

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Vliv a stanovení lidského cytomegaloviru u onkologických onemocnění

Popis TEMPI syndromu při Waldenströmově makroglobulinemii

Laparoscopic resection of retroperitoneal metastasis originating from sternal leiomyosarcoma – a case report



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

4

An abstract graphic in the background of the upper half of the page. It features a thin, light blue line drawing of a person's head and shoulders in profile, facing right. This is overlaid on a series of flowing, wavy bands in shades of teal, blue, and pink that sweep across the page from left to right.

DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

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

Senzory budoucnosti – elektrochemie jako nástroj pro detekci onkovirů a jiných biomarkerů

Pro většinu lidí představují viry jen nepříjemnou sezónní epizodu, která tu a tam přeroste v epidemii a výjimečně i v pandemii. V onkologii ale hrají mnohem sofistikovanější roli: stávají se ti chými spoluhráči, spolupachateli, nebo rovnou hlavními viníky v procesu nádorového bujení. Říkáme jim onkoviry: viry, které se podílejí na vzniku nebo progresi zhoubných nádorů a které „mají prsty“ až v 15–20 % všech lidských karcinomů. Některé, jako lidský papilomavirus (HPV) u karcinomu děložního hrdla nebo virus Epstein-Barr (EBV) u lymfomů, jsou dnes již dobře známými aktéry v onkologii. Některé viry však zůstávají mimo záři reflektorů – např. lidský cytomegalovirus (hCMV), což je herpesvirus, který si většina z nás nese v těle a který se nevydává klasickou onkogenní cestou, ale spíše nenápadně ovlivňuje nádorové mikroprostředí, imunitní odpověď i buněčné signální dráhy. V gliomech, především u glioblastomu, se opakovaně prokazuje přítomnost hCMV, a to na úrovni DNA, RNA i proteinů. Přímá kauzální souvislost však zůstává nejasná. Přesto právě onkomodulační vliv hCMV představuje fascinující oblast výzkumu: jak virus, který je v normální tkáni často neškodný, dokáže ve spolupráci s nádorem rozpoutat bouři. Na rozdíl od klasických onkovirů, které často zasahují přímo do genomu a transformují buňky, hCMV v gliomech spíše přizvukuje, než diriguje. Kupříkladu zvyšuje expresi proangiogenních faktorů (např. VEGF), podporuje nádorovou invazivitu nebo ovlivňuje apoptózu i metabolismus nádorových buněk. Navíc má silně imunomodulační účinky – umí tlumit prezentaci antigenů, potlačovat cytotoxickou odpověď a přispívat k tvorbě imunosupresivního mikroprostředí. Zkrátka, gliomům hraje do noty, aniž by sám hrál hlavní roli. Co ale činí celou oblast ještě záhadnější – a pro některé frustrující – je kontroverzní

důkaz přítomnosti hCMV ve vzorcích glioblastomu. Zatímco některé studie nacházejí virovou DNA nebo proteiny až ve 100 % vzorků, jiné – při použití odlišných metod – nenacházejí vůbec nic. Rozdíly mohou vycházet z použité metodiky (PCR vs. imunohistochemie vs. *in situ* hybridizace), kvality fixace tkání, ale možná i z biologické heterogenity samotného nádoru. V důsledku toho se hCMV ocitá na tenkém ledě mezi „nádorovým spolupachatelem“ a „neškodným kolemjdoucím“. Jisté ale je, že výzkum jeho role přináší nové otázky, včetně možných terapeutických cílů.

Detekce virových sekvencí v nádorových tkáních je jen jednou z mnoha oblastí, kde se ukazuje, že tradiční metody mají své limity. Se zvyšujícími se nároky na rychlost, přesnost a dostupnost diagnostiky roste zájem o nové analytické technologie, které by mohly doplnit nebo částečně nahradit klasické molekulárně biologické přístupy. Tento vývoj se netýká pouze onkovirů, ale i detekce širokého spektra nádorových biomarkerů – od proteinových markerů přes genetické mutace, nekódující RNA a metylace až po cirkulující nádorovou DNA. Tyto biomarkery významně ovlivňují časnou diagnostiku, monitorování léčby i prognózu pacienta. Jedním z nadějných směrů jsou i elektrochemické biosenzory, které si začínají nacházet cestu z laboratorní do klinického výzkumu. Elektrochemické metody mohou na první pohled znít jako něco, co patří spíše do hodin chemie nebo fyziky než jako nástroj pro onkologii. Opak je ale pravdou, za což velkou měrou vděčíme i významnému českému vědci a brněnskému rodáku prof. Emilu Palečkovi. Právě on totiž na konci 50. let 20. století jako první popsal elektrochemickou aktivitu DNA, čímž s nadsázkou položil základy dnešní dynamicky se rozvíjející oblasti DNA biosenzorů. Princip

těchto metod lze stručně popsat jako zachycení cílových biomarkerů, například DNA, RNA nebo proteinů, na povrchu elektrody (příp. jiného pevného substrátu), k čemuž slouží tzv. bioreceptory, tedy biomolekuly, které se specificky vážou na hledanou molekulu. Nejčastěji se používají DNA sondy (pro zachycení DNA a RNA), protilátky nebo aptamery (pro detekci proteinů) a také lektiny, které rozpoznávají cukerné složky u glykoproteinů. Po navázání dochází ke změnám elektrického proudu nebo potenciálu, které lze měřit a jež signalizují přítomnost konkrétního biomarkeru.

Naše laboratoř elektrochemie na Masarykově onkologickém ústavu se již dlouhodobě věnuje vývoji těchto nových metod a technologií pro detekci různých nádorových biomarkerů, zejména nukleových kyselin. Kromě rutinní metody PCR si přitom pomáháme také izotermálními amplifikačními technikami, které dokážou namnožit DNA nebo RNA při konstantní teplotě, a tak nevyžadují speciální přístroj pro cyklování teplot. Jsou i rychlejší, energeticky méně náročné a vhodné pro přenosná nebo point-of-care zařízení. Jednou z nejčastěji využívaných metod je LAMP (z angl. loop-mediated isothermal amplification), která umožňuje rychlou a citlivou detekci cílových sekvencí i v náročných podmínkách. LAMP je obzvláště vhodná pro analýzu patogenů vč. onkovirů a lze ji efektivně kombinovat s elektrochemickou detekcí. Kombinaci těchto metod jsme např. využili k analýze vysoce rizikových kmenů HPV u prekancerózy děložního hrdla, a to nejen pro zjištění přítomnosti infekce [1], ale také k detekci integrace HPV do genomu hostitele, což umožňuje posoudit virovou aktivitu, a tím i pravděpodobnost progresu onemocnění [2]. Jinými slovy, nejenže tam virus najdeme, ale taky ho chytíme při činu. Náš současný vý-

zkum se teď zaměřuje právě i na model hCMV, kde elektrochemii porovnáváme s rutinně používanými technikami typu qPCR nebo imunohistochemie na ko-hortě >100 pacientů s glioblastomem. LAMP technika s elektrochemickou detekcí se ovšem výborně osvědčila i při analýze PCA3 [3], tj. dlouhé nekódující RNA nadměrně exprimované u karcinomu prostaty, která slouží jako biomarker pro jeho detekci v moči, nebo při stanovení mutace V600E v genu BRAF [4], která je klíčovým onkogenním aktivátorem signální dráhy MAPK a významným prediktorem odpovědi na cílenou terapii u několika typů nádorů. I jiné izotermální techniky jsou dobře kombinovatelné s měřením na elektrodách, a to zejména technika RCA (z angl. rolling circle amplification), která je do češtiny trochu kostrbatě překládána jako amplifikace otáčivou kružnicí, nebo dokonce jako amplifikace valivým kruhem. Tak jako tak, RCA umožňuje vysoce se-

lektivní amplifikaci různých mutovaných variant genů, což jsme nedávno demonstrovali na mutaci G12V u onkogenu KRAS [5], která patří mezi nejčastější mutace u solidních nádorů a má zásadní význam pro diagnostiku, prognózu i volbu cílené terapie.

Shrňme tedy hlavní výhody elektrochemie. Jsou to rychlost, nízké náklady, miniaturizace a možnost jejího použití přímo u pacienta (tzv. point-of-care). Na rozdíl od imunohistochemie, PCR nebo sekvenování nové generace není potřeba náročná příprava vzorku ani drahé vybavení. Kromě toho lze senzory snadno upravit na různé cílové molekuly, což z nich dělá velmi flexibilní nástroj pro výzkum i budoucí diagnostiku v rámci decentralizované medicíny. A i když zatím není součástí běžné klinické praxe, elektrochemie v onkologii má potenciál změnit způsob, jak přistupujeme k detekci nemoci – a možná i k jejímu pochopení.

Literatura

1. Bartosik M, Jirakova L, Anton M et al. Genomagnetic LAMP-based electrochemical test for determination of high-risk HPV16 and HPV18 in clinical samples. *Anal Chim Acta* 2018; 1042: 37–43. doi: 10.1016/j.aca.2018.08.020.
2. Izadi N, Strmiskova J, Anton M et al. LAMP-based electrochemical platform for monitoring HPV genome integration at the mRNA level associated with higher risk of cervical cancer progression. *J Med Virol* 2024; 96(10): e70008. doi: 10.1002/jmv.70008.
3. Moranova L, Stanik M, Hrstka R et al. Electrochemical LAMP-based assay for detection of RNA biomarkers in prostate cancer. *Talanta* 2022; 238(Pt2): 123064. doi: 10.1016/j.talanta.2021.123064.
4. Moranova L, Strmiskova J, Ondraskova K et al. Electrochemical detection of BRAF V600E mutation in a liquid biopsy format: LAMPing the way to an improved diagnostics and treatment. *Adv Mat Technol* 2024; 10(7): 2401404. doi: 10.1002/admt.202401404.
5. Sebuyoya R, Sevcikova S, Yusuf B et al. Integrating isothermal amplification techniques and LNA-based AI-assisted electrochemical bioassay for analysis of KRAS G12V point mutation. *Talanta* 2025; 288: 127709. doi: 10.1016/j.talanta.2025.127709.

*Mgr. Martin Bartošík, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno*



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 $\geq 1\%$. Neoadjuvantní a adjuvantní léčba NSCLC: v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě následované léčbou přípravkem OPDIVO v monoterapii k adjuvantní léčbě u dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1 $\geq 1\%$. Maligní mezoteliom pleury (MPM): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě neresekovatelného MPM u nepředléčených 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 jizvy (EC nebo GEJ): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální jizvy (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 EC 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) 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; 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; 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 v maximálně 4 dávkách, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. **ESCC:** 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, první dávka za 3 týdny. **Kombinace s kabozantinibem:** **RCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg nivolumabu i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s ipilimumabem a chemoterapií:** **NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každých 6 týdnů a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny každé 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií:** **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny ve 4 cyklech v neoadjuvantní, následně adjuvantní léčba 480 mg nivolumabu každé 4 týdny do progresu nebo recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až po dobu 13 cyklů. **ESCC:** 240 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny i.v. infuzí (30 min) s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **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. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 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, jejichž riziko vzniku je vyšší u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NU 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 NU 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 inhibuje nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými 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, hyperglykémie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalcémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hypokalcémie a hyperkalcémie. **Více podrobnosti k NU, 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 koncentráty v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a trnavé modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentráty 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:** 05/2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: 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., Budejovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

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

Obsah | Contents

Editorial

- Senzory budoucnosti – elektrochemie jako nástroj pro detekci onkovirů a jiných biomarkerů** 247
Bartošík M.

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Vliv a stanovení lidského cytomegaloviru u onkologických onemocnění** 254
Impact and detection of human cytomegalovirus in oncological diseases
Fried A., Strmisková J., Magerová K., Hendrych M., Bartošík M., Moráňová L.
- Integrativní medicína v onkologii – mezi vědou, ideologií a pragmatizmem** 264
Integrative medicine in oncology – between science, ideology, and pragmatism
Světlák M.
- Od tradiční čínské medicíny po molekulární onkologii – pleiotropní účinky tauroursodeoxycholové kyseliny** 270
From traditional Chinese medicine to molecular oncology – pleiotropic effects of tauroursodeoxycholic acid
Vavrušáková B., Bartošová R., Svoboda M., Moráň L.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Popis TEMPI syndromu při Waldenströmově makroglobulinemii** 283
Description of TEMPI syndrome in Waldenström's macroglobulinemia
Adam Z., Leová L. N., Patočková M., Rajecká S., Nehyba S., Borský M., Kotašková J., Kubeš V., Kisoová J., Vaníček J., Pazdičová Z., Řehák Z., Foukal J., Čermák A., Adamová Z., Zdražilová-Dubská L., Starý K., Boichuk I., Pour L.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Laparoscopic resection of retroperitoneal metastasis originating from sternal leiomyosarcoma – a case report** 302
Laparoskopická resekce retroperitoneální metastázy pocházející ze sternálního leiomyosarkomu – kazuistika
Ioannidis O., Kotidis E., Anestiadou E., Matzarakis I., Skliris J. P., Symeonidis S., Bitsianis S., Kerasidou O., Kaprianou M., Chatzianestiadou C., Salta-Poupnara E., Tserkezidis F., Angelopolos K., Angelopoulos S.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

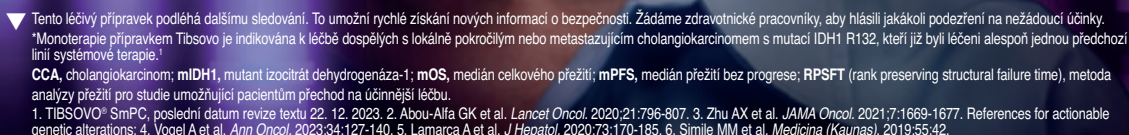
- Komentář ke klinické studii CheckMate 9ER** 307
Commentary on the CheckMate 9ER clinical trial
Richter I., Bartoš J., Dvořák J.



TIBSOVO®:
PERSONALIZOVANÁ LÉČBA
PRO MAXIMÁLNÍ BENEFIT*

- 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 izocitrátdehydrogenazy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangioliocarcinomem 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 cholangioliocarcinomu:* 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 diferenciální syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciálního 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 furorenidů klinicky indikováno ke vylučování příznaků diferenciálního 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 podvůhu. *Těžká porucha funkce ledvin:* Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. *Porucha funkce later:* U pacientů se středně těžkou a těžkou

poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používajte se opatrností a pečlivě sledujte. Používejte se opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). **Pomocné látky:** látkozla a sodík (množství 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 QT; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. **Opatření:** hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA: TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE:** Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerni ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Isovšenidn může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání barierové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících isovšenidn byla hlášena únav a závrať. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** u AML: *Velmi časté:* Diferenciální syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závrať, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužený interval 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, únav a, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté:* Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, ka, prodloužený interval QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ: VLASTNOSTI:** Isovšenidn je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-keulogulátát ((-KGL) na 2-hydroxyglulátát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenzi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku isovšenidn ve všech indikacích zcela objasněn. **POMÍNKY 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, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 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 KONGRESU | CONGRES REPORTS

Metastatický karcinom pankreatu – nový směr k lepší péči v první linii? 310

AKTUALITY ONKOLOGII | ONCOLOGY REPORTS

Nová doporučení NCCN pro odvykání kouření u onkologických pacientů 318

AKTUALITY Z NÚVR | NUVR REPORTS

320

PERSONALIA

Zemřel primář MUDr. Zdeněk Mechl, CSc. 322
Žaloudík J.

Richard Werner – 150 let od narození 325
Šlampa P.

Cílená léčba pro vhodné pacienty s FGFR2 pozitivním[#] cholangiocarcinomem¹

Odpovědi ukazují, co je možné*

Pemazyre[®]
pemigatinib tablety

ÚHRADA od 1. 7. 2025³



* Odpověď nádoru byla hodnocena nezávislou revizní komisí podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) verze 1.1.1.2 Červené tečkovaná čára označuje mezni hodnotu pro PR (~30 %).
† ORR: 37,0 % (95% CI: 27,94–46,86); CR: 2,8 % (n=3); PR: 34,3 % (n=37); ‡ Median DOR: 9,13 měsíce (95% CI: 6,01 – 14,49).²

Cholangiocarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2)

CR, kompletní odpověď; DOR, délka trvání odpovědi; FGFR2, receptor typu 2 pro fibroblastový růstový faktor; ORR, celková četnost objektivních odpovědí; PR, částečná odpověď.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku PEMAZYRE; 2. Vogel A, et al. ESMO Open 2024;9(6): 103488; 3. NPM Rozhodnutí PEMAZYRE, Sp. zn. SUKLS75487/2024, sukl.cz.

Obrazek převzat z: Abou-Alfa GK, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:671–84. Copyright © 2020 se svolením Elsevier Ltd. Všechna práva vyhrazena. Obrazek je pouze ilustrativní; přesné znázornění vodorovného grafu naleznete na: <https://www.pemazyre.eu/gb/hcp/efficacy>

Léčivý přípravek Pemazyre je hrazen v monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiocarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie. Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity i přes snížení dávky.³



UK/PEMA/P/22/0014, Datum vytvoření: Srpen 2022
Vytvořeno a financováno společností Incyte Biosciences International Sàrl. © 2022, Incyte. Všechna práva vyhrazena.
PEMAZYRE, logo PEMAZYRE a logo Incyte jsou chráněné obchodní značky společnosti Incyte.

Zkrácená informace o léčivém přípravku PEMAZYRE (pemigatinibum)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným Souhrnem údajů o přípravku (SmPC).

Název přípravku: Pemazyre 4,5 mg tablety, Pemazyre 9 mg tablety, Pemazyre 13,5 mg tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Pemazyre 4,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 4,5 mg. Pemazyre 9 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 9 mg. Pemazyre 13,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 13,5 mg. Úplný seznam pomocných látek viz SmPC. **Indikace:** monoterapie přípravkem Pemazyre je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiocarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 pro fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie. **Dávkování a způsob podání:** léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s karcinomem žlučových cest. Stav pozitivitu fúze FGFR2 musí být znám před zahájením léčby přípravkem Pemazyre. Hodnocení pozitivitu fúze FGFR2 ve vzorku nádoru má být provedeno pomocí vhodného diagnostického testu. Doporučená dávka je 13,5 mg pemigatinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby. Pokud dojde k opoždění dávky pemigatinibu o 4 nebo více hodin nebo pokud dojde po užití dávky ke zvracení, nesmí být podána další dávka a podávání má být obnoveno s další plánovanou dávkou. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud se u pacienta neprokáže progres onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Další podrobnosti a pokyny pro úpravu dávky viz SmPC. **Starší pacienti:** Dávka pemigatinibu je stejná u starších pacientů jako u mladších dospělých pacientů. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou, středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním onemocněním ledvin (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost přípravku Pemazyre u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek Pemazyre je určen k perorálnímu podání. Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu. Pacienti nemají tablety drtit, žvýkat, dělit nebo rozpouštět. Pemigatinib lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání s třezalkou tečkovanou. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podrobnější údaje o potenciální toxicitě a lékových interakcích, stejně jako informace o monitorování a léčbě, včetně doporučených úprav dávkování jsou uvedeny v SmPC. **Hyperfosfatemie:** hyperfosfatemie je farmakodynamický účinek, který se očekává při podávání pemigatinibu. Doporučení pro léčbu hyperfosfatemie zahrnují omezení fosfátů ve stravě, podávání léčby snižující hladinu fosfátů a v případě potřeby úpravu dávky. Další podrobnosti viz SmPC. **Hypofosfatemie:** v případě výskytu hypofosfatemie je třeba zvážit přerušení léčby snižující hladinu fosfátů a diety. Další podrobnosti viz SmPC. **Serózní odchlípení sítnice:** pemigatinib může způsobit serózní odchlípení sítnice, které se může projevit příznaky jako rozmazané vidění, sklivcové zákal nebo fotopsie. Oftalmologické vyšetření, včetně optické koherentní tomografie (optical coherent tomography, OCT) se má provést před zahájením léčby a dále v průběhu léčby. Podrobnosti o požadavcích na OCT a pokyny pro úpravu dávky v případě serózního odchlípení sítnice jsou uvedeny v SmPC. **Suché oči:** pemigatinib může způsobovat suché oči. Pacienti mají používat oční demulcenty, aby předcházeli nebo případně léčili suché oči. **Zvýšená hladina kreatininu v krvi:** pemigatinib může zvyšovat sérový kreatinin snížením renální tubulární sekrece kreatininu. Pokud je pozorováno přetrvávající zvýšení sérového kreatininu, je třeba zvážit alternativní markery funkce ledvin. **Metastázy v CNS:** vzhledem k tomu, že v této studii nebyly povoleny neléčené nebo progredující metastázy v mozku/CNS, účinnost u této populace nebyla hodnocena a nelze učinit žádná doporučení týkající se dávkování, nicméně se očekává, že penetrace pemigatinibu hematoencefalickou bariérou bude nízká. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** inhibitory protonové pumpy: je třeba se vyhnout současnému podávání pemigatinibu s inhibitory protonové pumpy. **Silné inhibitory CYP3A4:** současné podávání pemigatinibu se silnými inhibitory CYP3A4 vyžaduje úpravu dávky. Pacienty je třeba upozornit, aby se během užívání pemigatinibu vyhnuli konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy. **Induktory CYP3A4:** současné podávání pemigatinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje. **Účinek pemigatinibu na substráty CYP2B6:** při podávání pemigatinibu se substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem se doporučuje pečlivě klinické sledování. **Účinek pemigatinibu na substráty P-gp:** podání pemigatinibu má být odděleno dobou nejméně 6 hodin před nebo po podání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem. Další podrobnosti o možných interakcích s dalšími léčivými přípravky viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek Pemazyre nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav žen nevyžaduje léčbu pemigatinibem. U žen ve fertilním věku a u mužů s partnerkami ve fertilním věku je během léčby pemigatinibem a po dobu 1 týdne po ukončení léčby nutné používat účinnou metodu antikoncepce. Kojení má být během léčby přípravkem Pemazyre a po dobu 1 týdne po poslední dávce přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** s pemigatinibem jsou spojeny nežádoucí účinky, jako je únava a poruchy zraku, proto může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** kompletní výčet a informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. **Velmi časté:** hyponatremie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, dysgezie, suché oči, nauzea, stomatitida, průjem, zácpa, sucho v ústech, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, toxické poškození nehtů, alopecie, suchá kůže, artralgie, únava, zvýšená hladina kreatininu v krvi. **Časté:** serózní odchlípení sítnice, keratitida punctata, rozmazané vidění, trichitáza, abnormální růst vlasů. **Méně časté:** kožní kalcifikace. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 4 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/21/1535/001-006. **Datum první registrace:** 26. března 2021. **Datum posledního prodloužení registrace:** 2. července 2025. **Datum revize:** 07/2025. URČENO PRO ODBORNOU VĚŘENOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hybernská 1034/5, 110 00 Praha 1, tel.: +420 242 434 222. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. Nežádoucí účinky musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> nebo firmě Swixx Biopharma s.r.o. prostřednictvím e-mailu: medinfo.czech@swixxbiopharma.com

Verze 4

Vliv a stanovení lidského cytomegaloviru u onkologických onemocnění

Impact and detection of human cytomegalovirus in oncological diseases

Fried A.^{1,2}, Strmisková J.^{1,2}, Magerová K.³, Hendrych M.⁴, Bartošík M.¹, Moráňová L.¹

¹ Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ Brno

² Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, MU Brno

³ Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, MU Brno

⁴ I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Lidský cytomegalovirus (human cytomegalovirus – hCMV) je rozšířený herpesvirus, přičemž u imunokompetentních jedinců probíhá infekce tímto virem obvykle asymptomaticky. U imunokompromitovaných pacientů však může způsobit závažné klinické komplikace. V kontextu nádorových onemocnění hCMV vykazuje onkomodulační účinky ovlivňující nádorový růst, odpověď imunitního systému a účinnost léčby. Stále více důkazů naznačuje, že terapeutické strategie cílené na hCMV by mohly zlepšit prognózu onkologických pacientů. Přesto zůstává detekce tohoto viru v nádorové tkáni nebo tělních tekutinách problematická, přičemž výsledky se často liší v závislosti na použité metodologii a typu vzorku. **Cíl:** Tato práce poskytuje komplexní přehled o roli hCMV v nádorových onemocněních. Popisuje genom hCMV a funkci jeho klíčových proteinů se zaměřením na jejich roli v onkomodulaci. Podrobně rozebírá mechanismy virové interakce s buněčnými signálními dráhami, dopady infekce a reaktivity na klinický průběh onkologických onemocnění a zvláštní pozornost věnuje vlivu hCMV na glioblastom, vč. studií hodnotících efekt antivirové léčby. Dále jsou diskutovány standardní diagnostické metody vč. imunohistochemie, ELISA a polymerázové řetězové reakce, přičemž jsou uvedeny nejčastěji používané komerčně dostupné diagnostické sady schválené pro klinickou praxi. Závěr práce shrnuje hlavní výzvy spojené s diagnostikou a léčbou hCMV v kontextu onkologie a věnuje se perspektivám budoucích terapeutických přístupů, vč. vývoje dendritických vakcín.

Klíčová slova

lidský cytomegalovirus – glioblastom – antivirová léčba – imunohistochemie – klinická diagnostika

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. Ludmila Moráňová, Ph.D.

Výzkumné centrum aplikované
molekulární onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: ludmila.moranova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 3. 2025

Přijato/Accepted: 24. 6. 2025

doi: 10.48095/ccko2025254

Summary

Background: Human cytomegalovirus (hCMV) is a widely prevalent herpesvirus that typically remains asymptomatic in immunocompetent individuals. However, in immunocompromised patients, it can cause severe clinical complications. In the context of cancer, hCMV exhibits oncomodulatory effects, influencing tumor growth, immune response, and treatment efficacy. Growing evidence suggests that therapeutic strategies targeting hCMV could improve cancer patient prognosis. Nevertheless, detecting this virus in tumor tissue or body fluids remains challenging, with results often varying depending on the methodology used and the type of sample analyzed. **Aim:** This study provides a comprehensive overview of the role of hCMV in cancer. It describes the hCMV genome and the functions of its key proteins, focusing on their involvement in oncomodulation. The study thoroughly examines the mechanisms of viral interactions with cellular signaling pathways, the effects of infection and reactivation on the clinical course of cancer, and pays special attention to the impact of hCMV on glioblastoma, including studies assessing the effectiveness of antiviral therapy. Furthermore, standard diagnostic methods, including immunohistochemistry, ELISA, and polymerase chain reaction, are discussed, along with the most commonly used commercially available diagnostic kits approved for clinical practice. The study concludes by summarizing the key challenges associated with hCMV diagnosis and treatment in oncology and explores future therapeutic approaches, including the development of dendritic cell vaccines.

Key words

human cytomegalovirus – glioblastoma – antiviral therapy – immunohistochemistry – clinical diagnostics

Úvod

Lidský cytomegalovirus (human cytomegalovirus – hCMV) je virus s dvouřetězcovou DNA z rodiny *Herpesviridae*, který se podobně jako ostatní viry této skupiny vyznačuje schopností perzistence a reaktive v hostitelském organismu. Prevalence hCMV je značně vysoká, přičemž v industrializovaných zemích dosahuje přibližně 70 % a v rozvojových zemích až 100 % [1].

U zdravé populace probíhá infekce hCMV většinou asymptomaticky, avšak u imunokompromitovaných jedinců může primoinfekce nebo reaktive vést k závažným klinickým projevům. Význam hCMV narůstá i v kontextu nádorových onemocnění, kde byly popsány jeho onkomodulační účinky, které mohou ovlivnit chování a progresi nádorů, efektivitu léčby i imunitní odpověď organismu. Studie naznačují, že cílená léčba zaměřená na hCMV nad rámec standardní terapie může zlepšit kvalitu života pacientů a přispět k delšímu celkovému přežití [2,3].

Detekce hCMV u onkologických pacientů však zůstává předmětem intenzivního zkoumání a diskuzí. Výsledky se značně liší v závislosti na použitém biologickém materiálu, metodách detekce a jejich provedení. Pozitivní nálezy se proto pohybují v širokém rozmezí od 0 do 100 %. Zlatým standardem pro detekci přesto zůstává imunohistochemické vyšetření (imunohistochemie – IHC) a polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction – PCR).

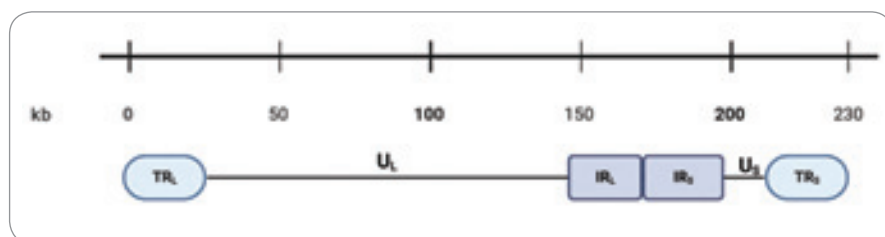
Role lidského cytomegaloviru u onkologických onemocnění

V roce 1973 byl poprvé pozorován onkogenní potenciál hCMV, kdy tento virus transformoval křeččí embryonální fibroblasty [4]. Přestože se tehdy uvažovalo o jeho možné roli v onkogenezi, nedostatek přesvědčivých důkazů vedl k tomu, že byl později považován spíše za onkomodulační virus. Onkomodulace lze definovat jako proces, při kterém virus mění vlastnosti nádorových buněk a ovlivňuje progresi onemocnění [5]. Te-

prve v posledních letech se však objevují studie, které znovu otevírají otázku jeho přímého onkogenního potenciálu, přesto dosud nepatří mezi sedm uznávaných onkogenních virů [6,7].

Se svou velikostí 240 kbp se hCMV řadí mezi největší virové genomy infikující člověka [8]. Skládá se ze dvou domén označovaných jako unikátní dlouhá (U_L) a unikátní krátká (U_S), které jsou lemovány dvojicí inverzně se opakujících sekvencí (TR_L a IR_L , IR_S a TR_S) (obr. 1) [9]. Genotypy hCMV je možné rozlišovat podle genů kódujících některé glykoproteiny. Za základní se považuje rozdělení podle typu glykoproteinu B, který je kódován genem *UL55*, na pět genotypů gB1, gB2, gB3, gB4 a gB5. Podle glykoproteinu H kódovaného genem *UL75* se virus dále dělí na genotypy gH1 a gH2. Vysoce polymorfní gen *UL73*, který kóduje glykoprotein N, umožňuje rozlišení dalších sedmi genotypů: gN1, gN2, gN3a, gN3b, gN4a, gN4b a gN4c. Jednotlivé alely genů a jejich kombinace však nelze spolehlivě spojit s konkrétním fenotypem viru s ohledem na patogenезi nebo rezistence na antivirotika [10].

hCMV kóduje stovky proteinů, které zasahují do mnoha procesů v infikovaných hostitelských buňkách, a mají tak zásadní vliv na jejich funkci [12]. První jsou exprimovány geny označované jako immediate-early, které řídí jak virovou, tak buněčnou expresi genů za účelem optimalizace hostitelského prostředí k produkci virové DNA. Dále jsou transkribovány časné (early) virové geny ovlivňující replikaci virové DNA a nako-



Obr. 1. Schéma struktury genomu hCMV (upraveno podle [11]).

IR_L – dlouhá vnější repetitivní sekvence, IR_S – krátká vnější repetitivní sekvence, TR_L – dlouhá terminální repetitivní sekvence, TR_S – krátká terminální repetitivní sekvence, U_L – dlouhá unikátní sekvence, U_S – krátká unikátní sekvence

nec jsou přepisovány geny pozdní (late) kódující strukturální proteiny viru [13].

K šíření hCMV dochází především prostřednictvím tělních tekutin (slinami, krví, transplacentárně, mateřským mlékem apod.) [14]. Po primární infekci hCMV přechází do latence a v infikovaném jedinci přetrvává po zbytek života. U hCMV můžeme rozlišovat tři subtypy infekce – primární, sekundární a superinfekci [15]. Primární infekce nastává po expozici vnímavého jedince. V monocyttech a CD34+ hematopoetických kmenových buňkách v kostní dřeni virus následně přechází do latence [16]. Dalším významným rezervoárem infekce jsou tkáňové endoteliální buňky [17]. Za určitých podmínek může nastat reaktive viru s následující sekundární infekcí. Reaktive nastává u jedinců se sníženou funkcí imunity, např. HIV pozitivních pacientů, jedinců po transplantacích nebo s onkologickým onemocněním. O superinfekci se jedná v případě, že kontakt s infekční osobou způsobí reinfekci u jedince navzdory tomu, že již jednou infekci hCMV prodělal [15].

Na klinický dopad hCMV infekce a reaktive u onkologických pacientů je možné nahlížet dvěma způsoby. V prvním případě lze virovou infekci vnímat v kontextu oslabené imunity onkologických pacientů, kvůli čemuž se virus následně reaktivuje a může být příčinou zvýšené mortality. U těchto jedinců může reaktive hCMV velmi rychle přejít v život ohrožující onemocnění. Pacienti mají širokou škálu příznaků vč. horečky, enterokolitidy, pneumonitidy, retinitidy, hepatitidy, encefalitidy a nefritidy [18,19]. Tento průběh infekce můžeme pozorovat i u dalších skupin imunokompromitovaných osob.

V tomto kontextu hraje u reaktive významnou roli potlačená funkce imunitního systému. Klíčovým procesem je diferenciace progenitorových buněk a cytokinová signalizace spojená se zánětem [20,21]. Diferenciace myeloidních progenitorů na makrofágy nebo dendritické buňky způsobuje reaktivaci díky indukci genového lokusu MIE (major immediate early region), nezbytného pro spuštění lytické infekce [22].

Druhý typ případu hCMV infekce u onkologických pacientů je přítomnost vi-

rové DNA a proteinů u solidních nádorů, kde je pozorován vliv viru na mikroprostředí nádoru. Mnoho studií taktéž poukazuje na onkomodulační efekt tohoto viru [5,12]. Navíc je důležité rozlišit původ virové DNA u nádorů, jelikož se může jednat pouze o náhodný nálezný, který je zapříčiněn celkovou viremii [5].

K lepšímu pochopení vztahů mezi infekcí hCMV a nádorovou progresí je důležité zmínit i klinicky významnou souvislost mezi reaktivací latentního viru a onkologickou léčbou. Genotoxické terapie, jako je ionizující záření nebo chemoterapie, indukují poškození DNA a replikační stres ve zhoubných i zdravých buňkách [23,24]. Recentní studie ukazují, že právě stres vyvolaný genotoxickou terapií může vést k reaktivaci latentní infekce hCMV. Merchut-Maya et al. prokázali, že infekce hCMV sama o sobě zpomaluje postup replikační vidlice, zvyšuje její asymetrii a zpomaluje odpověď na poškození DNA. Dále ukázali, že poškození DNA způsobené genotoxickými látkami zvyšuje expresi časných virových genů (*IE72/86*), čímž podporuje virovou reaktivaci. Proteiny hCMV jsou častěji detekovány v rekurentních nádorech po terapii než v primárních biotických vzorcích, což naznačuje souvislost mezi léčbou, reaktivací viru a následnou progresí nádoru. Tento fenomén, kdy protinádorová terapie paradoxně podporuje virovou reaktivaci a zvyšuje replikační stres a genomovou nestabilitu, může přispívat k agresivnějšímu chování nádoru a rezistenci vůči léčbě [25,26].

Studie poukazující na souvislost mezi infekcí hCMV a progresí a rozvojem onkologických onemocnění jsou nejčastěji spojovány s karcinomem prsu [27,28], kolorektálním karcinomem [29] nebo nádory mozku [30,31].

Onkomodulační potenciál je zapříčiněn proteiny, které jsou kódovány geny hCMV. Nejčastěji jsou v této souvislosti studovány geny *UL123* (IE1), *UL122* (IE2) [32], *US28* [33] nebo *UL76* [34]. Produkty těchto genů následně zasahují do buněčných procesů a mají za následek např. deregulaci buněčného cyklu [35], necitlivost k buněčné smrti [36] nebo únik před imunitním systémem (tab. 1) [37].

Bezprostředně po vstupu viru do buňky se spouští exprese proteinů IE1 a IE2, ty následně regulují expresi dalších genů, a to jak virových, tak i genů hostitelské buňky [38]. Oba tyto proteiny se mohou vázat na členy rodiny proteinů Rb. Protein IE1 interaguje s p107, zatímco IE2 se váže na protein Rb (pRb). Tato vazba přispívá k hyperfosforylaci pRb, čímž ztrácí svou inhibiční funkci. Výsledkem je uvolnění transkripčních faktorů E2F, které podporují přechod buňky do S-fáze a následnou replikaci genetické informace [39].

Protein IE2 je schopný interagovat s p53, přičemž tato interakce vede k potlačení transkripční funkce p53 a následnému snížení transkripční aktivity p53-dependentních genů [40]. Oba tyto proteiny mohou inhibovat indukci apoptózy tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF-alfa) [36]. Schopnost blokovat apoptózu je klíčová pro replikaci viru a přetrvávání v hostitelské buňce.

US28 je virový receptor spářený s G proteinem (G protein-coupled receptor – GPCR). Tento receptor je exprimovaný během lytické replikace i během virové latence, pro kterou je nezbytný. US28 se váže na širokou škálu chemokinů, ale vykazuje také obzvláště vysokou konstitutivní aktivitu. Tato aktivita moduluje širokou síť buněčných drah. Díky tomu mění prostředí hostitelské buňky ve prospěch viru [41]. Exprese US28 vyvolává pro-angiogenní a transformovaný fenotyp tím, že reguluje expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) a aktivuje růst buněk a progresi buněčného cyklu [42]. Během lytické infekce podporuje protein US28 proliferační signály prostřednictvím mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK), Wnt a NFκB [43], čímž ovlivňuje chemotaktické a mitotické procesy.

Vliv lidského cytomegaloviru na léčbu onkologických onemocnění

Onkomodulační účinky hCMV byly pozorovány u řady malignit, přičemž nejvyšší prevalence hCMV-pozitivních nádorových buněk byla zaznamenána u glioblastomu (GB), IDH-wildtype a karcinomu prsu [52,53]. Recentní publikace (2024) se zaměřila na studium vlivu

Tab. 1. Funkce a onkomodulační význam klíčových proteinů hCMV.

Protein	Regulační funkce	Onkomodulační potenciál	Zdroj
pUL123 (IE1)	vstup do S fáze suprese p53 a pRb deregulace exprese cyklinu E aktivace telomerázy inhibice apoptózy indukce chromozomálních aberací	buněčné dělení necitlivost k růstovým supresorům nesmrtelnost zánět zvýšené přežívání buněk genomová nestabilita a mutace	[32,44,45]
pUL122 (IE2)	vstup do S fáze vazba na p53 aktivace PI3K/Akt dráhy indukce exprese TGF-beta	buněčné dělení necitlivost k růstovým supresorům zvýšené přežívání buněk potlačení imunitního systému	[5,32]
pUS28	aktivace dráhy IL6/JAK/STAT3 indukce exprese VEGF aktivace NF-kB	buněčné dělení růst nádorů zvýšená angiogeneze zvýšené přežívání buněk	[5,42,46]
pUL76	indukce chromozomálních aberací	genomová nestabilita a mutace	[34]
pUL97	fosforylace a inaktivace pRb	vyhýbaní se růstovým supresorům	[47]
pUL36 (vICA)	inhibice aktivace kaspázy 8 a apoptózy	zvýšené přežívání buněk	[48]
pUL37x1 (vMIA)	inhibice mitochondriemi zprostředkované apoptózy	zvýšené přežívání buněk	[49]
pUL111A (vIL10)	aktivace STAT3 produkce homologů imunosupresivních cytokininů	buněčné dělení, migrace a metastazování aktivace telomerázy potlačení imunitního systému	[50]
pUL83 (pp65)	zvýšená frekvence mutací antagonista aktivačního receptoru NKp30	genomové mutace únik před imunitním systémem	[51]

hCMV – lidský cytomegalovirus, NF-kB – nukleární faktor kappa B, TGF – transformující růstový faktor, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

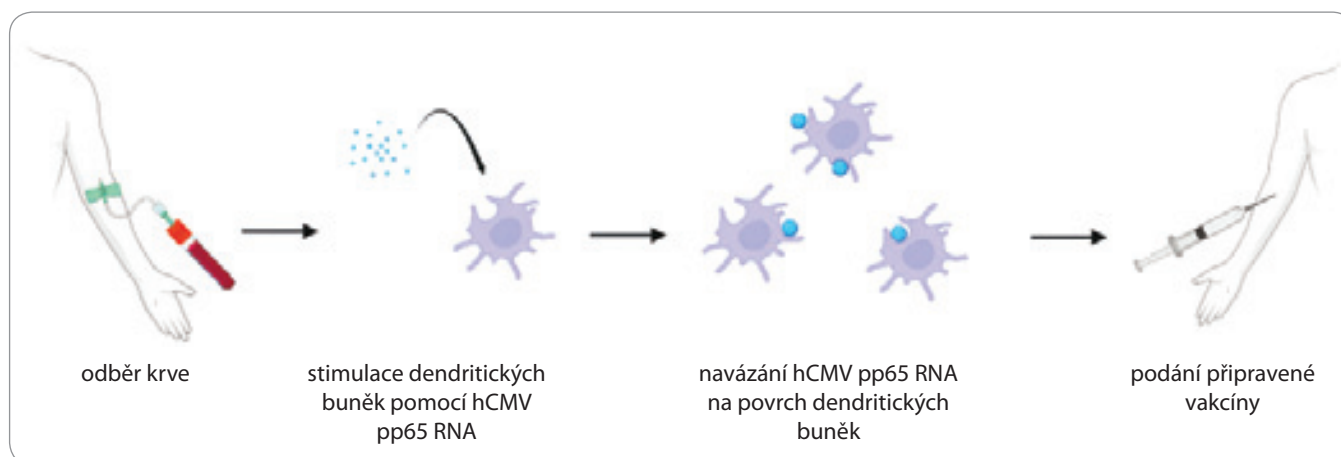
hCMV na karcinomu prsu na myších modelech a klinických vzorcích karcinomu prsu. Single-cell sekvenování (sekvenování jednotlivých buněk) společně s analýzou prostorového transkriptomu ukázalo, že přítomnost viru přispívá k imunosupresivnímu prostředí. hCMV potlačuje proliferaci a aktivaci tzv. natural killers (NK) buněk a podporuje akumulaci Th2 lymfocytů, čímž zhoršuje schopnost imunitního systému bojovat s nádorem. Na myších modelech vedla infekce myším CMV k nárůstu mozkových metastáz a kratšímu přežití [54].

GB představuje nejčastější primární nádor mozku. Přestože je standardní léčba GB velmi agresivní a zahrnuje chirurgickou resekci následovanou radioterapií a chemoterapií, medián celkového přežití zůstává přibližně 15–16 měsíců [55,56]. V posledních letech se cílená

léčba zaměřená na hCMV jeví jako slibná léčebná strategie s potenciálem prodloužit celkové přežití pacientů a zlepšit kvalitu jejich života. Princip léčby spočívá v podávání antivirotik, které inhibují virovou DNA polymerázu, či cílené imunoterapie. První klinická studie zaměřená na aplikaci antivirotika valgancikloviru byla realizována ve švédském Institutu Karolinska (2013). V této studii bylo 42 pacientů s GB rozděleno do dvou ramen – jednomu byla kromě standardní léčby po dobu 6 měsíců podávána antivirotika (dvě tablety valgancikloviru v dávce 450 mg 2× denně po dobu 3 týdnů, následně jedna tableta 2× denně až do 24. týdne), druhé rameno užívalo placebo. Přestože nedošlo ke zmenšení velikosti nádorů, medián celkového přežití pacientů léčených valganciklovirem dosahoval 24 měsíců ve srovnání se 14 měsíci u kontrolní skupiny [57]. Tato studie

byla ovšem kritizována za nevhodný metodický koncept, zejména kvůli zkreslení typu „immortal time bias“. Jedná se o zkreslení, kdy je do studie nesprávně zahrnuto období, během kterého nemohla nastat nežádoucí událost (např. smrt), což může vést k přecenení účinnosti léčby nebo intervence [58]. Novější publikovaná studie této švédské skupiny (2022), která byla navržena tak, aby lépe eliminovala podobná zkreslení, ukázala, že pacienti s relabujícím GB léčení standardní terapií doplněnou antivirotikem dosáhli mediánu přežití 12 měsíců, zatímco pacienti bez této přídavné léčby pouze 7 měsíců [2].

Důležitým prognostickým faktorem se ukázala být také hCMV séropozitivita. Pacienti diagnostikovaní IgG+ vykazovali signifikantně kratší celkové přežití ve srovnání s pacienty s hCMV IgG– (530 vs. 404 dní) [59]. Navíc bylo



Obr. 2. Schématické znázornění procesu přípravy a aplikace dendritické vakcíny (upraveno podle [64]).
hCMV – lidský cytomegalovirus

zjištěno, že pacienti s GB, u nichž bylo pomocí IHC detekováno méně než 25 % hCMV-pozitivních nádorových buněk, přežívali v průměru o 20 měsíců déle a jejich onemocnění progredovalo později než u pacientů s vyšší náloží hCMV. Tito pacienti zároveň vykazovali nižší expresi antigenu IE1 klíčového pro replikaci hCMV [60,61].

Závažným problémem, který se může objevit až u 20 % pacientů s gliomem nebo mozkovými metastázemi podstupujících radioterapii, je náhlé zhoršení neurologických funkcí (např. řeči či motoriky) během 4 týdnů po zahájení léčby. Tento jev je často spojen s reaktivací hCMV, což vede ke zvýšení agresivity nádorových buněk a k možnému urychlení recidivy onemocnění. Podání antivirotik v těchto případech vede k výraznému zlepšení neurologického stavu pacientů a kvality jejich života. U pacientů s hCMV asociovanou encefalopatií byl medián přežití 99 dní (1leté přežití 22 %), zatímco u pacientů bez prokázané hCMV viremie dosahoval medián přežití 570 dní (1leté přežití 69 %) [62].

V současnosti probíhá několik klinických studií zaměřených na využití vakcín na bázi dendritických buněk. Tyto vakcíny využívají zvýšené exprese hCMV v nádorové tkáni pacientů s GB a podporují aktivaci hCMV specifické T-buněčné imunity, která následně cíleně likviduje nádorové buňky. Dendritické buňky jsou izolovány buď z periferní krve, nebo z CD34+ hematopoetických kmenových buněk pacienta. Následně

jsou *ex vivo* senzibilizovány hCMV antigeny a poté opětovně podány pacientovi s cílem podpořit vznik specifické imunitní odpovědi (obr. 2) [63,64]. Pouze 5 % takto upravených dendritických buněk dosáhne lymfatických uzlin, což snižuje jejich účinnost. Z tohoto důvodu je nezbytné použití adjuvans, např. difterického nebo tetanického toxoidu, která výrazně zvyšují efektivitu imunizace [65].

Dosavadní klinické studie v raných fázích potvrdily, že vakcíny cílené na fosfoprotein pp65 mohou vyvolat specifickou T-buněčnou imunitní odpověď [65,66]. Např. studie NCT00639639 [66] aplikovala hCMV cílené dendritické buňky jedenácti pacientům s nově diagnostikovaným GB nad rámec standardní terapie. Medián celkového přežití těchto pacientů dosahoval 41 měsíců, zatímco u kontrolní skupiny, které byly podávány neupravené dendritické buňky, bylo mediánové přežití pouze 19 měsíců [66]. Navazující studie s názvem ELEVATE (2015–2020) měla tato pozorování potvrdit na větší kohortě pacientů. Z dosavadních tří klinických studií, zahrnujících celkem 23 pacientů, přežila třetina déle než 5 let [3].

Standardní metody detekce hCMV

V současné době existuje hned několik metodických přístupů pro detekci cytomegalovirové infekce u člověka, z nichž je většina komerčně dostupná v podobě standardizovaných testovacích sad

(tab. 2). Nejčastějšími důvody pro testování hCMV u pacientů je potřeba zjištění přítomnosti viru či jeho reaktivace při transplantacích orgánů, kdy jsou pacienti imunokompromitováni, a preventivní testování těhotných žen, obzvláště pokud u nich byla prokázána séropozitivita po dřívější infekci hCMV, či novorozenců [67]. V poslední době existuje ale také předpokládaná souvislost mezi infekcí hCMV a rozvojem některých nádorových onemocnění, která vzbuzuje ještě větší potřebu testování, avšak pro tyto účely bohužel dosud nejsou schválené a komerčně dostupné testovací sady. V základním principu se testy dají rozdělit na ty, co detekují samotný virus (DNA, RNA, proteiny), a testy detekující imunitní odpověď na přítomnost viru v organismu (IgG, IgM, IgA). Dle jiného členění jsou rozlišovány testy detekující nukleové kyseliny, proteiny či cytopatický efekt.

Serologické metody cílí na detekci protilátek IgG a IgM, komplement fixační reakce nebo ELISA (z angl. enzyme-linked immunosorbent assay) patří mezi nejznámější a historicky nejvyužívanější zejména ke zjištění, zda se organizmus pacienta již dříve s infekcí hCMV setkal. Některé diagnostické postupy, vyvinuté zvláště v poslední době, jsou zaměřeny také na vyhledávání hCMV specifických T-lymfocytů (QuantiFERON-CMV, T-spot. CMV, T-track.CMV) [68]. Jejich přítomnost však odráží spíše aktuální stav imunitní odpovědi na akutně probíhající infekci než samotnou přítomnost hCMV,

Tab. 2. Komerčně dostupné sady pro testování hCMV schválené pro použití v klinické praxi.

Test	Metoda	Typ vzorku	Firma	Osvědčení pro použití k diagnostickým účelům	Zdroj
Cytomegalovirus (CMV) Total Antibody EIA	ELISA	krevní sérum/plazma	Eurofins Viracor	FDA (USA)	[77]
CLIA CMV IgG	CLIA	krevní plazma/sérum	Bio Vendor Group CLIA	CE-IVD (EU)	[78]
CMV IgG/IgM Rapid Test	sérologie – lateral flow strip assay	plná krev/plazma/sérum	CTK Biotech	IVD (EU)	[79]
LIAISON® Cytomegalovirus (CMV) Diagnostic Solution	CLIA	sérum	Diasorin	CE-IVD, FDA (EU, USA)	[80]
RealStar® CMV PCR Kit 1.0	qPCR	krevní plazma/ne-srážlivá krev (EDTA)	Altona Diagnostics	CE-IVD (EU)	[81]
GeneProof Cytomegalovirus (CMV) PCR Kit – (IVDR)	qPCR	mozkomíšni mok, nesrážlivá krev (EDTA), plazma, sérum, moč	GeneProof	CE-IVD (EU)	[82]
Cobas® CMV /COBAS Ampli-cor HCMV monitor test	qPCR	plazma (EDTA)	Roche Diagnostics	CE-IVD, FDA (EU, USA)	[83]
ABBOTT REALTIME CMV	qPCR	plná krev/plazma	Abbott	CE-IVD (EU)	[84]
Aptima® CMV Quant Assay	qPCR	plazma (EDTA, PPT), sérum	Hologic	CE-IVD, FDA (EU, USA)	[85]
QuantiFERON-CMV	CMV-specifická imunitní odpověď T-lymfocytů / ELISA detekce IFN-γ	plná krev → monoklonální buňky z periferní krve	Qiagen	CE-IVD (EU)	[86]
Dextramer® CMV Kit (IVD)	detekce CMV-specifických CD8+ T-lymfocytů, flow-cytometrie	plná krev	Immudex	IVD (EU, USA)	[87]
T track.CMV	stanovení reaktivity CD8+, CD4+ a NK buněk technologií ELISpot (IFNγ-)	Li-heparin krev → monoklonální buňky z periferní krve	Mikrogen Diagnostik	CE-IVD (EU)	[88]

CLIA – chemiluminiscenční imunoanalýza, EDTA – kyselina ethylendiamintetraoctová, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, IFN-γ – interferon γ, NK – natural killer, PPT – plasma preparation tube, qPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce

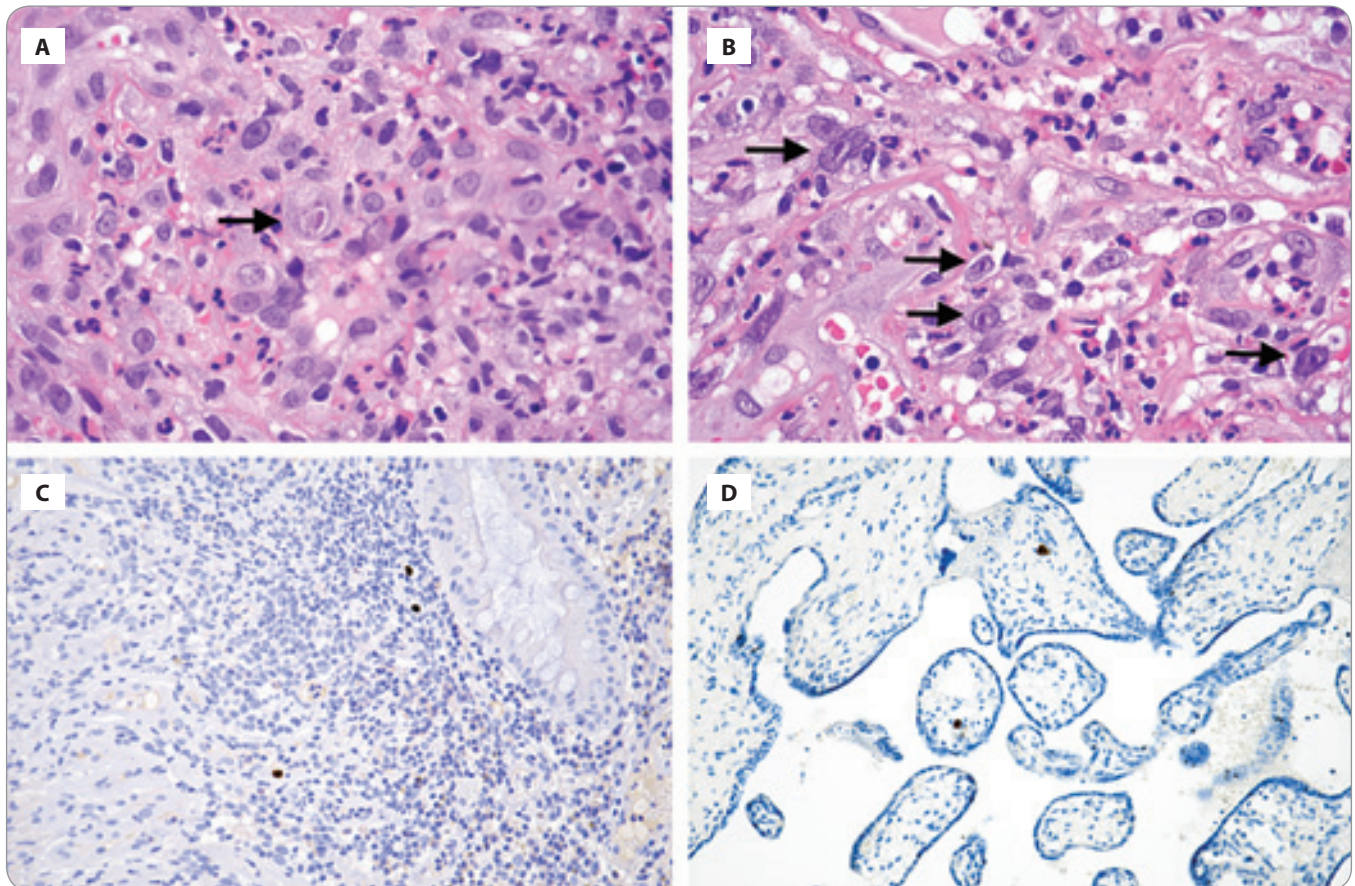
proto metoda pro stanovení hCMV u onkologických pacientů není vhodná.

Diagnostické testy zaměřené na detekci samotného viru využívají specifického rozpoznání virových antigenů či nukleových kyselin, ale také pozorování již zmíněného cytopatického efektu při kultivačních testech. Kultivační testy navíc umožňují zjištění citlivosti viru z klinického materiálu na jednotlivá antivirotika, kvůli časové náročnosti však nejsou vhodné pro prvotní rychlou diagnostiku. Histopatologie nabízí sledování hCMV antigenu a cytopatických změn přímo ve vzorku tkáně. Na začátku 90. let minulého století začal být

používán imunocytologický test Antigemia, který umožňuje vizualizaci hCMV antigenů časně fáze v leukocytech periferní krve. Tato diagnostická metoda vyžaduje izolaci krevních leukocytů, jejich nanesení na mikroskopické sklo a následné imunoperoxidázové značení virového antigenu pomocí monoklonální myší protilátky. Připravené preparáty jsou poté manuálně vyhodnocovány pomocí mikroskopie, což metodu řadí mezi ty pracnější [69].

Detekce DNA hCMV založená na PCR je v dnešní době nejpoužívanějším postupem. V provedení s průběžnou kvan-

tifikací (kvantitativní PCR (qPCR), reverzní transkripční kvantitativní PCR (RT-PCR)) představuje účinný nástroj pro časnou detekci reaktivity hCMV stejně jako primární infekce, ale také sledování odpovědi na léčbu [70]. Před provedením qPCR testu je většinou nezbytná izolace DNA z odebraného vzorku, kterým může být široké spektrum klinického materiálu, jako je např. krevní plazma, moč, sliny, tkáň, ale také bronchoalveolární laváž. Detekce pomocí qPCR má s antigenními testy kvalitativně srovnatelné výsledky, je však citlivější a nároky na zpracování vzorků jsou zde nižší [71].



Obr. 3. Imunohistochemické barvení FFPE preparátů. A) Stromální buňka s nukleárními i cytoplazmatickými inkluzemi hCMV (šipka); B) mnohočetné stromální buňky s nukleární inkluzí hCMV (šipky); C) hCMV kolitida s průkaznými buňkami infikovanými hCMV (hnědé tečky); D) hCMV vilitida s průkaznými buňkami infikovanými hCMV (hnědé tečky). A, B): původní zvětšení 600 $\times$, barvení hematoxylin-eozin. C, D): původní zvětšení 200 $\times$, imunohistochemické barvení – Monoclonal Mouse Anti-Cytomegalovirus Clones CCH2 + DDG9 (Dako) FFPE – formalínem fixovaný a zalitý do parafinu, hCMV – lidský cytomegalovirus

Testování přítomnosti hCMV u pacientů s nádorovým onemocněním se provádí především ze samotné nádorové tkáně. Metodou, která se zde nejvíce nabízí, je IHC mikroskopických preparátů z řezů tkání (viz oddíl Imunohistochemické stanovení přítomnosti hCMV níže). Po extrakci nukleových kyselin také PCR a její modifikace, např. qPCR, RT-PCR, nebo tzv. nested PCR. Metody založené na PCR byly použity pro detekci hCMV ve vzorcích kolorektálního karcinomu [72]. V několika studiích byl také zvolen komplexnější přístup detekce hCMV ve vzorcích nádorové tkáně zahrnující kombinaci metod IHC, fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), průtokové cytometrie či PCR. Tyto studie byly zaměřeny zejména na neuroblastom [73], meduloblastom [74] a GB [75], přičemž v některých byl zmíněn i možný

přínos antivirotik v nádorové terapii při pozitivní infekci hCMV. Ojedinilejší strategií je detekce cirkulující virové mikroRNA hcmv-miR-UL112-3p pomocí testovací sady TaqMan. Tato metoda byla použita ve studii sledující výskyt hCMV u pacientů s GB, ale také s revmatoidní artritidou či diabetes mellitus [76].

Imunohistochemické stanovení přítomnosti hCMV

Histologické a imunohistochemické vyšetření v rutinní klinické praxi představuje zlatý standard průkazu hCMV nemoci s orgánovým postižením [89–91]. Současně IHC vykazuje vyšší senzitivitu průkazu aktivní hCMV infekce v porovnání se základním barvením hematoxylinem a eozinem (HE), a proto je toto vyšetření doporučováno k definitivní diagnostice hCMV nemoci s or-

gánovým postižením [90]. Aktivní infekce s tvorbou virionů je dominantně prokázána v endoteliálních, stromálních, epiteliálních buňkách i makrofázích. Mikroskopicky jsou v přehledovém barvení HE patrné buňky s nápadně zvětšenými nepravidelnými jádry s bazofilními intranukleárními inkluzemi (Cowdryho tělísko) a okolním projasněním. Podobné inkluze je možné zastihnout i v cytoplasmě infikovaných buněk (obr. 3A, B) [92,93].

IHC vyšetřením mohou být prokázány různé antigeny hCMV, jež jsou koordinovaně exprimovány v průběhu hCMV infekce. IHC průkaz hCMV nemoci s orgánovým postižením je založen na detekci nestrukturálního DNA vazebného proteinu p52 a immediate-early hCMV antigenu rutinně používanou bivalentní protilátkou CCH2/DDG9 (obr. 3C, D).

Využití této protilátky v diagnostice hCMV pozitivních tumorů však není vhodné [94,95]. Naopak IHC průkaz imunomodulačního proteinu pp65, nejčastěji produkovaného virového proteinu v buňce, vytvářejícího neinfekční virové částice v podobě denzních tělísek, a immediate-early 1 (IE1) antigenu byl pozitivní ve vysokém procentu rozdílných typů nádorů centrální nervové soustavy [31,96–98], ale i v karcinomech prsu [99,100], prostaty [101], koloarekta [102], slinných žláz [103], ovaria [104–106] a také v alveolárním sarkomu [107].

IHC průkaz kombinovaný spolu s PCR vede k vyšší senzitivě vyšetření. PCR je výhodnější pro kvantifikaci virové nálože. IHC kvantifikaci umožňuje hodnocení denzity, je však zatížena vyšší subjektivitou [89].

Závěr

Až 70 % populace se během života setká s hCMV infekcí, která může převážně u imunokompromitovaných jedinců způsobit závažné zdravotní potíže. Spojitost hCMV s onkologickým onemocněním může navíc výrazně ovlivnit průběh a agresivitu maligního onemocnění. Onkomodulační vlastnosti aktivního hCMV byly jednoznačně prokázány, nicméně otázka virové karcinogeneze stále vyžaduje hlubší porozumění. V současné době nebyly popsány mechanismy reaktivace, ale více studií poukazuje na významné příspěvky virových proteinů do tzv. znaků rakoviny (hallmarks of cancer) [108]. Aktuálně probíhající klinické studie cílí na hCMV využívají převážně antivirovou léčbu či dendritické vakcíny jako přídatek ke standardní protinádorové léčbě u dané diagnózy. V současnosti je zřejmě největší výzvou správná diagnostika hCMV pozitivních nádorů. Existuje spektrum diagnostických sad založených převážně na metodách PCR a ELISA, stejně tak jako standardní IHC barvení (pretransplantační vyšetření), avšak většina těchto konkrétních technik nebyla testována na využití pro diagnostiku nádorů. V důsledku toho cílí na fázi akutní infekci, nikoliv na reaktivaci, což vede v různých studiích ke značně rozdílným výsledkům, kdy např. u GB se hCMV pozitivita pohybuje v rozmezí

0–100 % v závislosti na použité metodě a biologickém vzorku [31].

Z dostupných dat a klinických studií tedy vyplývá, že cílení na hCMV vedle standardní terapie může zvýšit přežití pacientů a ovlivnit celkový dopad léčby, ale také může být vedlejším efektem podání antivirotik, kdy dojde k aktivaci imunitního systému [109,110]. Bohužel aktuálně chybějící informace objasňující biologický mechanismus virové reaktivace právě v nádorové tkáni nechává současnou medicínu spíše tápat.

Dedikace

Práce byla podpořena projekty MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), AZV ČR (NU23J-08-00006) a Masarykovou univerzitou (MUNI/AV1621/2024).

Literatura

1. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010; 20(4): 202–213. doi: 10.1002/rmv.655.
2. Pantalone MR, Rahbar A, Söderberg-Naucler C et al. Valganciclovir as add-on to second-line therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Cancers* 2022; 14(8): 1958. doi: 10.3390/cancers14081958.
3. Batich KA, Mitchell DA, Healy P et al. Once, twice, three times a finding: reproducibility of dendritic cell vaccine trials targeting cytomegalovirus in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2020; 26(20): 5297–5303. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1082.
4. Albrecht T, Rapp F. Malignant transformation of hamster embryo fibroblasts following exposure to ultraviolet-irradiated human cytomegalovirus. *Virology* 1973; 55(1): 53–61. doi: 10.1016/S0042-6822(73)81007-4.
5. Herbein G. The human cytomegalovirus, from oncomodulation to oncogenesis. *Viruses* 2018; 10(8): 408. doi: 10.3390/v10080408.
6. White MC, Wu X, Daman B. Oncogenic viruses, cancer biology, and innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2022; 78: 102253. doi: 10.1016/j.coi.2022.102253.
7. Guyon J, Ahmad SH, El Baba R et al. Generation of glioblastoma in mice engrafted with human cytomegalovirus-infected astrocytes. *Cancer Gene Ther* 2024; 31(7): 1070–1080. doi: 10.1038/s41417-024-00767-7.
8. Murphy E, Rigoutsos I, Shibuya T et al. Reevaluation of human cytomegalovirus coding potential. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(23): 13585–13590. doi: 10.1073/pnas.1735466100.
9. Dolan A, Cunningham C, Hector RD et al. Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *J Gen Virol* 2004; 85(5): 1301–1312. doi: 10.1099/vir.0.79888-0.
10. Grgic I, Gorenec L. Human cytomegalovirus (HCMV) genetic diversity, drug resistance testing and prevalence of the resistance mutations: a literature review. *Trop Med Infect Dis* 2024; 9(2): 49. doi: 10.3390/tropicalmed9020049.
11. Zhao Y. Functional analysis of human cytomegalovirus (HCMV) US3 and pp71. 2001 [online]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://etd.ohiolink.edu/acprod/odb_etd/ws/send_file/send?accession=ohiou995293805&disposition=inline.
12. Cinatl J, Vogel JU, Kotchetkov R et al. Oncomodulatory signals by regulatory proteins encoded by human

cytomegalovirus: a novel role for viral infection in tumor progression. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28(1): 59–77. doi: 10.1016/j.femsre.2003.07.005.

13. Lu DY, Qian J, Easley KA et al. Automated in situ hybridization and immunohistochemistry for cytomegalovirus detection in paraffin-embedded tissue sections. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17(2): 158–164. doi: 10.1097/PAL.0b013e318185d1b5.
14. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G et al. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol* 2008; 41(3): 198–205. doi: 10.1016/j.jcv.2007.12.005.
15. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19(12): 759–773. doi: 10.1038/s41579-021-00582-z.
16. Saffert RT, Penkert RR, Kalejta RF. Cellular and viral control over the initial events of human cytomegalovirus experimental latency in CD34+ cells. *J Virol* 2010; 84(11): 5594–5604. doi: 10.1128/jvi.00348-10.
17. Jarvis MA, Nelson JA. Human cytomegalovirus persistence and latency in endothelial cells and macrophages. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5(4): 403–407. doi: 10.1016/S1369-5274(02)00334-X.
18. García-Bustos V, Salavert M, Blanes R et al. Current management of CMV infection in cancer patients (solid tumors). *Epidemiology and therapeutic strategies. Rev Esp Quimioter* 2022; 35 (Suppl 3): 74–79. doi: 10.37201/req/s03.16.2022.
19. Hebart H, Einsele H. Clinical aspects of CMV infection after stem cell transplantation. *Hum Immunol* 2004; 65(5): 432–436. doi: 10.1016/j.humimm.2004.02.022.
20. Reeves MB, MacAry PA, Lehner PJ et al. Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102(11): 4140–4145. doi: 10.1073/pnas.0408994102.
21. Hahn G, Jores R, Mocarski ES. Cytomegalovirus remains latent in a common precursor of dendritic and myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95(7): 3937–3942. doi: 10.1073/pnas.95.7.3937.
22. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: recent insights into an age old problem. *Rev Med Virol* 2016; 26(2): 75–89. doi: 10.1002/rmv.1862.
23. Nickoloff JA, Sharma N, Taylor L. Clustered DNA double-strand breaks: biological effects and relevance to cancer radiotherapy. *Genes* 2020; 11(1): 99. doi: 10.3390/genes11010099.
24. Nickoloff JA, Sharma N, Allen CP et al. Roles of homologous recombination in response to ionizing radiation-induced DNA damage. *Int J Radiat Biol* 2023; 99(6): 903–914. doi: 10.1080/09553002.2021.1956001.
25. Merchut-Maya JM, Bartek J, Bartkova J et al. Human cytomegalovirus hijacks host stress response fueling replication stress and genome instability. *Cell Death Differ* 2022; 29(8): 1639–1653. doi: 10.1038/s41418-022-00953-w.
26. Gaspar M, Shenk T. Human cytomegalovirus inhibits a DNA damage response by mislocalizing checkpoint proteins. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(8): 2821–2826. doi: 10.1073/pnas.0511148103.
27. Diaz N, Minton S, Cox C et al. Activation of stat3 in primary tumors from high-risk breast cancer patients is associated with elevated levels of activated SRC and survivin expression. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 20–28. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1749.
28. Herbein G, Kumar A. The oncogenic potential of human cytomegalovirus and breast cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 230. doi: 10.3389/fonc.2014.00230.
29. Bai B, Wang X, Chen E et al. Human cytomegalovirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(47): 76735–76742. doi: 10.18632/oncotarget.12523.

30. McFaline-Figueroa JR, Wen PY. The viral connection to glioblastoma. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19(2): 5. doi: 10.1007/s11908-017-0563-z.
31. Peredo-Harvey I, Rahbar A, Söderberg-Nauclér C. Presence of the human cytomegalovirus in glioblastomas – a systematic review. *Cancers* 2021; 13(20): 5051. doi: 10.3390/cancers13205051.
32. Castillo JP, Yurochko AD, Kowalik TF. Role of human cytomegalovirus immediate-early proteins in cell growth control. *J Virol* 2000; 74(17): 8028–8037. doi: 10.1128/jvi.74.17.8028-8037.2000.
33. Maussang D, Langemeijer E, Fitzsimons CP et al. The human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes angiogenesis and tumor formation via cyclooxygenase-2. *Cancer Res* 2009; 69(7): 2861–2869. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2487.
34. Siev VK, Duh CY, Wang SK. Human cytomegalovirus UL76 induces chromosome aberrations. *J Biomed Sci* 2009; 16(1): 107. doi: 10.1186/1423-0127-16-107.
35. Kalejta RF, Shenk T. Manipulation of the cell cycle by human cytomegalovirus. *Front Biosci* 2002; 7(4): 295–306. doi: 10.2741/kalejta.
36. Zhu H, Shen Y, Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins block apoptosis. *J Virol* 1995; 69(12): 7960–7970. doi: 10.1128/JVI.69.12.7960-7970.1995.
37. Bego MG, St Jeor S. Human cytomegalovirus infection of cells of hematopoietic origin: HCMV-induced immunosuppression, immune evasion, and latency. *Exp Hematol* 2006; 34(5): 555–570. doi: 10.1016/j.exphem.2005.11.012.
38. Klucher KM, Sommer M, Kadonaga JT et al. In vivo and in vitro analysis of transcriptional activation mediated by the human cytomegalovirus major immediate-early proteins. *Mol Cell Biol* 1993; 13(2): 1238–1250. doi: 10.1128/mcb.13.2.1238-1250.1993.
39. Hagemeyer C, Caswell R, Hayhurst G et al. Functional interaction between the HCMV IE2 transactivator and the retinoblastoma protein. *EMBO J* 1994; 13(12): 2897–2903. doi: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb0584.x.
40. Hwang ES, Zhang Z, Cai H et al. Human cytomegalovirus IE1-72 protein interacts with p53 and inhibits p53-dependent transactivation by a mechanism different from that of IE2-86 protein. *J Virol* 2009; 83(23): 12388–12398. doi: 10.1128/jvi.00304-09.
41. Daly CA, Smit MJ, Plouffe B. The constitutive activity of the viral-encoded G protein-coupled receptor US28 supports a complex signalling network contributing to cancer development. *Biochem Soc Trans* 2020; 48(4): 1493–1504. doi: 10.1042/bst20190988.
42. Maussang D, Verzijl D, van Walsum M et al. Human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28 promotes tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(35): 13068–13073. doi: 10.1073/pnas.0604433103.
43. Krishna BA, Miller WE, O'Connor CM. US28: HCMV's Swiss army knife. *Viruses* 2018; 10(8): 445. doi: 10.3390/v10080445.
44. Lee K, Jeon K, Kim JM et al. Downregulation of GFAP, TSP-1, and p53 in human glioblastoma cell line, U373MG, by IE1 protein from human cytomegalovirus. *Glia* 2005; 51(1): 1–12. doi: 10.1002/glia.20179.
45. Castillo JP, Kowalik TF. Human cytomegalovirus immediate early proteins and cell growth control. *Gene* 2002; 290(1): 19–34. doi: 10.1016/S0378-1119(02)00566-8.
46. Casarosa P, Bakker RA, Verzijl D et al. Constitutive signaling of the human cytomegalovirus-encoded chemokine receptor US28. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1133–1137. doi: 10.1074/jbc.M008965200.
47. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Rev Med Virol* 2009; 19(4): 215–229. doi: 10.1002/rmv.615.
48. McCormick AL, Roback L, Livingston-Rosanoff D et al. The human cytomegalovirus UL36 gene controls caspase-dependent and -independent cell death programs activated by infection of monocytes differentiated to macrophages. *J Virol* 2010; 84(10): 5108–5123. doi: 10.1128/jvi.01345-09.
49. Sharon-Friling R, Goodhouse J, Colberg-Poley AM et al. Human cytomegalovirus pUL37x1 induces the release of endoplasmic reticulum calcium stores. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103(50): 19117–19122. doi: 10.1073/pnas.0609353103.
50. Jones BC, Logsdon NJ, Josephson K et al. Crystal structure of human cytomegalovirus IL-10 bound to soluble human IL-10R1. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(14): 9404–9409. doi: 10.1073/pnas.152147499.
51. Tomtishen JP. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virol J* 2012; 9(1): 22. doi: 10.1186/1743-422X-9-22.
52. Yang T, Liu D, Fang S et al. Cytomegalovirus and glioblastoma: a review of the biological associations and therapeutic strategies. *J Clin Med* 2022; 11(17): 5221. doi: 10.3390/jcm11175221.
53. Taher C, de Boniface J, Mohammad AA et al. High prevalence of human cytomegalovirus proteins and nucleic acids in primary breast cancer and metastatic sentinel lymph nodes. *PLoS One* 2013; 8(2): e56795. doi: 10.1371/journal.pone.0056795.
54. Dong W, Akshjot P, Sheng J et al. 968 cytomegalovirus infection contributes to breast cancer brain metastasis through the creation of an immune-suppressive tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2024; 12 (Suppl 2): A1084. doi: 10.1136/jitc-2024-SITC2024.0968.
55. Lakomy R, Kazda T, Selingerova I et al. Real-world evidence in glioblastoma: Stupp's regimen after a decade. *Front Oncol* 2020; 10: 840. doi: 10.3389/fonc.2020.00840.
56. Mondragon-Soto M, Rodríguez-Hernández LA, Moreno Jiménez S et al. Clinical, therapeutic, and prognostic experience in patients with glioblastoma. *Cureus* 2022; 14(10): e29856. doi: 10.7759/cureus.29856.
57. Stragliotto G, Rahbar A, Solberg NW et al. Effects of valganciclovir as an add-on therapy in patients with cytomegalovirus-positive glioblastoma: a randomized, double-blind, hypothesis-generating study. *Int J Cancer* 2013; 133(5): 1204–1213. doi: 10.1002/ijc.28111.
58. Liu CJ, Hu YW. Immortal time bias in retrospective analysis: is there a survival benefit in patients with glioblastoma who received prolonged treatment of adjuvant valganciclovir? *Int J Cancer* 2014; 135(1): 250–251. doi: 10.1002/ijc.28664.
59. Foster H, Piper K, DePledge L et al. Human cytomegalovirus seropositivity is associated with decreased survival in glioblastoma patients. *Neurooncol Adv* 2019; 1(1): vdz020. doi: 10.1093/onoajnl/vdz020.
60. Rahbar A, Orrego A, Peredo I et al. Human cytomegalovirus infection levels in glioblastoma multiforme are of prognostic value for survival. *J Clin Virol* 2013; 57(1): 36–42. doi: 10.1016/j.jcv.2012.12.018.
61. Söderberg-Nauclér C, Rahbar A, Stragliotto G. Survival in patients with glioblastoma receiving valganciclovir. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 985–986. doi: 10.1056/NEJMc1302145.
62. Goerig NL, Frey B, Korn K et al. Early mortality of brain cancer patients and its connection to cytomegalovirus reactivation during radiochemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020; 26(13): 3259–3270. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3195.
63. Filley AC, Dey M. Dendritic cell based vaccination strategy: an evolving paradigm. *J Neurooncol* 2017; 133(2): 223–235. doi: 10.1007/s11060-017-2446-4.
64. Lynes J, Sanchez V, Dominah G et al. Current options and future directions in immune therapy for glioblastoma. *Front Oncol* 2018; 8: 578. doi: 10.3389/fonc.2018.00578.
65. Mitchell DA, Batich KA, Gunn MD et al. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients. *Nature* 2015; 519(7543): 366–369. doi: 10.1038/nature14320.
66. Batich KA, Reap EA, Archer GE et al. Long-term survival in glioblastoma with cytomegalovirus pp65-targeted vaccination. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 1898–1909. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-2057.
67. Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG et al. Clinical diagnostic testing for human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2020; 221 (Suppl 1): S74–S85. doi: 10.1093/infdis/jiz601.
68. Gliga S, Fiedler M, Dornieden T et al. Comparison of three cellular assays to predict the course of CMV infection in liver transplant recipients. *Vaccines* 2021; 9(2): 88. doi: 10.3390/vaccines9020088.
69. The TH, van der Bij W, van den Berg AP et al. Cytomegalovirus antigenemia. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 7): S737–S744. doi: 10.1093/clinids/12.Supplement_7.S737.
70. Michaelides A, Facey D, Spelman D et al. HCMV DNA detection and quantitation in the plasma and PBL of lung transplant recipients: COBAS Amplicor HCMV monitor test versus in-house quantitative HCMV PCR. *J Clin Virol* 2003; 28(2): 111–120. doi: 10.1016/S1386-6532(02)00272-X.
71. Gouarin S, Vabret A, Gault E et al. Quantitative analysis of HCMV DNA load in whole blood of renal transplant patients using real-time PCR assay. *J Clin Virol* 2004; 29(3): 194–202. doi: 10.1016/S1386-6532(03)00124-0.
72. Tafvizi F, Fard ZT. Detection of human cytomegalovirus in patients with colorectal cancer by nested-PCR. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(3): 1453–1457. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1453.
73. Wolmer-Solberg N, Baryawno N, Rahbar A et al. Frequent detection of human cytomegalovirus in neuroblastoma: a novel therapeutic target? *Int J Cancer* 2013; 133(10): 2351–2361. doi: 10.1002/ijc.28265.
74. Baryawno N, Rahbar A, Wolmer-Solberg N et al. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target. *J Clin Invest* 2011; 121(10): 4043–4055. doi: 10.1172/JCI57147.
75. Yang CF, Ho HL, Lin SC et al. Detection of human cytomegalovirus in glioblastoma among Taiwanese subjects. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179366. doi: 10.1371/journal.pone.0179366.
76. Mohammad AA, Rahbar A, Lui WO et al. Detection of circulating hcmv-miR-UL112-3p in patients with glioblastoma, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and healthy controls. *PLoS One* 2014; 9(12): e113740. doi: 10.1371/journal.pone.0113740.
77. Eurofins Viracor. Cytomegalovirus (CMV) total antibody EIA. 2025 [online]. Available from: <https://www.eurofins-viracor.com/test-menu/30809-cytomegalovirus-cmv-total-antibody-eia/>.
78. BioVendor Group. CLIA CMV IgG. 2021 [online]. Available from: <https://www.clia.biovendor.group/catalogue-of-parameters/clia-cmv-igg>.
79. CTK Biotech. CMV IgG/IgM rapid test. 2025 [online]. Available from: <https://ctkbiotech.com/product/cmv-igg-igm-rapid-test/>.
80. Diasorin. LIAISON® cytomegalovirus (CMV) diagnostic solution. 2025 [online]. Available from: <https://int.diasorin.com/en/immunodiagnostics/infectious-diseases/cytomegalovirus>.
81. Altona Diagnostics. RealStar® CMV PCR Kit 1.0. 2025 [online]. Available from: <https://altona-diagnostics.com/product/realstar-cmv-pcr-kit-1-0/>.
82. GeneProof. GeneProof® cytomegalovirus (CMV) PCR kit – (IVDR). 2025 [online]. Available from: <https://www.geneproof.com/cs-cs/geneproof-r-cytomegalovirus-cmv-pcr-kit-ivdr/p6912>.
83. Roche Diagnostics. Cobas® CMV. 2025 [online]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-cmv.html#productInfo>.
84. Abbott Molecular Diagnostics. Abbott realtime CMV. 2025 [online]. Available from: <https://www.molecular.abbott/us/en/products/infectious-disease/realtime-cmv>.
85. Hologic. Aptima® CMV quant assay. 2025 [online]. Available from: <https://www.hologic.com/hologic-prod>

- ucts/molecular-diagnostics/aptima-cmv-quant-assay#4257225834-452551118.
86. Qiagen. QuantiFERON-CMV kits. 2025 [online]. Available from: <https://www.qiagen.com/gb/products/diagnostics-and-clinical-research/transplant/quantiferon-transplant/quantiferon-cmv-assay>.
87. Immudex. Dextramer® CMV kit – in vitro diagnostics. 2025 [online]. Available from: https://www.immudex.com/products/clinical-reagents/dextramer-cmv-kit-in-vitro-diagnostics/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=21117077663&utm_term=169843039868&gad_source=1&gclid=EAlaIqObChMIq-ft2e7nhwMVppCDBx2rLA5wEAAYAiAAEgl-V_D_BwE.
88. Mikrogen Diagnostik. T-Track® CMV. 2025 [online]. Available from: <https://www.mikrogen.de/en/products-automation/product-finder/t-trackr-cmv>.
89. Mills AM, Guo FP, Copland AP et al. A comparison of CMV detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(7): 995–1000. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827fcc33.
90. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et al. Updated International Consensus Guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96(4): 333–360. doi: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.
91. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9): e13512. doi: 10.1111/ctr.13512.
92. Baniak N, Kanthan R. Cytomegalovirus colitis: an uncommon mimicker of common colitides. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(8): 854–858. doi: 10.5858/arpa.2015-0176-RS.
93. Pritt BS, Aubry MC. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34(6): 510–517. doi: 10.1053/j.semdp.2017.06.005.
94. Baumgarten P, Michaelis M, Rothweiler F et al. Human cytomegalovirus infection in tumor cells of the nervous system is not detectable with standardized pathologic-virological diagnostics. *Neuro Oncol* 2014; 16(11): 1469–1477. doi: 10.1093/neuonc/nou167.
95. Stone RA, Lin T, Laties AM et al. Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86(2): 704–706. doi: 10.1073/pnas.86.2.704.
96. Libard S, Popova SN, Amini RM et al. Human cytomegalovirus tegument protein pp65 is detected in all intra- and extra-axial brain tumours independent of the tumour type or grade. *PLoS One* 2014; 9(9): e108861. doi: 10.1371/journal.pone.0108861.
97. Lucas KG, Bao L, Bruggeman R et al. The detection of CMV pp65 and IE1 in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2011; 103(2): 231–238. doi: 10.1007/s11060-010-0383-6.
98. Söderberg-Nauclér C. New mechanistic insights of the pathogenicity of high-risk cytomegalovirus (CMV) strains derived from breast cancer: hope for new cancer therapy options. *EBioMedicine* 2022; 81: 104103. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104103.
99. El Shazly DF, Bahnassey AA, Omar OS et al. Detection of human cytomegalovirus in malignant and benign breast tumors in Egyptian women. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(4): e629–e642. doi: 10.1016/j.clbc.2017.10.018.
100. Taher C, Frisk G, Fuentes S et al. High prevalence of human cytomegalovirus in brain metastases of patients with primary breast and colorectal cancers. *Transl Oncol* 2014; 7(6): 732–740. doi: 10.1016/j.tranon.2014.09.008.
101. Samanta M, Harkins L, Klemm K et al. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J Urol* 2003; 170(3): 998–1002. doi: 10.1097/01.ju.0000080263.46164.97.
102. Harkins L, Volk AL, Samanta M et al. Specific localization of human cytomegalovirus nucleic acids and proteins in human colorectal cancer. *Lancet* 2002; 360(9345): 1557–1563. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11524-8.
103. Melnick M, Sedghizadeh PP, Allen CM et al. Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship. *Exp Mol Pathol* 2012; 92(1): 118–125. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.10.011.
104. Yin M, Chen A, Zhao F et al. Detection of human cytomegalovirus in patients with epithelial ovarian cancer and its impacts on survival. *Infect Agent Cancer* 2020; 15(1): 23. doi: 10.1186/s13027-020-00289-5.
105. Carlson JW, Rådestad AF, Söderberg-Naucler C et al. Human cytomegalovirus in high grade serous ovarian cancer possible implications for patients survival. *Medicine* 2018; 97(4): e9685. doi: 10.1097/md.00000000000009685.
106. Rahbar A, Pantalone MR, Religa P et al. Evidence of human cytomegalovirus infection and expression of 5-lipoxygenase in borderline ovarian tumors. *J Med Virol* 2021; 93(6): 4023–4027. doi: 10.1002/jmv.26664.
107. Price RL, Harkins L, Chiocca EA et al. Human cytomegalovirus is present in alveolar soft part sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25(9): 615–619. doi: 10.1097/pai.0000000000000354.
108. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov* 2022; 12(1): 31–46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
109. Weber F. Antiviral innate immunity: introduction. *Encyclopedia Virol* 2021; 577–583. doi: 10.1016/B978-0-12-809633-8.21290-9.
110. Komarova NL, Barnes E, Klennerman P et al. Boosting immunity by antiviral drug therapy: a simple relationship among timing, efficacy, and success. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(4): 1855–1860. doi: 10.1073/pnas.0337483100.

Integrativní medicína v onkologii – mezi vědou, ideologií a pragmatismem

Integrative medicine in oncology – between science, ideology, and pragmatism

Světlák M.^{1,2}

¹ Ústav lékařské psychologie a etiky, LF MU Brno

² Úsek klinické psychologie, Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Integrativní medicína, koordinovaně propojující ověřené konvenční a komplementární přístupy, může významně přispět ke zmírnění symptomů, zlepšení kvality života a posílení autonomie pacientů s nádorovým onemocněním. Současně však vyžaduje přísné dodržování principů bezpečnosti, transparentnosti a informovaného rozhodování. Nespecifické účinky péče jako placebo efekt, terapeutický vztah a smysluplnost intervence mají měřitelný dopad na zdravotní výsledky a představují legitimní součást léčebného procesu. Integrativní přístup v onkologii není alternativou k vědě, ale jejím rozšířením o hlubší porozumění komplexní lidské odpovědi na nemoc a léčbu. Klíčovou roli hraje otevřená komunikace lékaře s pacientem, respekt k individuálním potřebám a kritické hodnocení dostupných důkazů. Integrativní medicína tak přispívá nejen k efektivitě péče, ale i k jejímu etickému a lidskému rozměru. **Cíl:** Jedná se o literární přehled a reflexi aktuálních poznatků o využití integrativních a komplementárních metod v onkologii, vč. jejich potenciálních přínosů i rizik, s důrazem na kritické hodnocení vědecké evidence a pragmatický přístup k péči o pacienty. Cílem práce je představit koncept integrativní medicíny v onkologii jako etický a vědecky podložený přístup, který rozšiřuje standardní péči o psychosociální a existenciální rozměry zdraví, aniž by popíral zásady medicíny založené na důkazech.

Klíčová slova

integrativní medicína – komplementární a alternativní medicína – onkologická péče – kvalita života – placebo efekt – péče zaměřená na pacienta

Summary

Background: Integrative medicine, which combines evidence-based conventional and complementary approaches, can significantly contribute to symptom management, improvement of quality of life, and empowerment of cancer patients. However, its implementation requires strict adherence to principles of safety, transparency, and informed decision-making. Non-specific effects of care, such as the placebo effect, the therapeutic relationship, and the meaningfulness of intervention, have measurable impacts on health outcomes and represent a legitimate part of the therapeutic process. Integrative oncology is not an alternative to science but rather an extension that deepens the understanding of the complex human response to illness and treatment. Key elements include open physician–patient communication, respect for individual needs, and critical appraisal of available evidence. Integrative medicine thus enhances not only the effectiveness of cancer care but also its ethical and human dimensions. **Aim:** This is a narrative review and reflection on current knowledge regarding the use of integrative and complementary therapies in oncology, emphasizing both potential benefits and risks, with a focus on critical evaluation of scientific evidence and a pragmatic approach to patient care. The aim of this article is to introduce the concept of integrative oncology as an ethical and evidence-based approach that extends standard cancer care by addressing psychosocial and existential dimensions of health, without abandoning the principles of evidence-based medicine.

Key words

integrative medicine – complementary and alternative medicine – oncology care – quality of life – placebo effect – patient-centered care

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.



doc. PhDr. Miroslav Světlák, Ph.D.
Ústav lékařské psychologie a etiky
LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: msvetlak@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 4. 2025

Přijato/Accepted: 22. 5. 2025

doi: 10.48095/ccko2025264

Úvod

„Šílené“, „vtip“, „tohle by NHS (National Institutes of Health) rozhodně dělat neměla“ – i tak reagovala britská veřejnost na zprávu, že nemocnice Princess Alexandra v Eppingu hledá terapeuta reiki pro podporu onkologických pacientů. Kritici okamžitě upozornili na absenci vědeckých důkazů. Jenže jak upozorňuje vědecká novinářka Jo Marchant v časopise Nature, takové odmítnutí může být samo o sobě nevědecké. Ve svém komentáři píše: „To, že tyto terapie v klinických studiích nedosahují lepších výsledků než placebo, ještě neznamená, že nemají vlastní terapeutickou hodnotu. Odmítavý postoj k psychologickým a fyziologickým reakcím pacientů na závažné onemocnění a způsob, jakým je léčba podávána, je zjednodušující a zavádějící“ [1]. „Mnoho prvků alternativních terapií, od rozhovoru po dotek, má potenciál ulevit od symptomů a ovlivnit i fyzické výstupy léčby,“ dodává Marchant. A právě proto uzavírá: „Namísto toho, abychom takové přístupy zcela odmítli, měli bychom se od nich učit“ [1].

V onkologii a péči o nevléčitelně nemocné se tyto otázky stávají o to naléhavějšími. Symptomy jako únava, bolest, nevolnost, úzkost, pocity napětí, nespavost, deprese či ztráta kontroly nejsou vždy řešitelné farmakologicky. Právě zde nachází své místo integrativní medicína: nikoli jako náhrada vědy a evidence-based přístupu (evidence-based medicine – EBM), ale jako rozšíření péče o její psychosociální a existenciální rozměr. Jak ukazují přední onkologická centra (např. Stanford, Mayo Clinic, Dana-Farber), smyslem integrativní medicíny v onkologii není propagace „záračných“ metod, ale pragmatická syntéza ověřených konvenčních i komplementárních přístupů vč. těch, jejichž účinek je obtížné redukovat na farmakologické mechanismy, a přesto s měřitelným vlivem na kvalitu života nemocných.

Cílem této reflexe je přiblížit koncept integrativní medicíny v onkologii nejen jako interdisciplinární model, ale jako postoj – etický, vědecky podložený a zároveň otevřený komplexitě lidského prožívání. Namísto ideologického odmítání či nekritického nadšení voláme po

třetí cestě: cestě integrace, která uznává hodnotu subjektivní zkušenosti, terapeutického vztahu a nespecifických účinků péče, nikoli navzdory vědě, ale spolu s ní.

Pozadí a vymezení integrativní medicíny

Moderní medicína, orientovaná na standardizaci péče, efektivitu a aplikaci jednotlivých protokolů, čelí kritice, že často přehlíží individuální rozmanitost pacientů a oslabuje terapeutický vztah [2]. Přístup „jedné velikosti pro všechny“ založený na průměrných výsledcích klinických studií naráží na limity při péči o konkrétního člověka s jeho unikátními potřebami. Na tuto výzvu reaguje koncept integrativní medicíny, který v souladu s definicí Světové zdravotnické organizace (WHO) chápe zdraví jako stav fyzické, duševní a sociální pohody, nikoli pouze nepřítomnost nemoci [3]. Integrativní medicína propojuje vědecky podložené postupy biomedicíny s ověřenými metodami tradiční, komplementární a alternativní péče, přičemž klade důraz na kvalitu života a posílení autonomie pacienta [4]. Význam této oblasti podtrhuje i fakt, že až 76 % světové populace využívá každoročně některou formu tradiční nebo komplementární medicíny [5]. V českém prostředí podle průzkumu agentury STEM/MARK z roku 2014 až 85 % obyvatel podporuje alespoň částečnou integraci vybraných alternativních metod do systému hrazené péče. Integrativní přístup tak představuje odpověď na rostoucí společenskou potřebu celostního, o důkazech informovaného a na člověka zaměřeného zdravotnictví.

Význam alternativních a komplementárních přístupů v očích veřejnosti se odráží také v ochotě lidí investovat do nich vlastní prostředky. V USA vynaložili obyvatelé v roce 2012 přibližně 30,2 miliardy dolarů na komplementární a alternativní medicínu, což představovalo 1,1 % z celkových nákladů na zdravotní péči [6]. Přibližně polovina těchto výdajů byla určena na návštěvy akupunkturistů, homeopatů či specialistů na propojení mysli a těla. Relevantní ekonomické údaje o výdajích české populace na služby komplementární a alternativní

medicíny však zatím chybí, což omezuje možnost komplexního srovnání a vyhodnocení skutečného významu těchto přístupů v rámci zdravotního systému.

Z pohledu vědy je přitom nezbytné zachovat kritický odstup: věda má chránit pacienty před iracionálním utrácením za neúčinné či nebezpečné postupy. Zároveň by ale měla zkoumat, jaký přínos mají tyto přístupy pro subjektivní pohodu a zdraví pacientů, vč. vlivu víry, přesvědčení a smysluplnosti péče na léčebné výsledky [7]. Komplementární a alternativní medicína (complementary and alternative medicine – CAM) představuje širokou škálu přístupů, které lze rozdělit do několika hlavních kategorií. Mezi tradiční alternativní medicínu patří systémy jako tradiční čínská medicína (akupunktura, taiči, bylinné přípravky), ájurvéda, homeopatie a naturopatie. Tělesné terapie zahrnují chiropraxi, masáže, jógu a další formy pohybové terapie. Významnou roli hrají také výživové a bylinné doplňky, zaměřené na podporu výživy a metabolického zdraví. Některé přístupy, jako je elektromagnetická terapie, využívají působení vnějších energetických polí. Terapie zaměřené na mysl, např. meditace, hypnóza nebo biofeedback, pak pracují s psychickými procesy a emočním prožíváním. Svě místo mají i metody využívající smyslové vjemy, jako je aromaterapie, muzikoterapie a arteterapie [8].

Historický kontext

Integrativní medicína představuje dynamicky se rozvíjející přístup, který propojuje ověřené postupy konvenční medicíny s metodami komplementární, alternativní a tradiční léčby, přičemž důraz je kladen na bezpečnost, účinnost a celostní pohled na pacienta [9]. Na rozdíl od alternativní medicíny, která bývá užívána místo konvenční léčby, integrativní medicína usiluje o jejich koordinované spojení v zájmu optimální péče [4]. Historický vývoj ukazuje, že hranice mezi „konvenčním“ a „nekonvenčním“ se v průběhu času měnily, např. humoralismus a spirituální léčba byly ve středověku běžnou součástí lékařství, zatímco současná konvenční medicína se opírá o vědeckou metodu, velká data a z nich plynoucí důkazy [9].

Současná definice integrativní medicíny zdůrazňuje nejen fyzické, ale i psychologické, sociální a spirituální aspekty zdraví. Podle National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) integrativní medicína „koordinovaně spojuje konvenční a komplementární přístupy k péči o celého člověka“ s důrazem na multimodální intervence a týmovou spolupráci [4]. WHO přistupuje ke konceptu tradiční, komplementární a integrativní medicíny jako k „široké škále léčebných přístupů, které nejsou plně začleněny do dominantního zdravotnického systému dané země“ [10].

V oblasti péče o pacienty s nevléčitelnými onemocněními integrativní medicína nabízí rozšíření terapeutických možností, podporu kvality života a posílení pacientovy autonomie. Přestože integrativní medicína nabízí slibnou cestu k rozšíření terapeutických možností a posílení pacientovy autonomie, její začleňování do konvenčního systému péče naráží i na oprávněnou kritiku. Mezi hlavní obavy patří riziko nedostatečného vědeckého ověření některých komplementárních přístupů, což může vést k využívání terapií s neprokázanou účinností, nebo dokonce se škodlivým potenciálem [9,11]. Dále je upozorňováno na možnost narušení kontinuity a kvality péče, pokud není integrace dostatečně koordinována a řízena jasnými standardy [12]. Existuje také obava, že přílišná benevolence vůči alternativním metodám by mohla podryvat principy EBM a znesnadnit objektivní hodnocení účinnosti léčebných intervencí [12]. Kritici proto zdůrazňují, že integrace musí být postavena na robustních vědeckých důkazech, respektovat principy bezpečnosti a transparentnosti a zahrnovat jasné informování pacientů o možnostech i limitech jednotlivých přístupů.

Pragmatický přístup k léčbě

Lékaři se při posuzování doplňkových metod opírají o EBM a doporučené postupy. Avšak mnohé terapie působí nejen skrze specifický farmakologický efekt, ale i prostřednictvím kontextu, očekávání a vztahu lékaře s pacientem. Součástí „léčebného rituálu“ jsou tzv. nespecifické efekty (placebo efekt, efekt te-

rapeutického kontaktu, naděje), které mohou mít měřitelný dopad na výsledky léčby [13]. Proto integrativní medicína prosazuje pragmatický přístup: místo izolovaného zkoumání placebo efektu se hodnotí celkový prospěch pacienta. Ford a Norrie [14] uvádí, že pragmatické klinické studie (pragmatic clinical trials – PCT) testují intervenci za reálných podmínek vč. všech proměnných (prožívání pacienta, prostředí, očekávání). PCT představují typ klinického výzkumu zaměřený na hodnocení účinnosti zdravotních intervencí v podmínkách běžné klinické praxe. Na rozdíl od vysvětlujících randomizovaných studií (randomized clinical trials – RCT), které ověřují biologickou účinnost léčby za přísně kontrolovaných podmínek, se PCT zaměřují na široké spektrum pacientů, běžnou variabilitu poskytování péče a klinicky relevantní výstupy. Cílem je poskytnout důkazy, které mají bezprostřední využitelnost v rozhodování o péči o pacienty v reálném světě [14].

Pokud je doplňková metoda bezpečná a pacient ji zvládne užívat nebo praktikovat bez zdravotního rizika, může lékař zohlednit i její psychologický přínos, např. snížení stresu, úzkosti či zvýšení pocitu vlastní aktivity a kontroly nad nemocí [15]. Současně však musí být pacient informován, zda existují klinické důkazy o konkrétní léčbě. V praxi tak rozlišujeme:

- metody s prokazatelnou účinností (testované RCT) – ty lze doporučit jako součást péče;
- metody s nedostatečnými důkazy – lze je nabídnout jen spíše jako podpůrné (psychosomatické) nástroje, po konzultaci s pacientem;
- neprokázané alternativy slibující „zázrak“ – ty lékaři kategorizují jako rizikové a odrazují od jejich užívání.

Lékařské vedení musí být vždy orientováno na bezpečnost a reálný přínos pro pacienta, nikoli na pouhé posílení placebo efektu. I v kontextu EBM je však stále třeba reflektovat i vlastní „vědeckou“ praxi a zamýšlet se nad tím, jak silné máme důkazy pro metody doporučení, které standardně používáme. Velká systematická analýza publikovaná v *Journal of Clinical Epidemiology* [16] ukázala,

že více než 9 z 10 zdravotnických intervencí hodnocených v rámci Cochrane Reviews není podloženo vysoce kvalitními důkazy podle přísné metodiky GRADE. Z 1 567 intervencí splňovalo jen 5,6 % kritéria silného důkazu a kvality nutných pro prokázání účinnosti, zatímco většina ostatních byla podpořena důkazy střední, nízké nebo velmi nízké kvality. Navíc škodlivé účinky byly kvantifikovány pouze u zhruba 37 % intervencí a i zde byla vysoká kvalita důkazů zaznamenána jen u malé menšiny. Studie tak upozorňuje na zásadní problém: i v rámci medicíny, která se deklaruje jako evidence-based, je překvapivě nízký podíl intervencí skutečně podložen vysoce kvalitními důkazy. To vybízí k opatrnosti při striktním vymezování hranic mezi „vědeckými“ a „nevědeckými“ přístupy a k realistickému zohlednění nejistoty, která je vlastní celé oblasti zdravotnických intervencí.

Placebo a nocebo efekt v kontextu integrativní medicíny

V integrativní medicíně je nezbytné rozumět nejen specifickým účinkům jednotlivých terapií, ale také tzv. nespecifickým mechanismům, které zásadně ovlivňují léčebnou odpověď. Především se jedná o placebo a nocebo efekt. Placebo efekt označuje pozitivní změnu zdravotního stavu vyvolanou očekávaním účinku, zatímco nocebo efekt znamená zhoršení příznaků v důsledku negativního očekávání [17]. Neurovědecký výzkum ukazuje, že tyto efekty nejsou pouhými subjektivními dojmy, ale mají konkrétní biologický základ: placebo aktivuje mozková centra spojená s odměnou (např. nucleus accumbens), podporuje uvolňování dopaminu a endogenních opiátů a moduluje opioidní receptory při tlumení bolesti [18,19]. Nocebo efekt naopak aktivuje stresové dráhy, např. prostřednictvím systémů řízených cholecystokininem, což může zvyšovat vnímání bolesti, úzkosti a dalších symptomů [20]. Psychologicky jsou placebo a nocebo úzce propojeny s očekáváním, důvěrou, smysluplností péče a emočním stavem pacienta [7].

Právě zde nachází integrativní medicína své klíčové místo: její přístup, založený na empatické komunikaci, respektu

k pacientovým hodnotám a propojení biologické, psychologické a sociální roviny, vědomě využívá pozitivní potenciál léčebného kontextu a současně usiluje o minimalizaci nocebo efektu. V praxi to znamená, že integrativní medicína v onkologii nepracuje pouze s intervencemi jako takovými (např. akupunktura, mindfulness, muzikoterapie), ale i s tím, jakým způsobem jsou tyto intervence pacientovi nabídnuty, vysvětleny a začleněny do celkové péče. Pozitivní terapeutické prostředí, citlivé informování bez vytváření strachu a podpora smysluplného prožívání nemoci mohou významně přispět ke zvýšení účinnosti léčby, nikoli „navzdory“ vědě, ale právě díky hlubšímu vědeckému pochopení komplexity lidské odpovědi na léčbu. Integrativní přístup tak neznamená opuštění rigorózního hodnocení účinnosti terapií, ale rozšíření léčebného rámce o faktory, které ovlivňují nejen tělo, ale i mysl a význam, který pacient své nemoci a léčbě přikládá.

Přínosy integrativních metod v onkologii a paliativní péči

Integrativní přístupy mohou významně přispět ke zlepšení kvality života pacientů s nádorovým onemocněním i v paliativní péči. Systematická přehledová studie a metaanalýza prokázala, že použití komplementární a integrativní medicíny (CIM) vede k významnému zlepšení kvality života souvisejícího se zdravím u pacientů s rakovinou [21]. Analýza zahrnuje 34 randomizovaných klinických studií (celkem 3 010 pacientů) a ukázala, že integrativní intervence jako mindfulness, čchi-kung, tradiční čínská bylinná medicína, akupunktura, jóga či masáže přinášejí měřitelné zlepšení fyzického, emočního i sociálního stavu pacientů oproti běžné péči. Nejvýraznější efekty byly zaznamenány v redukci únavy – akupunktura a čchi-kung měly středně silný efekt [22] na zmírnění bolesti, nevolnosti, nespavosti a úzkosti a zlepšení celkového pocitu pohody a autonomie.

Metody integrativní medicíny nejsou doménou alternativních proudů, ale stávají se součástí nabídky prestižních institucí (např. Mayo Clinic [23], Dana-Farber Cancer Institute, Memorial Sloan Ketter-

ing Cancer Center [24]), kde jsou nabízeny jako ověřené podpůrné terapie pro zvládání symptomů a posílení kvality života.

Psychosociální přínosy zahrnují podporu naděje a vnitřní síly, posílení pocitu kontroly nad nemocí a umožnění aktivního přístupu pacienta k vlastnímu uzdravování [15]. V paliativní péči jsou integrativní přístupy zvláště cenné v práci s bolestí, depresí a existenciální úzkostí, např. relaxační techniky, dechová cvičení, muzikoterapie či aromaterapie.

Kritika a rizika

Přestože integrativní přístupy mohou významně přispět ke zlepšení kvality života pacientů, je nezbytné upozornit také na jejich potenciální rizika. Nejzávažnější hrozbou je nahrazování konvenční léčby neověřenými „přírodními“ metodami. Pacienti, kteří odmítnou chemoterapii nebo radioterapii ve prospěch alternativních terapií, si tím výrazně snižují šanci na uzdravení [25]. Edukační materiály Johns Hopkins Health Library jednoznačně varují, že alternativní medicína používaná místo standardní léčby je často netestovaná, může oddálit účinnou léčbu a potenciálně způsobit újmu [8]. Další riziko představují interakce mezi bylinnými doplňky a onkologickými léky – některé rostlinné extrakty mohou snižovat účinnost chemoterapie, nebo naopak zvyšovat její toxicitu [25]. Kromě biologických rizik existuje také riziko manipulace a finančního zneužití pacientů.

Některé alternativní kliniky nabízejí drahé a neověřené „zaručené“ terapie za tisíce dolarů bez jakéhokoliv vědeckého podkladu [26]. Jak upozorňují Fink et al. [26], tato zařízení zřídka poskytují důkaz o účinnosti svých metod, obvykle neprovádějí klinický výzkum a spoléhají se pouze na agresivní marketing. Integrativní medicína v onkologii si naopak klade za cíl nenabízet falešné naděje, ale na základě vědeckých důkazů informovat pacienty o bezpečných a efektivních podpůrných možnostech. Moderní integrativní centra proto nabízejí pouze komplementární intervence podložené výzkumem, jako jsou akupunktura, masážní terapie, jóga či mindfulness, a přísně odmítají metody bez dostatečné vědecké validity [24,25].

Etická rovina – pravda a naděje v integrativní medicíně v onkologii

V péči o pacienty s pokročilým nebo nevyлечitelným onemocněním se lékař neustále pohybuje na tenké hranici mezi vědeckou pravdou a potřebou zachovat naději. Integrativní medicína v onkologii připomíná, že poskytnutí ověřených informací o možnostech a limitech léčby je nezbytné, ale zároveň je důležité nesnižovat hodnotu naděje jako léčivé síly sama o sobě. Jak ukazují studie v oblasti komunikace v onkologii [27], dobře vedený rozhovor může současně respektovat realitu nemoci a posílit pacientovu vnitřní sílu, např. tím, že ukáže možnosti zmírnění symptomů, podporu kvality života nebo hlubší smysluplnost prožívání [27]. Cílem integrativního přístupu není vytvářet falešné naděje, ale umožnit pacientům najít pravdivou naději. Naději, která není založena na popírání reality, ale na aktivním hledání cest ke zlepšení života v jeho celistvosti.

Role lékaře a komunikace s pacientem

Klíčovou rolí v bezpečné integraci komplementárních přístupů hraje lékař zejména svým přístupem k otevřené komunikaci. Doporučuje se, aby onkologové při konzultaci aktivně zjišťovali, zda pacienti užívají doplňkové terapie, protože většina pacientů spontánně tyto informace nesdílí [28]. Studie ukazují, že 40–60 % uživatelů CAM se o svých doplňkových aktivitách se svým lékařem vůbec nebaví [25,28]. Komunikace o těchto tématech musí být citlivá, respektující a vedena s vědomím, že pacienti často přicházejí s těmito otázkami v emočně náročných situacích spojených s existenciální krizí [29]. Lékař by měl naslouchat, vážit si pacientových přání a poskytovat podporu namísto posuzování. Správná komunikace zahrnuje nejen obsah (co sdělit), ale i způsob podání (jak sdělit). Lékař pomáhá pacientovi chápat dostupné důkazy o přínosech a rizicích bez vytváření pocitu studu nebo nátlaku [29].

V praxi to znamená:

- potvrdit právo pacienta bezpečně zkoušet ověřené doplňky nebo terapie, pokud jsou přínosné;

- upozornit na rizika neověřených metod a varovat před možnými interakcemi s onkologickou léčbou [8,25];
- doporučovat pouze intervence s podloženými důkazy, např. meditaci pro zvládání úzkosti nebo akupunkturu při chemoterapii indukované nevolnosti [25].

Důležitou součástí péče je také motivovat pacienty k tomu, aby hledali informace v renomovaných zdrojích, jako jsou doporučení Společnosti pro integrativní onkologii (Society for Integrative Oncology – SIO) nebo NCCIH [28,29]. Citlivé a partnerské vedení rozhovoru tak významně posiluje důvěru a bezpečné zapojení integrativních metod do onkologické péče.

Významné instituce a odborné iniciativy

Několik prestižních center a odborných společností v oblasti integrativní medicíny se zaměřuje na podporu přístupů založených na důkazech. Mayo Clinic nabízí program integrativní onkologie, který „kombinuje konvenční západní medicínu s EBM doplňkovými terapiemi“ [23]. Pacientům jsou zde sestavovány individuální plány péče zahrnující ověřené intervence, jako je akupunktura pro zmírnění nevolnosti a bolesti, aromaterapie, fyzioterapie, cvičební programy a edukace o výživě [23]. Ve Stanfordské univerzitě funguje Stanford Center for Integrative Medicine (dříve Osher Center), kde je integrativní medicína definována jako „emerging field, které zdůrazňuje vědecky podloženou kombinaci konvenčních i alternativních přístupů pokrývajících biologické, psychologické, sociální i spirituální aspekty zdraví“ [30]. V praxi to znamená nabídku služeb, jako jsou masáže, zvířecí terapie, jóga, dietní poradenství a další techniky poskytované jak ambulantně, tak v rámci hospitalizace. Johns Hopkins Medicine se rovněž věnuje edukaci pacientů v oblasti integrativních přístupů, přičemž důrazně doporučuje konzultovat použití doplňkových metod s lékařem, neboť některé terapie „často nejsou testovány ve studiích a mohou vést k odkládání ověřené léčby nebo způsobit újmu“ [8]. Mezi přední americké onkologické instituce s programy integra-

tivní medicíny dále patří Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MD Anderson Cancer Center a Dana-Farber Cancer Institute [24]. V roce 2003 Dana-Farber Cancer Institute, Sloan Kettering, MD Anderson a American Cancer Society společně založily SIO. Tato organizace dnes sdružuje stovky odborníků z různých lékařských a přírodovědných oborů a vydává komplexní klinické pokyny pro použití doplňkových terapií u onkologických pacientů [29]. Ve spolupráci s American Society of Clinical Oncology (ASCO) publikovala SIO v letech 2022–2023 doporučení pro zvládání úzkosti, deprese a bolesti u onkologických pacientů pomocí integrativních metod, jako jsou jóga, meditace, hypnóza, akupunktura či akupresura [29].

V ČR je rozvoj integrativní medicíny v onkologii teprve na počátku. V Masarykově onkologickém ústavu v Brně je již delší dobu součástí péče např. akupunktura, kterou poskytují certifikovaní lékaři v rámci podpory zvládání symptomů onkologické léčby [31,32]. Nově na stejném pracovišti vzniklo také centrum Integrativní medicíny, které nabízí zmíněnou akupunkturu, výživové poradenství, poradenství v oblasti fytotherapie a doplňků stravy. Zcela zásadní je pak v našich podmínkách kniha Péče o pacienty po ukončení kurativní onkologické léčby [33], která se podrobně a vědecky zabývá doporučeními právě v oblasti metod spadajících do integrativní medicíny. V některých dalších nemocnicích se objevují iniciativy zaměřené na psychoonkologii, relaxační techniky nebo edukaci v oblasti životního stylu, nicméně komplexní programy integrativní onkologie, jaké známe z předních světových center, zatím v ČR chybí.

Na poli odborné společnosti se začínají formovat diskuze o možnosti rozšíření podpůrné péče s využitím ověřených komplementárních přístupů. V oblasti onkologie je alternativní a komplementární medicíně, vč. metod jako akupunktura nebo využití výtálních hub (např. *Coriolus versicolor*), věnováno stále více pozornosti i v českém prostředí [34,35].

Současný stav a trendy

Integrativní onkologie v posledních letech zaznamenává rychlý rozvoj. Jak

konstatují Latte-Naor et al., za poslední dvě desetiletí došlo k exponenciálnímu nárůstu integrativních programů v péči o pacienty s nádorovým onemocněním [36], což odráží rostoucí zájem pacientů i zdravotníků o celostní přístup a zároveň rozvoj důkazní základny podporující přínosy doplňkových terapií.

Řada systematických přehledů a metaanalýz potvrzuje, že integrativní intervence obecně vedou ke zlepšení kvality života a zmírnění symptomů. Např. Lin et al. prokázali, že intervence CIM vedou k jasněmu zlepšení kvality života onkologických pacientů napříč různými typy nádorů a fázemi léčby [21]. Podobně souhrnné analýzy zaměřené na únavu ukazují výraznou redukci nádorové únavy u pacientů podstupujících doplňkové terapie [37]. V klinické praxi se integrativní přístupy stále více začleňují do standardní péče. Většina velkých amerických onkologických center, zejména akreditovaných NCI Comprehensive Cancer Centers, má vlastní programy integrativní medicíny. Významnou roli v rozvoji hraje finanční a institucionální podpora výzkumu – v USA podporuje NCCIH studie zaměřené na bezpečnost a účinnost výživových doplňků, mind-body technik a akupunktury v onkologii.

Rovněž Evropská unie a WHO prosazují vytváření strategií pro integraci tradiční a komplementární péče. Nejnovější metaanalytické práce a systematické přehledy formují současný konsenzus: pod dohledem lékařů mohou být vybrané doplňkové terapie cenným nástrojem podpůrné péče, zejména v oblasti zmírňování symptomů a zlepšování kvality života [29]. Současně pokračují snahy zpřísnit standardy a zajistit, aby integrativní medicína byla pevně postavena na principech medicíny založené na důkazech [21].

Závěr – prostor pro víru a zázrak

V éře medicíny založené na důkazech se stále více ukazuje, že samotné znalosti a technologie, jakkoli důležité, nejsou dostatečné. Potřebujeme také moudrost, lidskost a pokoru. Věda nás učí chápat, měřit a předvídat. Ideologie nás učí vymezovat se, chránit a odmítat. Ale právě medicína, jak ji dennodenně

praktikujeme u lůžka pacienta, nás učí ještě něčemu jinému: být s druhým člověkem v jeho nejzranitelnějším stavu. A v tomto prostoru, mezi daty a důvěrou, mezi důkazem a příběhem, vzniká léčba, která není jen biologická, ale i ontologická.

Integrativní přístup není pouze kombinací metod. Je to především postoj, který dokáže zároveň ctít vědecký základ medicíny, a přitom nezavírat dveře před tím, co věda (možná zatím) vysvětlit neumí, a co má přesto měřitelný dopad na náš život. Je to pokus propojit analytické s celostním, ověřené s prožívaným, konvenční s nadějí. Je to návrat k medicíně jako umění i vědě.

Ponecháme-li v medicíně prostor pro zázrak, nemyslíme tím popření racionality. Myslíme tím pokoru. Tu, která připouští, že uzdravení není vždy lineární proces a že někdy se skutečný přelom stane nikoli díky léku, ale díky slovu, doteku, odvaze nebo tichému pochopení. Zázrak může být i to, že se člověk přestane bát. Že najde nový smysl v tom, co se mu stalo. Že dokáže žít svůj příběh jinak, než čekal.

V tomto smyslu je integrativní medicína v onkologii nejen součástí klinické praxe, ale i výzvou k etickému a filozofickému uvědomění. Připomíná nám, že věda, byť nepostradatelná, není všemocná. Existují rozměry uzdravení, které unikají měření, ale nikoli významu. A právě v péči o pacienty s nevyléčitelným onemocněním je třeba nezapomínat, že kvalita života a pocit smyslu mohou být stejně důležité jako biologický efekt léčby.

Takový přístup vyžaduje odvahu. Odvahu opustit bezpečí čistého důkazu, aniž bychom ho opustili jako hodnotu. Odvahu znovu slyšet pacientův příběh, i když ho nelze kvantifikovat. A odvahu ponechat v medicíně prostor pro to, co nás přesahuje, nejen jako metafyzickou rezervu, ale jako uznání, že lidská zkušenost s nemocí je komplexnější než jakýkoli protokol. Integrativní medicína nás tedy nevyzývá k opuštění vědy, ale k jejímu prohloubení. K vědě, která je nejen přesná, ale také moudrá. K léčbě, která je nejen účinná, ale i lidská. A k tomu, abychom nezapomněli, že i když nemůžeme všechno vysvětlit, můžeme

být u toho s respektem, soucitem a otevřeností k zázraku. Protože uzdravení není jen proces v těle, ale i cesta naší myslí.

Dedikace

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví s reg. č. NU22-09-00056. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Práce dále vznikla za podpory Specifického výzkumu Masarykovy univerzity; číslo projektu MUNI/A/1772/2024.

Literatura

1. Marchant J. Consider all the evidence on alternative therapies. *Nature* 2015; 526(7573): 295. doi: 10.1038/526295a.
2. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making – the pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 780–781. doi: 10.1056/NEJMp1109283.
3. WHO. Constitution. [online]. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution>.
4. NCCIH. Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? 2024 [online]. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>.
5. WHO. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. [online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924151536>.
6. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ et al. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. *Natl Health Stat Report* 2015; 79: 1–16.
7. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo effects in medicine. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 8–9. doi: 10.1056/NEJMp1504023.
8. Johns Hopkins Health Library. Complementary and Alternative Medicine (CAM) for Cancer. 2023 [online]. Available from: <https://johnshopkinshealthcare.staywellsolutionsonline.com/library/testsprocedures/90.P02715>.
9. Ng JY, Dhawan T, Fajardo RG et al. The brief history of complementary, alternative, and integrative medicine terminology and the development and creation of an operational definition. *Integr Med Res* 2023; 12(4): 100978. doi: 10.1016/j.imr.2023.100978.
10. WHO. WHO traditional medicine strategy: 2014–2023. 2013 [online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/978924151506096>.
11. Power M, Hopayian K. Exposing the evidence gap for complementary and alternative medicine to be integrated into science-based medicine. *J R Soc Med* 2011; 104(4): 155–161. doi: 10.1258/jrsm.2011.100271.
12. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence based medicine – new approaches and challenges. *Acta Inform Med* 2008; 16(4): 219–225. doi: 10.5455/aim.2008.16.219-225.
13. Rakel D. The salutogenesis-oriented session: creating space and time for healing in primary care. *Explore (NY)* 2008; 4(1): 42–47. doi: 10.1016/j.explore.2007.10.016.
14. Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *New Engl J Med* 2016; 375(5): 454–463. doi: 10.1056/NEJMr1510059.
15. Chandwani KD, Ryan JL, Peppone LJ et al. Cancer-related stress and complementary and alternative medicine: a review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 979213. doi: 10.1155/2012/979213.
16. Howick J, Koletsis D, Ioannidis JP et al. Most health-care interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 160–169. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.04.017.
17. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 554–561. doi: 10.1056/NEJMr1907805.

18. Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U et al. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009; 326(5951): 404. doi: 10.1126/science.1180142.
19. Benedetti F. Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease. Oxford University Press 2008.
20. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S et al. The biochemical and neuroendocrine bases of the placebo effect. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(8): 545–552. doi: 10.1038/nrn1954.
21. Lin WF, Zhong MF, Zhou QH et al. Efficacy of complementary and integrative medicine on health-related quality of life in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 6663–6680. doi: 10.2147/CMAR.S195935.
22. Belloni S, Bonucci M, Arrigoni C et al. A systematic review of systematic reviews and a pooled meta-analysis on complementary and integrative medicine for improving cancer-related fatigue. *Clin Ther* 2023; 45(1): e54–e73. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.12.001.
23. Mayo Clinic. Integrative oncology – overview. 2024 [online]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/departments-centers/integrative-oncology/overview/ovc-20542190>.
24. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Integrative Medicine. 2024 [online]. Available from: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine>.
25. Rosenthal DS, Doherty-Gilman AM. Integrative medicine and cancer care. *Virtual Mentor* 2011; 13(6): 379–383. doi: 10.1001/virtualmentor.2011.13.6.msoc1-1106.
26. Baldassarre AJ, Palmer A. Marketing cancer care: A content analysis of ethical compliance in television advertising by top-ranked U.S. cancer centers. *J Cancer Policy* 2025; 44: 100591. doi: 10.1016/j.jcpc.2025.100591.
27. Back AL, Arnold RM, Tulskey JA et al. Teaching communication skills to medical oncology fellows. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2433–2436. doi: 10.1200/JCO.2003.09.073.
28. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG et al. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(3): 194–232. doi: 10.3322/caac.21397.
29. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE et al. Integrative oncology for anxiety, depression, and pain in cancer survivors: Society for Integrative Oncology – ASCO Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114(8): 1113–1124. doi: 10.1093/jnci/djac064.
30. Stanford Medicine. Center for integrative medicine. 2024 [online]. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-clinics/integrative-medicine-center.html>.
31. Dymáčková R, Sláma O. Acupuncture in the treatment of symptoms of oncological diseases in the Western world. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 291–293.
32. Halámková J, Dymáčková R, Adámková Krákorová D. Akupunktura z pohledu medicíny založené na důkazech – možnosti klinického využití na podkladě doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Klin Onkol* 2022; 35(2): 94–99. doi: 10.48095/ccko202294.
33. Svoboda M, Halámková J et al. Péče o pacienty po ukončení kurativní onkologické léčby. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2023. ISBN 978-80-271-5021-2.
34. Neuwirthová T, Sliva D, Vavříková E. Imunostimulační a protinádorový účinek extraktů z Reishi a Coriolu na úrovni klinických studií. *Klin Onkol* 2020; 33(6): 422–427. doi: 10.48095/ccko2020426.
35. Kocák I. Alternativní medicína v léčbě rakoviny. *Klin Onkol* 1992; 5(2): 41–43.
36. Latte-Naor S, Mao JJ. Putting integrative oncology into practice: concepts and approaches. *J Oncol Pract* 2019; 15(1): 7–14. doi: 10.1200/JOP.18.00554.
37. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3(7): 961–968. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.

Od tradiční čínské medicíny po molekulární onkologii – pleiotropní účinky tauroursodeoxycholové kyseliny

From traditional Chinese medicine to molecular oncology – pleiotropic effects of tauroursodeoxycholic acid

Vavrušáková B.^{1,2}, Bartošová R.^{1,2}, Svoboda M.¹, Moráň L.^{1,2}

¹ RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Kyselina tauroursodeoxycholová (TUDCA) je v lidském těle přirozeně produkována hydrofilní žlučová kyselina, jejíž léčebné účinky byly v čínské medicíně využívány již od pradávna a jež své využití nachází i nadále v současné západní medicíně. TUDCA se řadí mezi sekundární žlučové kyseliny a vzniká konjugací ursodeoxycholové kyseliny (UDCA) s taurinem. Díky svým hepatoprotektivním vlastnostem a schopnosti podporovat tvorbu a tok žluči byla UDCA schválena americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu primární biliární cholangitidy. TUDCA byla původně využívána při léčbě jaterních onemocnění, avšak dle posledních poznatků současného výzkumu má terapeutický potenciál přesahující hepatobiliární oblast. **Cíl:** V této práci si klademe za cíl shrnout nejnovější poznatky o léčebných možnostech látky TUDCA v širším klinickém kontextu. Nové poznatky ukazují, že TUDCA nachází využití nejen v léčbě jaterních poruch, ale i při léčbě nádorových, neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění, gastrointestinálních dysfunkcí a poruch metabolismu glukózy. Díky svým multifunkčním účinkům se TUDCA jeví jako slibná látka s potenciálem stát se důležitou součástí moderní medicíny při léčbě různorodých patologických stavů.

Klíčová slova

TUDCA – tauroursodeoxycholová kyselina – stres endoplazmatického retikula – onemocnění jater – metabolická onemocnění – neurodegenerativní onemocnění – imunitní funkce – nádorová onemocnění

Summary

Background: Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) is a naturally occurring hydrophilic bile acid in the human body. Its therapeutic effects have been recognized in traditional Chinese medicine since ancient times and continue to be used in contemporary Western medicine. TUDCA is classified as a secondary bile acid and is formed by conjugating ursodeoxycholic acid (UDCA) with taurine. Due to its hepatoprotective properties and ability to promote bile production and flow, UDCA has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of primary biliary cholangitis. TUDCA was originally used in the treatment of liver disease, but according to recent findings of current research, TUDCA has therapeutic potential beyond the hepatobiliary area. **Purpose:** In this paper, we aim to summarize the latest findings on the therapeutic potential of TUDCA in a broader clinical context. New findings show that TUDCA finds use not only in the treatment of hepatic disorders, but also in the treatment of cancer, neurodegenerative and cardiovascular diseases, gastrointestinal dysfunctions and glucose metabolism disorders. Due to its multifunctional effects, TUDCA appears to be a promising substance with the potential to become an important part of modern medicine in the treatment of diverse pathological conditions.

Key words

TUDCA – tauroursodeoxycholic acid – endoplasmic reticulum stress – liver diseases – metabolic diseases – neurodegenerative diseases – immune function – cancer

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. Lukáš Moráň, Ph.D.

RECAMO

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: lukas.moran@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2025

Přijato/Accepted: 14. 5. 2025

doi: 10.48095/ccko2025270

Úvod

Kyselina tauroursodeoxycholová (tauroursodeoxycholic acid – TUDCA) je v lidském těle přirozeně produkovaná hydrofilní žlučová kyselina, jejíž léčebné účinky byly v čínské medicíně využívány již od pradávna a jež své využití nachází nadále i v současné západní medicíně [1,2]. TUDCA se řadí mezi sekundární žlučové kyseliny a vzniká konjugací ursodeoxycholové kyseliny (ursodeoxycholic acid – UDCA) s molekulou taurinu. Díky hepatoprotektivním vlastnostem a schopnosti podporovat tvorbu a tok žluči byla UDCA již dříve schválena pro léčbu primární biliární cholangitidy americkým úřadem pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration – FDA) [3]. Původně se TUDCA také používala k léčbě jaterních onemocnění, ale postupně se ukázalo, že její působení značně přesahuje rámec hepatobiliárních poruch [4]. Dle posledních poznatků má TUDCA mnoho nečekaných využití při léčbě neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění, gastrointestinálních dysfunkcí či poruch metabolismu glukózy [4–6].

Biosyntéza TUDCA

Lidská játra jsou z cholesterolu schopna syntetizovat pouze primární žlučové kyseliny, jako jsou kyselina chenodeoxycholová (chenodeoxycholic acid – CDCA) či kyselina cholová. Tyto kyseliny jsou následně konjugovány a vylučovány do žluče ve formě kyseliny taurocholové, glykocholové, glykochenodeoxycholové a taurochenodeoxycholové. Primární žlučové kyseliny jsou dále metabolizovány bakteriemi střevní mikroflóry za tvorby sekundárních žlučových kyselin [7]. Ty následně procházejí enzymatickými reakcemi, které jim dodávají specifické vlastnosti ovlivňující jejich hydrofilní a lipofilní charakteristiky a ve výsledku i jejich schopnost vázat a aktivovat rozdílné receptory [8].

Hlavní cesta biosyntézy TUDCA zahrnuje přeměnu cholesterolu mikrozomální 7α -hydroxylázou na 7α -hydroxycholesterol, který se za katalýzy 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-steroid dehydroxylázy mění na 7α -hydroxy-4-cholesten-3-on. Následným sledem reakcí vzniká CDCA. Alternativně může být choleste-

rol přeměněn sterol 27 -hydroxylázou na 27 -hydroxycholesterol, poté hydroxylován oxysterol 7α -hydroxylázou na kyselinu 3β - 7α -dihydroxy-5-cholestenovou, která je nakonec přeměněna sterol 27 -hydroxylázou na CDCA. CDCA a její konjugáty jsou vylučovány spolu se žlučí do tlustého střeva, kde je střevní mikroflóra přeměňuje na UDCA, která je následně transportována enterohepatálním oběhem zpět do jater a konjugací s molekulou taurinu vzniká TUDCA (obr. 1) [9].

Receptory žlučových kyselin

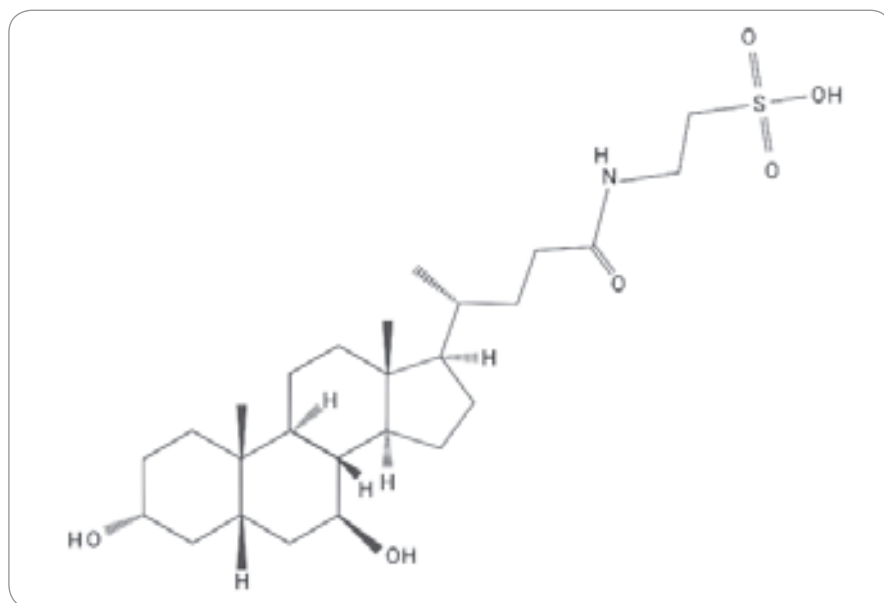
Rozsah ani mechanismus účinků TUDCA není dosud plně objasněn. Jedním z důvodů je široká škála receptorů a molekulárních drah, které mohou být látkou TUDCA či dalšími žlučovými kyselinami cíleny. Žlučové kyseliny mohou působit na intracelulární i membránové receptory [8,10].

Hlavními v současnosti známými membránovými receptory pro žlučové kyseliny jsou receptor spřažený s G proteinem 1 (GPBAR1/TGR5) [11], sfingosin-1-fosfátový receptor 2 (S1PR2) a integrin $\alpha 5\beta 1$, přičemž jejich transport do buňky je zprostředkován Na^+ /taurocholátovým kotransportérem. Mezi hlavní intracelulární receptory, které interagují se žlučovými kyselinami, se řadí farnesoidní X receptor (FXR), receptor vitaminu D (VDR), pregnanový X receptor (PXR), glukokortikoidní re-

ceptor (GR) a konstitutivní androgenní receptor (CAR) [8,10]. Z těchto receptorů má TUDCA dobře prokázané interakce v mnoha buněčných typech s TGR5 [11–13], S1PR2 [14,15] a $\alpha 5\beta 1$ integriny [10,16].

Bylo popsáno, že ovlivnění aktivity FXR a cholesterol- 7α -hydroxylázy (CYP7A1) vede ke zvýšení hladin žlučových kyselin v játrech a zvýšené expresi polypeptidu kotransportujícího taurocholát sodný, což má za následek zvýšené koncentrace žlučových kyselin vázaných v játrech. Kromě toho může TUDCA inhibovat expresi FXR a transportního proteinu 5 pro mastné kyseliny, čímž snižuje absorpci mastných kyselin a akumulaci lipidů v játrech [17].

Své zastoupení mají i $\alpha 5\beta 1$ integriny, stěžejní receptory pro buněčnou adhezi a signalizaci řady procesů, vč. správného embryonálního vývoje, přežívání buněk a tkání, buněčné migrace a nádorové angiogeneze [18,19]. Integrinová signalizace zahrnuje konformační změny proteinových komplexů na cytoplazmatickém konci integrinů [19] a vede ke konformačním změnám zvyšujícím afinitu receptoru k jeho ligandům a k sestavení proteinových komplexů. Integriny $\alpha 5\beta 1$ mohou také fungovat jako receptory pro žlučové kyseliny se specifickou afinitou k TUDCA [16], což je jediná žlučová kyselina, o níž je v současnosti známo, že tyto receptory aktivuje.



Obr. 1. Chemická struktura tauroursodeoxycholové kyseliny (TUDCA).

TUDCA se váže na integrin $\alpha 5\beta 1$, čímž ho přeměňuje do aktivní formy, po vstupu do buňky dokáže také aktivovat jaderné receptory.

Role stresu endoplazmatického retikula a UPR signalizace

Pro správné fungování buněk a tkání je zcela klíčové udržování buněčné, respektive tkáňové homeostázy, kterou zprostředkovává endoplazmatické retikulum (ER) a jeho signální dráhy [20]. Buněčná homeostáza může být narušena celou řadou extracelulárních či intracelulárních podnětů, jako jsou nedostatek živin, hypoxie, nízké pH, expozice kyslíkovým radikálům, poškození DNA, aktivace onkogenů, narušení skládání proteinů či vysoké nároky na jejich sekreci, případně i podávání léčby u onkologických pacientů v podobě chemoterapie či radioterapie [21–23]. Toto narušení proteinové homeostázy vede ke stavu známému jako stres ER, kdy dochází k poruše normálního zpracování proteinů, které vede k hromadění nesložených nebo nesprávně složených proteinů v lumen ER [24]. Za účelem vyrovnání se s narušeným zpracováním nově syntetizovaných proteinů je spuštěna signalizační kaskáda známá jako odpověď na nesbalené proteiny (unfolded protein response – UPR) [25]. Tato komplexní signální síť ovlivňuje celou řadu buněčných procesů od metabolismu, aktivace genové exprese, pozastavení proteosyntézy, produkce chaperonů, aktivace proteasomálního procesu degradace spojené s ER (ERAD) až po aktivaci apoptotické signalizace v případě, kdy se buňka se stresem nedokáže vypořádat [26]. Transmembránové receptory signálních drah UPR jsou na povrchu ER v klidových podmínkách udržovány v neaktivním stavu vazbou na molekulární chaperon GRP78. Mezi senzory řídící aktivitu signalizace UPR patří PKR-like ER kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) a activating transcription factor 6 (ATF6). Při narušení homeostázy ER dochází k disociaci GRP78 od těchto tří receptorů, čímž dochází k jejich aktivaci a iniciaci navazujících signálních kaskád [26,27]. Primárním cílem aktivace je zmírnění přetížení ER a adaptace na stávající podmínky ve smyslu zajištění buněčné homeo-

stázy prostřednictvím snížení syntézy proteinů, zvýšením biosyntézy molekulárních chaperonů a aktivací ERAD. V případě, že je stres příliš silný či dlouhodobý a stav buňky neumožňuje jeho překonání, může UPR aktivovat proapoptotickou větev odpovědi prostřednictvím zvýšení genové exprese transkripčního faktoru CHOP [25,26,28].

Nesprávná funkce ER a hromadění nesbalených proteinových agregátů je považováno za molekulární znaky mnoha onemocnění souhrnně označovaných jako onemocnění způsobená patologickou změnou konformace proteinů. Jedná se o klíčový molekulární znak zejména u poruch, jako jsou metabolická, zánětlivá, neurodegenerativní či nádorová onemocnění, kde byla v řadě studií popsána souvislost mezi aktivovanými cestami UPR a chorobnými stavy [29–42].

TUDCA jako chemický chaperon s cílem udržení tkáňové homeostázy

Na základě aktuálních poznatků lze předpokládat, že látky potlačující stres ER (označované jako chemické chaperony, např. TUDCA, glycerol, trimethylaminoxid, dimethylsulfoxid, 4-fenylbutyrát) mohou být slibnými kandidáty pro léčbu mnoha onemocnění způsobených patologickou konformací proteinů. Jsou to obvykle nízkomolekulární sloučeniny usnadňující správné složení špatně složených a/nebo agregovaných proteinů. Chemické chaperony usnadňují tvorbu nativní struktury proteinů prostřednictvím strukturní stabilizace nesprávně složených proteinů, stimulace molekulárních chaperonů k účinnějšímu skládání proteinů, snížení agregace proteinů a ochranou před nespecifickými proteinovými interakcemi. Kromě toho se předpokládá, že podporují správné skládání proteinů snížením energetické bariéry mezi konformačními stavy během maturace a zabraňují tvorbě nežádoucích agregátů a degradaci v dráze ERAD vazbou povrchově exponovaných hydrofobních prvků. Rozdíly v účinku jednotlivých chaperonů na energetický profil nejsou v současnosti popsány, některé chemické chaperony, jako např. trimethylaminoxid, urychlují opětovné

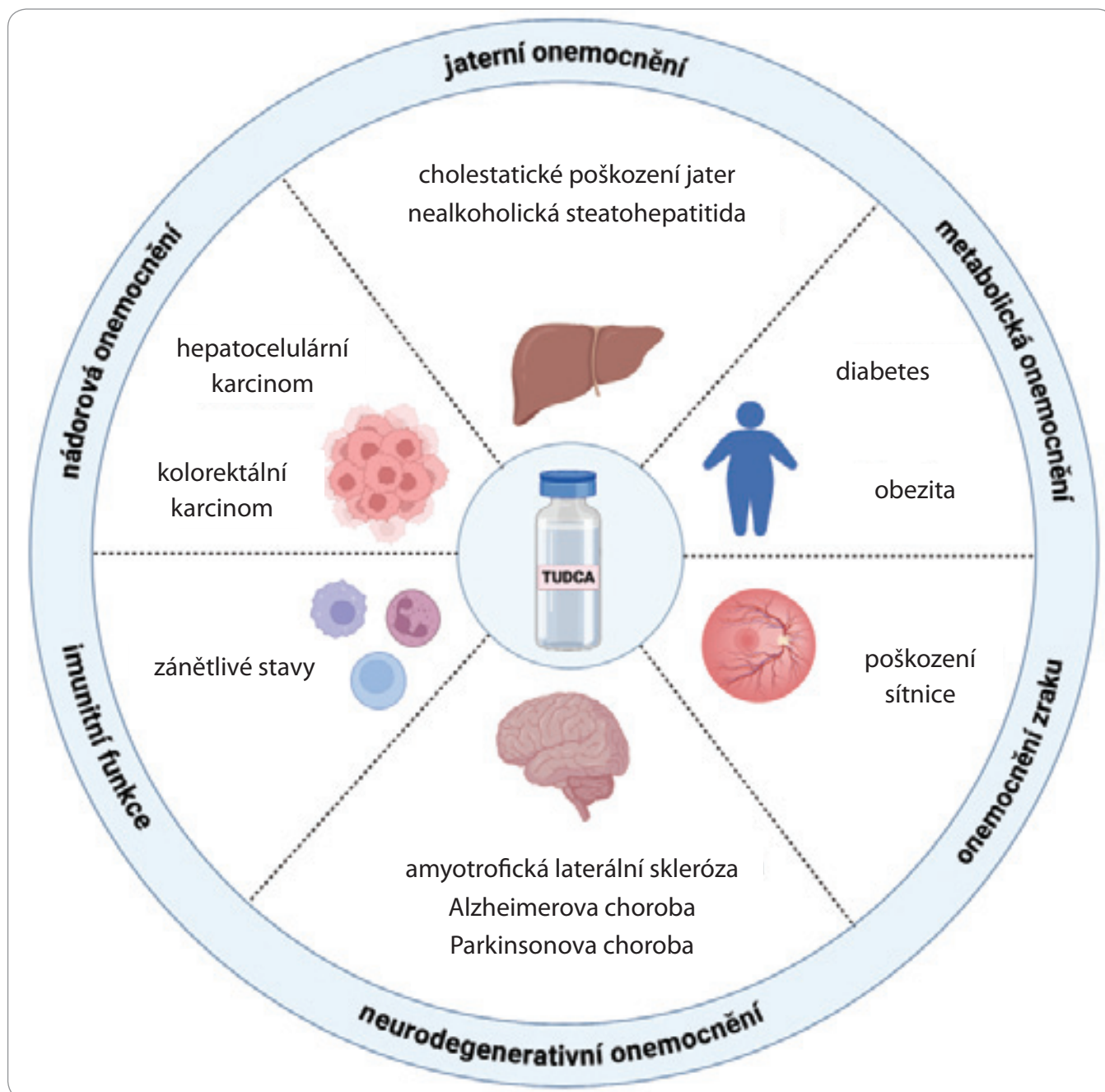
skládání snížením flexibility meziprojektu opětovného skládání [43].

V poslední době se mezi chemické chaperony řadí i TUDCA, jejíž chaperonová aktivita byla potvrzena četnými studiemi. TUDCA zabraňuje nesprávnému fungování UPR a zmírňuje stres ER u různých buněčných typů. Děje se tak částečně tím, že zlepšuje schopnost skládání proteinů prostřednictvím ATF6 a napomáhá přenosu mutantních proteinů [44]. TUDCA je také kotransportérem Na^+ /taurocholátu a aktivuje protein $\alpha 5\beta 1$ do jeho aktivní konformace přenosem jednotky $\beta 1$ [45]. Působení TUDCA dále vede k inhibici $\text{eIF}2\alpha$, který je za normálních podmínek aktivován kinázou PERK. U buněčné linie HepG2 byla popsána schopnost TUDCA účinně zmírnit stresem indukovanou agregaci hovězího sérového albuminu (BSA) aktivací trávení tohoto proteinu trypsinem prostřednictvím dráhy podporující adaptaci PERK/ $\text{eIF}2$ /ATF4. Buněčná homeostáza je také podporována interakcí TUDCA s HSP90, vedoucí k podpoře jeho aktivity při skládání proteinů a k rozsáhlým transkripčním změnám, které korelují se zmírněním stresu vyvolaným stárnutím ER [46]. V tomto kontextu bylo na myším modelu prokázáno, že TUDCA zlepšuje kondici u starších jedinců, vč. pohybové kapacity a kognitivních funkcí.

Signalizace závislá na stresu ER se protíná s mnoha molekulárními drahami, které jsou základem mnoha dalších buněčných patologických procesů, jako je oxidační stres a zánět. Z toho důvodu mohou chemické chaperony působit jako cytoprotektory a slibné terapeutické prostředky pro terapii mnoha onemocnění. S ohledem na cytoprotektivní, antiapoptotické a protizánětlivé účinky je potenciál této látky jako kandidáta pro léčbu rozličných patologií zkoumán v řadě preklinických i klinických studií (obr. 2).

Antiapoptotické účinky TUDCA

Nad rámec schopností modulovat stres ER je cytoprotektivní aktivita TUDCA dána také schopností bránit apoptózu, a to interakcí na několika úrovních apoptotické signalizace [4,9,47–49]. Nedávný výzkum prokázal, že schopnost cytoprotekce zprostředkované prostřednictvím TUDCA zřejmě závisí na prevenci



Obr. 2. Účinky tauroursodeoxycholové kyseliny (TUDCA). **Zánětlivé stavy:** V mezenchymálních kmenových buňkách vedlo podání TUDCA ke snížení exprese prozánětlivých mediátorů p-NF- κ B, p-JNK a p-p38. V Kupfferových buňkách způsobila TUDCA snížení exprese a sekrece prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a TNF- α . Protizánětlivý účinek TUDCA byl prokázán i při regulaci neurozánětu. TUDCA je schopna podpořit regeneraci místa poranění a potlačit expresi prozánětlivých cytokinů TNF- α , IL-1 β , COX-2, iNOS, PGE2, CD68 a CD86 a indukovat expresi protizánětlivého cytokinu Arg-1. **Neuroprotektivní účinky:** Zvýšením exprese proteinů beclin-1 a LC3 II/I chrání neurony po mechanickém poranění míchy. TUDCA zlepšuje přežití u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. TUDCA redukuje ukládání A β v mozku, což zpomaluje progresi Alzheimerovy choroby. Dále zlepšuje synaptickou hustotu, inhibuje odumírání neuronů a zvyšuje počet dendritických trnů. TUDCA aktivuje mitofagii (důležitý mechanismus při prevenci neurodegenerativních procesů). Na modelu Parkinsonovy choroby zmírňuje TUDCA mitochondriální dysfunkci. **Poškození sítnice:** TUDCA chrání před toxickými účinky albuminu. **Metabolická onemocnění:** TUDCA zlepšuje citlivost jater a svalů na inzulin. TUDCA zlepšuje homeostázu glukózy u modelu diabetu 2. typu, zlepšuje hladiny inzulinu a lipidů, působí proti zánětu, oxidačnímu stresu a apoptóze v pankreatu. Při diabetické nefropatii zmírňuje poškození renálních tubulů a snižuje zánět a apoptózu. **Jaterní onemocnění:** TUDCA má ochranné účinky na játra při cholestáze, moduluje syntézu a transport žlučových kyselin a redukuje apoptózu. TUDCA je schopna zlepšit projevy nealkoholické steatohepatitidy. **Nádorová onemocnění:** TUDCA působí chemopreventivně, anti-metastaticky a vykazuje proapoptotický potenciál u řady nádorových onemocnění. Dále byly prokázány protektivní účinky aplikovatelné v rámci radioterapie.

translokace proapoptotického signálního proteinu BAX z cytosolu buněk do mitochondrií, na inhibici uvolňování cytochromu c a následném potlačení mitochondriální dráhy apoptózy. Dalším popsaným mechanismem ovlivnění přežívání buněk je vliv na snížení exprese cyklinu D1, což naznačuje zapojení do kontroly progresu buněčného cyklu. TUDCA zasahuje do apoptotické dráhy E2F-1/Mdm-2/p53 a podporuje disociaci HSP90 od MR a GR, což vede k translokaci komplexu žlučové kyseliny a receptoru do jádra a následnému poklesu apoptózy [50]. Důležitým mechanismem podporujícím antiapoptotické vlastnosti TUDCA je také aktivace drah podporující přežití buňky. Ta byla demonstrována aktivací antiapoptotického nukleárního transkripčního faktoru (NF- κ B), stimulací drah závislých na MAPK a fosfatidylinositol-3-kináze (PI3K) nebo iniciací signální kaskády Akt [14,51–56].

TUDCA a role v zánětu

Molekulární dráhy spojené se stresem ER a zánětem se vzájemně ovlivňují, přičemž docílení efektu molekulárních mechanismů spojených se stresem ER na zánět je různorodé. Jedná se např. o dráhy závislé na JNK-AP-1, NF- κ B a I- κ B kináze [37,57–61]. Tato signální interakce může představovat cestu, jakou TUDCA mírní zánětlivé reakce prostřednictvím signalizace závislé na UPR. Mechanismy propojení těchto signálních drah byly popsány u řady onemocnění [37,59,60,62–65].

Vliv stresu ER na zánětlivé dráhy byl pozorován např. u mezenchymálních kmenových buněk (mesenchymal stem cells – MSC), kde expozice chemickému stresoru vedla k apoptotickým a zánětlivým reakcím. U těchto buněk došlo k významnému zvýšení exprese prozánětlivých mediátorů p-NF- κ B, p-JNK a p-p38, přičemž aplikace TUDCA na stresované MSC vedla ke zmírnění stresu ER a snížení exprese prozánětlivých mediátorů. V Kupfferových buňkách TUDCA způsobila potlačení stresu ER prostřednictvím dráhy IRE1/TRAF2/NF- κ B, což vedlo ke snížení exprese a sekrece prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α) [66]. V případě syndromu polycystických va-

ječníků (PCOS) se hyperandrogenismus a přetrvávající chronický zánět podílejí na folikulární dysgenezi [67,68]. Ve folikulární tekutině pacientek s PCOS s hyperandrogenismem byly zjištěny vyšší hladiny prozánětlivých interleukinů 1 β , 8, 17 a 18. V granulózních buňkách dále byla prokázána pyroptóza, která byla u pacientek s PCOS významně zvýšena. Nedávné výsledky naznačují, že přetrvávající hyperandrogenismus u PCOS podporuje lokální zánětlivou aktivaci a nevyvážené zánětlivé mikroprostředí vede k pyroptóze granulózních buněk, která je zprostředkována aktivací stresu ER [69]. Podání TUDCA vedlo k potlačení stresu ER, čímž došlo k významnému snížení markerů zánětlivých faktorů doprovázené snížením pyroptózy [59]. Je možno usuzovat, že samotným antiapoptotickým/antipyroptickým a protizánětlivým účinkům TUDCA skutečně předchází molekulárním zmírněním stresu ER v buňkách. Prostřednictvím drah stresu ER je možné řídit i autofagii [24,40,59,70].

Stres ER řídí také náchylnost ke vzniku zánětů tlustého střeva. Konstitutivní aktivace autofagie prostřednictvím beclinu 1 zmírňuje stres ER v pohárkových buňkách, které následně vytvářejí silnější a méně průchodnou hlenovou bariéru. Sekrece hlenu pohárkovými buňkami je důležitým obranným mechanismem [59,71]. Farmakologické snížení stresu ER u myši pomocí TUDCA vedlo k nadměrné sekreci hlenu bez ohledu na aktivaci autofagie [59]. Regulace sekrece hlenu stresem ER je závislá na mikrobiotě, přičemž nadměrná produkce hlenu v tlustém střevě mění střevní mikrobiotu a chrání před zánětem vyvolaným chemickými látkami a infekcí [59].

Popsán byl i vliv TUDCA na inhibici NF- κ B, což vedlo v buňkách žaludečního epitelu ke zmírnění gastritidy [52] či ke snížení prozánětlivých podmínek v gliových buňkách, kde kromě přímého neuroprotektivního účinku vykazuje TUDCA přímý protizánětlivý účinek na astrocyty a mikroglie jak v podmínkách *in vitro*, tak *in vivo* na myším modelu akutního neurozánětu [72]. TUDCA vedla ke snížení uvolňování dusitanů těmito buňkami, a to prostřednictvím transkripčního a translačního snížení syntázy oxidu dusnatého (iNOS) [2]. Snížení

sekrece dusitanů má za následek omezenou aktivaci mikroglií a zmírňuje rozšíření a chronizaci zánětlivé odpovědi na okolní buňky. Podání TUDCA také snížilo migrační schopnost mikroglií, čímž byla potlačena prozánětlivá reakce [72]. Léčba TUDCA je dále schopna snížit aktivaci endotelu a snižuje expresi vasculárních adhezivních proteinů (např. VCAM-1). Kromě toho způsobila TUDCA snížení exprese monocytárního chemotaktantového proteinu 1 (MCP-1) v mikrogliích a astrocytech za prozánětlivých podmínek [72]. Tyto proteiny jsou nezbytné pro migraci mikroglií i transigraci leukocytů do parenchymu CNS [73]. Získané výsledky naznačují potenciální působení TUDCA na snížení extravazace leukocytů do místa zánětu v CNS.

Další mechanismus protizánětlivého účinku TUDCA při neurozánětu je zprostředkován regulací dráhy transformujícího růstového faktoru β (TGF- β) [74]. TGF- β inhibuje aktivaci prozánětlivých drah, snižuje produkci a uvolňování prozánětlivých mediátorů a podporuje protizánětlivý fenotyp mikroglií, čímž přispívá k obnově homeostázy. Na myším modelu akutního neurozánětu byla detekována zvýšená transkripce TGF- β 2 a TGF- β 3 pouze v hipokampu myši, kterým byla k léčbě podána i TUDCA [74]. Inhibice receptoru TGF- β (ALK5) vedla u myši léčených TUDCA ke snížení exprese TGF- β 3 a obnovení aktivace mikroglií, což naznačuje, že exprese TGF- β 3 vyvolaná TUDCA může být regulována cestou TGF- β jako pozitivní zpětná vazba. Aktivace TGF- β dráhy je také nutná pro inhibici aktivace mikroglií vyvolanou TUDCA [74].

TUDCA je schopna podpořit regeneraci místa poranění, potlačit expresi prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- α , IL-1 β , cyklooxygenáza-2 (COX-2), iNOS, CD68 a CD86, a indukovat expresi protizánětlivého cytokinu Arg-1 [66]. Kromě toho je možno pomocí TUDCA snížit hladinu prostaglandinu E2 (PGE2). TUDCA je dále schopna inhibovat zánětlivé reakce u makrofágů a mikrogliálních buněk.

Stres ER vede v makrofázích ke zvýšení hladiny proteinu CD36 a zvýšení příjmu lipidů. Inhibicí inflamazomu AIM2 je TUDCA schopna eliminovat stres ER, což se projevuje útlumem fosforylace eIF2 α a GRP78.

Došlo tak ke zlepšení inzulinové signalizace zvýšením fosforylace Akt, snížení aktivity c-JNK a zvýšení efluxu cholesterolu v makrofázích, jehož dysfunkce významně přispívá k rozvoji aterosklerózy, čímž dochází ke zmírnění onemocnění [75]. Na modelu hyperlipidemie u ApoE^{-/-} u myši TUDCA snížila aktivaci ATF4, Hsp a inflamazomu, zmenšila velikost aterosklerotických plátů v tepnách a byla podpořena schopnost makrofágů provádět eflux cholesterolu. Navíc zabránila tvorbě pěnových buněk vyvolané oxLDL tím, že inhibovala aktivaci inflamazomu prostřednictvím dráhy PERK/eIF2 α /ATF4 a AIM2 v makrofázích [76].

Chudakov et al. popsali schopnost TUDCA selektivně inhibovat produkci alergen- specifických protilátek třídy IgE. Buněčná odpověď na stres ER doprovází zranění plazmatických buněk a je jedním ze spouštěčů a kofaktorů lokální zánětlivé odpovědi. Podání TUDCA potlačilo produkci alergen-specifického IgE, přičemž produkce specifického IgG1 nebyla ovlivněna. Inhibice produkce IgE je způsobena potlačením uvolňování IL-33 a snížením produkce cytokinů imunitní odpovědi 2. typu, jakož i potlačením exprese cytokinů APRIL a BAFF [77].

Neuroprotektivní účinky

Vzhledem ke schopnosti procházet hematoencefalickou bariérou, a působit tak v rámci CNS, se TUDCA v poslední době těší značnému zájmu v roli neuroprotektiva. Mezi mechanismy protektivního působení patří její antioxidační aktivita a stabilizační účinek na mitochondriální a plazmatické membrány [78]. V nedávné studii zkoumali Fonseca et al. neuroprotektivní roli TUDCA před mitochondriálním poškozením vyvolaným mitochondriálním rozpojovačem karbonylkyanidem m-chlorfelhydrazonem. Tento efekt byl prokázán významným potlačením buněčné smrti lidských buněk neuroblastomu, tvorby ROS a poškození mitochondrií [79]. Dle poznatku se efekt zdá být závislý na mitofagii a je zprostředkován proteinem parkinem, zapojeným do procesu ubikvitinace [79]. Poznaitek, že farmakologická regulace mitofagie pomocí TUDCA zabraňuje neurodegeneraci, poskytuje nové možnosti využití v roli modulatoru mitochondriální aktivity

a obnovy, z čehož by v důsledku mohla prosperovat řada pacientů trpících onemocněním z neurodegenerativních onemocnění [80]. Další studie prokázala na *in vivo* myším modelu Parkinsonovy choroby schopnost zmírnění mitochondriální dysfunkce, která je pro toto onemocnění charakteristická [81], a to neuroprotektivní modulací aktivity JNK [82]. Bikbova et al. prokázali schopnost TUDCA snižovat ve vrstvě gangliových buněk nejen expresi JNK, ale také kaspázy-9, čímž dochází k poklesu počtu buněk s indukovanou apoptózou [83].

Na *in vivo* myším modelu Alzheimerovy choroby vedla aplikace TUDCA k inhibici zpracování amyloidního prekurzorového proteinu [84] a ukládání amyloidu- β a významně zmírnila ukládání A β v mozku po amyloidové patologii [85]. Schopnost TUDCA modulovat synaptické deficity vyvolané A β popsali Ramalho et al. na *in vitro* modelu. TUDCA specificky potlačovala snížení exprese markeru postsynaptické hustoty-95, docházelo k poklesu frekvence spontánních miniaturních excitačních postsynaptických proudů, přičemž se zvýšil počet dendritických trnů. To přispělo k indukci robustnějších a synapticky účinnějších neuronů, což se projevilo inhibicí odumírání neuronů. Léčba APP/PS1 myši TUDCA vedla k zastavení poklesu reaktivity markeru postsynaptické hustoty-95 v hipokampu [84]. Souhrnně tyto výsledky rozšiřují neuroprotektivní roli TUDCA na synaptickou úroveň a dále podporují využití této molekuly v potenciální terapeutické strategii prevence a léčby Alzheimerovy choroby.

Díky neuroprotektivním schopnostem nabízí TUDCA potenciální využití také v oblasti léčby poruch zraku. V případě retinální degenerace Daruich et al. prokázali, že předléčení čípkových buněk může zajistit ochranu před toxickými účinky albuminu [86]. Slibné terapeutické využití při léčbě poruch zraku bylo dále popsáno na modelech onemocnění sítnice jak *in vitro*, tak i *in vivo* [9].

Meng et al. se v nedávné studii zabývali efektem TUDCA na perioperační neurokognitivní poruchy, kdy byla hodnocena aktivace astrocytů a mikroglie v hipokampu, schopnost učení a paměť. Podání TUDCA vedlo u myši ke zmírnění perioperační neurokognitivní po-

ruchy cestou snížení neurozánětu zprostředkovaného aktivací inflamazomu NLRP3 [57]. Autoři dále prokázali, že prostřednictvím regulace neuronální autofagie chrání TUDCA neurony míchy potkanů po mechanickém poranění. Tento ochranný mechanismus se jeví jako související se zvýšením exprese proteinů beclin-1 a LC3 II/I [87].

U pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou (ALS) je perorálně podávaná TUDCA v současné době testována jak samostatně, tak v kombinaci s fenylbutyrátem sodným. Ve srovnání s pacienty, kteří dostávali pouze standardní péči, má TUDCA pozitivní vliv na celkové přežití. Medián celkového přežití byl u pacientů léčených v kombinaci s přípravkem TUDCA 49,6 měsíce, přičemž v kontrolní skupině činil 36,2 měsíce [88]. Užití TUDCA pro léčbu ALS bylo zkoumáno i v klinické studii TUDCA-ALS. Jedná se o dvojitě zaslepenou, paralelní, placebem kontrolovanou randomizovanou multicentrickou studii fáze III, která má za cíl dále posoudit účinnost a bezpečnost TUDCA jako doplňkové léčby k riluzolu u pacientů s ALS. Tato studie má za cíl určit, zda může být TUDCA účinná při zpomalování progresu onemocnění u pacientů s ALS [89].

V preklinických modelech spinocerebelární ataxie typu 3 závisí terapeutická účinnost TUDCA na glukokortikoidních receptorech. TUDCA je účinným léčebným prostředkem, který zlepšuje motorický a neuropatologický fenotyp modelů spinocerebelární ataxie typu 3 u myši. Překvapivě působí v neurální tkáni prostřednictvím glukokortikoidního receptoru (GR), ale nezávisle na jeho kanonickém FXR. Hladiny GR byly v částech mozku postižených onemocněním sníženy, pravděpodobně v důsledku zvýšené degradace proteinu v důsledku dysfunkce ATXN3, která byla léčbou TUDCA obnovena. V současné době je na základě těchto dat TUDCA navržena ke klinickým zkouškám u pacientů se spinocerebelární ataxií typu 3 [90].

Možnosti v léčbě poruch metabolismu

Velice slibné výsledky ukázalo použití TUDCA při léčbě metabolických onemocnění, obezity a diabetes. TUDCA

u lidí zvyšuje citlivost jater a svalů na působení inzulínu prostřednictvím receptorů spážených s G-proteinem, které podporují fosforylaci následných cílů, jako je Akt a substrát inzulínového receptoru 1 [91]. Toto zvýšení citlivosti se však neprojevuje u samotné tukové tkáně. Jedním ze znaků metabolických poruch je stres ER. Obezita, charakteristická chronickým zánětem, je definována jako abnormální hromadění tuku v tukových tkáních. Právě tyto tkáně se vyznačují zvýšenou hladinou stresu ER a úzce se pojí s chronickým zánětem. Bylo prokázáno, že TUDCA omezuje metabolické poruchy spojené s obezitou inhibicí stresu ER, zánětu a apoptózy v adipocytech. Příznivý účinek TUDCA na funkci perivaskulární tukové tkáně a uvolňování adiponektinu může souviset s kardiovaskulární ochranou u obezity [92].

Za pomoci TUDCA bylo na myším *in vivo* modelu možno dosáhnout snížení hladiny stresu ER, a tím i hladin zánětlivých markerů v tukové tkáni [93]. V tomto smyslu se některé žlučové kyseliny objevily jako nové terapeutické cíle pro léčbu diabetu 1. a 2. typu, stejně jako metabolických onemocnění obecně [94]. TUDCA je schopna snížit výskyt rozvoje diabetu 1. typu a zlepšit homeostázu glukózy u obezných myší s diabetem 2. typu. U myší s časným stadiem diabetu 1. typu byly pozorovány účinky na kontrolu glykémie, kde u myší léčených TUDCA byla stanovena hladina glukózy v krvi o 43 % nižší než u kontrolní skupiny [95].

Taktéž stárnutí je spojeno s poruchami, jako je inzulínová rezistence a hyperinzulinemie, které přispívají ke zvýšenému výskytu diabetu 2. typu u starší populace. Účinky TUDCA na homeostázu glukózy a inzulínu u starších myších samců vedly ke zmírnění hyperinzulinemie a zlepšení homeostázy glukózy zvýšením exprese enzymu odbourávajícího inzulín v játrech. Zlepšení homeostázy glukózy a inzulínu u těchto myší bylo navíc doprovázeno snížením adipozity spojené s hypertrofií adipocytů a akumulací lipidů v játrech. Stárnoucí myši léčené TUDCA rovněž vykazovaly zvýšený energetický výdej a metabolickou flexibilitu, jakož i lepší kognitivní schopnosti [96].

Působení TUDCA bylo popsáno i na modelu diabetických potkanů. U jedinců léčených TUDCA došlo k významnému zvýšení hladiny inzulínu a snížení hladiny glukózy v krvi, HbA1c% a HOMA-IR. Terapie u potkanů zvýšila koncentraci inkrétinu GLP-1, snížila hladiny sérové ceramid syntázy, zlepšila profil sérových lipidů a obnovila obsah glykogenu v játrech a kosterním svalstvu. Kromě toho se při léčbě pomocí TUDCA podstatně snížily hladiny sérových zánětlivých markerů (např. TNF- α , IL-6, IL-1 β a PGE-2). V pankreatu došlo ke zjevnému posílení enzymatických a neenzymatických antioxidačních obranných systémů a k výraznému snížení peroxidace lipidů a oxidačního stresu ve srovnání s kontrolní skupinou. Na molekulární úrovni TUDCA snížila v pankreatu hladiny mRNA iNOS a hladiny faktorů souvisejících s apoptózou (p53 a kaspáza-3). TUDCA se dle dosavadních poznatků jeví jako užitečná pro léčbu diabetu a mohla by být schopna působit proti diabetickým poruchám prostřednictvím antihyperlipidemických, antioxidačních, protizánětlivých a antiapoptotických účinků [58]. Dlouhodobá hyperglykemie při diabetu může vést k diabetické nefropatii, onemocnění představujícímu hlavní příčinu vzniku chronického selhání ledvin. Poškození tubulů ledvin je kritickým faktorem v patogenezi diabetické nefropatie, přičemž na jejím vzniku se podílí již dříve zmiňovaný stres ER. V tomto kontextu TUDCA vykazuje potenciál pro prevenci i léčbu tohoto onemocnění. Zhang et al. na myším modelu zkoumali roli TUDCA v progresi tubulárního poškození, přičemž popsali významné snížení hladiny glukózy v krvi, albuminurie a útlum renální histopatologie. Tyto změny korelovaly s významným snížením exprese markerů stresu ER. Současně měly léčené diabetické myši více apoptotických jader v renálních tubulech, jejichž výskyt byl léčbou TUDCA snížen za současného poklesu hladin apoptotických markerů spojených se stresem ER. Účinek TUDCA na tubulární poškození v tomto případě tedy souvisí i s inhibicí stresu ER v ledvinách [97]. Jednou z příčin chronického poškození ledvin je vliv nadměrné koncentrace soli, přičemž i v tomto případě se TUDCA ukázala jako nástroj prevence

s protektivními účinky. U potkanů s dysfunkcí endotelinového receptoru na dietě s vysokým obsahem soli TUDCA účinně chránila před rozvojem glomerulárního a proximálního tubulárního poškození, snížila odumírání ledvinových buněk a zánět v ledvinné kůře [98].

Přínos TUDCA je také v případě časně léčby hereditárního poškození funkce glomerulů, Alportova syndromu, kde bylo pozorováno zmírnění poškození. V nedávné studii přišli Yu et al. s poznáním, že dráha MyD88/p38 MAPK hraje klíčovou roli při zprostředkování aktivace signalizace zánětu a apoptózy. TUDCA podpořila sekreci řetězců α 3 a inhibovala aktivaci dráhy MyD88/p38 MAPK, čímž došlo k významnému zlepšení funkce ledvin *in vivo* [55].

Perspektivní se jeví použití TUDCA i v případě diabetické periferní neuropatie, která způsobuje chronickou bolest, ztrátu citlivosti, vředy na nohou, alodynii, hyperalgezi, parestezii a spontánní bolest, přičemž může vést až k nutnosti amputace. Mezi původce onemocnění na molekulární úrovni patří faktory, jako je narušená signalizace Ca²⁺, dyslipidemie, hyperglykemie, zánět, inzulínová signalizace a oxidační stres, které způsobují narušení drah stresu ER. Zacílení na UPR pomocí chemického chaperonu TUDCA je slibným přístupem pro vývoj nové účinné terapeutické alternativy pro léčbu diabetické periferní neuropatie [62].

Mechanismus účinku TUDCA byl studován také u cholestatického poškození jater, kde u myší došlo výrazným protektivním účinkem ke snížení poškození jater, zmírnění retence žlučových kyselin v játrech a plazmě, zvýšení hladiny jaderné Fxr a Nrf2 a k modulaci exprese cílů regulujících syntézu a transport žlučových kyselin (vč. BSEP, MRP2, NTCP a CYP7A1). Kromě toho došlo ke snížení exprese GRP78 a CHOP, snížení transkripce receptoru smrti 5, kaspáz a k redukci apoptózy v játrech [48].

TUDCA je také schopna zlepšit projevy nealkoholické steatohepatitidy prostřednictvím regulace střevní mikroflóry a metabolismu žlučových kyselin, což představuje výrazný potenciál pro prevenci a léčbu tohoto onemocnění. Kromě toho TUDCA snižuje ab-

sorpci mastných kyselin a akumulaci lipidů v játrech [17].

TUDCA a onkologická onemocnění

U nádorových onemocnění byla popsána řada mechanismů vedoucích k vytvoření nepříznivého nádorového mikroprostředí [23,35,99,100]. Vzniklé prostředí narušuje homeostázu ER nejen v maligních a stromálních buňkách, ale také v buňkách infiltrujících lymfocytů [35,101]. Tyto změny způsobují chronický stav stresu ER, který ovlivňuje řadu vlastností nádorových buněk a současně dynamicky mění funkce buněk vrozené i adaptivní imunity [101,102]. Poznatky posledního desetiletí dokládají, že signalizace UPR úzce souvisí s procesy maligní transformace, rozvojem a progresí nádorových onemocnění, což bylo doloženo např. u nádorů prsu, jater, prostaty či glioblastomu [103–108]. Aktivace UPR signalizace v nádorových buňkách s sebou typicky přináší snížení antigenní prezentace na povrchu nádorových buněk a ukazuje se jako klíčový faktor při apoptotické signalizaci, regulaci růstu a šíření nádorů i při jejich reakci na chemoterapii, cílenou léčbu či imunoterapii [29,31,32,41,104,105,109]. Kromě nepříznivých podmínek způsobených samotnými nádory mohou genetické mutace v nádorových buňkách přispívat ke zvýšení stresu ER a trvalé aktivaci UPR signalizace [110]. Ke zvýšení syntézy proteinů může dojít např. ztrátou nádorových supresorů nebo nadměrnou aktivací onkogenů, aby byly uspokojeny zvýšené metabolické nároky nádorového růstu [110,111]. Proliferující nádorové buňky také vyžadují rychlou expanzi cisteren ER, aby mohly úspěšně probíhat procesy buněčného dělení. Řízení odpovědi na stres ER je dynamický proces, který může vést jak k přežití buněk, tak k proapoptotickým reakcím, přičemž osud buněk závisí jak na intenzitě a délce trvání stresových podmínek, tak na aktuálním stavu buňky [35]. Proto je role UPR signalizace v nádorových buňkách častým tématem diskuzí, zejména pokud jde o její vliv na rozvoj malignity a možnosti cílení této signalizace v onkologické léčbě [27,41,106,112–115]. Při mírném stresu ER se část UPR signali-

zace zaměřuje na adaptaci na nepříznivé podmínky, což podporuje přežití maligně transformovaných buněk [41,116]. Naopak při silném stresu, který buňka nedokáže účinně zvládnout, dochází k aktivaci proapoptotických drah, což vede k zániku a eliminaci nádorových buněk. Dlouhodobá adaptace nádorových buněk na stres ER však může vést k jejich odolnosti vůči apoptotické signalizaci [29,117,118].

V současnosti se některé chemoterapeutické přístupy v onkologii zaměřují na modulaci stresu ER jako možného cíle farmakologické intervence [27,101,119]. Použití chemických chaperonů, jako je TUDCA, může na první pohled působit neintuitivně, protože jejich cytoprotektivní vlastnosti by mohly spíše podporovat přežití nádorových buněk než jejich likvidaci. Tento dvojitý účinek stresu ER zpochybňuje v kontextu nádorových onemocnění vhodnost zaměření léčby na stres ER/UPR a vzhledem ke komplexnosti systému je nezbytná pečlivá analýza předtím, než se tyto mechanismy stanou cílem farmakologické léčby malignit [33]. Výsledky některých preklinických *in vitro* a *in vivo* studií nicméně naznačují, že by TUDCA/UDCA mohla mít příznivé účinky při léčbě určitých typů nádorových onemocnění. Celkově bylo prokázáno, že TUDCA působí **chemopreventivně, antimetastaticky a vykazuje proapoptotický potenciál u řady nádorových onemocnění**. Studium buněčné linie lidského cholangiokarcinomu Mz-ChA-1 odhalilo, že působení TUDCA vede k potlačení růstu těchto buněk, což je způsobeno zvýšenou aktivací MAPK p42/44 a signální dráhy PKC- α [120]. Antiproliferační a proapoptotické účinky UDCA byly také popsány u lidské melanomové buněčné linie M14. V těchto buňkách UDCA aktivovala vnitřní apoptotickou dráhu a vedla k zástavě buněčného cyklu ve fázi G2/M. Zároveň vykazovala nízkou toxicitu vůči nenádorovým lidským buněčným liniím, jako jsou LO2 hepatocyty a HaCaT keratinocyty [121]. Inhibice signální dráhy NF- κ B a snížení tumorigeneze spojené s kolitidou působením TUDCA naznačuje potenciál pro léčbu karcinomu tlustého střeva [54]. Studie zaměřené na hepatocelulární karcinom a kolitidou asocio-

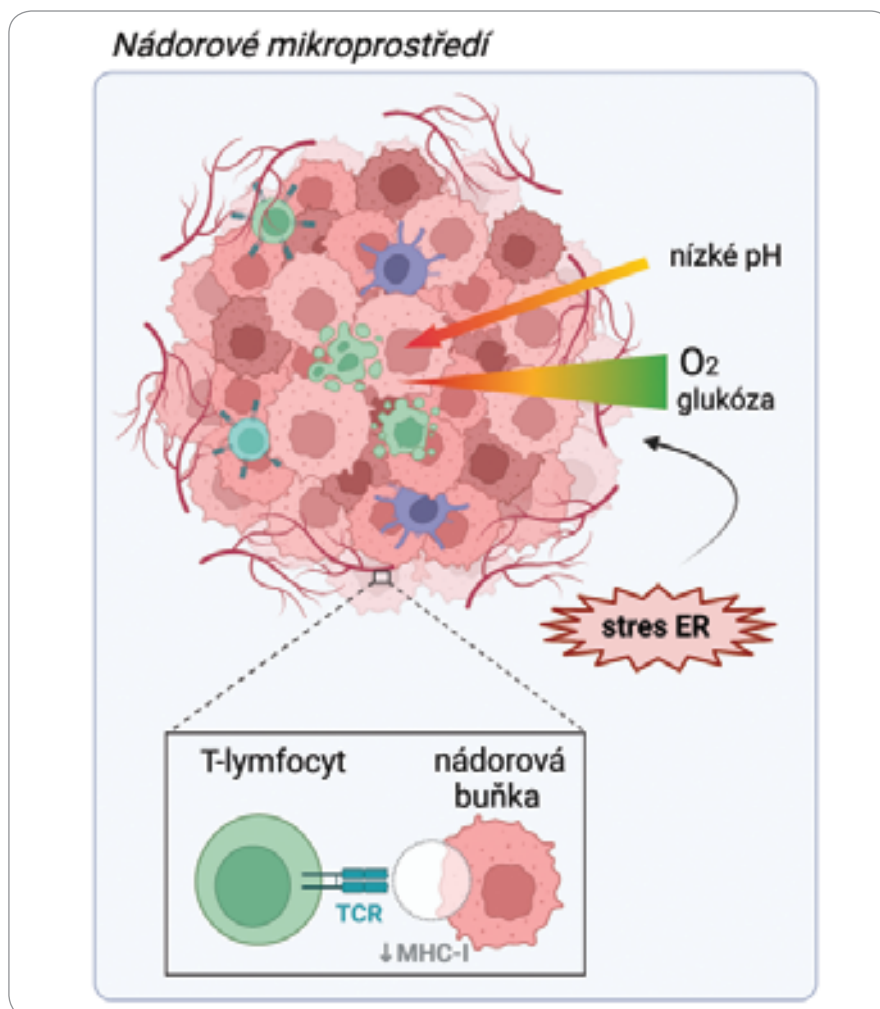
vaný karcinom tlustého střeva (colitis-associated colorectal cancer – CACC) naznačují, že protizánětlivé vlastnosti TUDCA mohou hrát klíčovou roli v jejím protinádorovém působení. V myším modelu CACC bylo snížení rozvoje malignit prostřednictvím TUDCA spojeno s redukcí fosforylované I- κ B kinázy a zvýšenou apoptózou epitelálních buněk ve střevě léčených zvířat. U buněk kolorektálního karcinomu linie HCT-116 stimulovaných TNF- α vedlo podání TUDCA k výraznému snížení exprese prozánětlivých cytokinů IL-8 a IL-1 a také k inhibici TNF- α -indukované fosforylace a degradace I- κ B, čímž byla potlačena vazebná aktivita NF- κ B na DNA [54]. U hepatocelulárního karcinomu působila TUDCA chemopreventivně potlačením vzniku stresu ER a zmírňovala zánět jater.

Na buněčném modelu metastazujícího kolorektálního karcinomu linie CT26 vedlo podání TUDCA ke snížení invazivních schopností nádorových buněk díky omezení exprese matrixových metaloproteináz 7 a 13 (MMP-7 a MMP-13), které jsou pro proces invaze a metastazování klíčové [47]. Schopnost TUDCA snížit metastatický potenciál nádorových buněk prostřednictvím omezení exprese MMP-7 a MMP-13 byla potvrzena také ve studii na buněčné lince karcinomu prsu MDA-MB-231, kde byl rovněž zaznamenán pozitivní účinek této látky na snížení invazivity nádorových buněk v *in vitro* podmínkách [122]. TUDCA také bránila proliferaci buněk cholangiokarcinomu aktivací MAPK a signální dráhy PKC α [120]. Další výzkum ukázal, že TUDCA inhibuje proliferaci a invazivitu buněk karcinomu žaludku, což poskytuje experimentální podporu pro její využití jako potenciálního terapeutika v onkologické léčbě [123]. Popsané výsledky naznačují, že je účinek TUDCA závislý na signální dráze PERK. Díky těmto vlastnostem se TUDCA jeví jako vhodný kandidát s antimetastatickou aktivitou [122]. Podání TUDCA při expozici hepatokarcinogenu diethylnitrosaminu zabránilo vzniku hepatocelulárního karcinomu, snížilo indukci apoptózy u hepatocytů způsobené diethylnitrosaminem a potlačilo apoptózu vyvolanou prostřednictvím UPR. TUDCA zvyšuje metabolickou aktivitu buněk nezávisle

na stresu ER a nesnižuje buněčnou smrt vyvolanou oxidačním stresem ani oxidačním stresem indukovaným diethylnitrosaminem. Přesto TUDCA tlumí zánět jater způsobený diethylnitrosaminem a ovlivňuje invazivitu buněk hepatocelulárního karcinomu *in vitro* [122]. Na *in vivo* myším modelu byla dále prokázána schopnost TUDCA snižovat cytotoxicitu modulací hydrofobicity žlučových kyselin, přičemž čím více je kyselina hydrofobní, tím více podporuje proliferaci epitelu a rozvoj nádorů tlustého střeva [124]. Lepší porozumění interakci žlučových kyselin v tlustém střevě může mít významný dopad na nádorovou promoci.

Své využití nabízí TUDCA i v kombinaci s **chemoterapeutiky**. S ohledem na cytoprotektivní aktivitu byla TUDCA použita jako tzv. koterapeutikum napomáhající eliminovat následky standardních chemoterapeutických přístupů. U potkanů léčených cytostatikem 5-fluorouracilem (5-FU) vedlo podání UDCA k ochraně před rozvojem střevní mukozitidy, která je častým vedlejším účinkem chemoterapie. Zároveň podávání UDCA vedlo ke zmírnění úbytku tělesné hmotnosti vyvolaného 5-FU, ke snížení hladiny zánětlivých cytokinů (TNF- α a IL-6) a také ke zmírnění poškození střevních klků [125]. Tyto výsledky obecně naznačují příznivé účinky UDCA na mukozitidy spojené s chemoterapií. V tomto kontextu se TUDCA ukázala jako účinná i v boji s **nádorovou kachexií**. Podávání TUDCA významně zmírnilo úbytek tělesné hmotnosti, svalové hmoty a atrofie srdce a jater, aniž by mělo vliv na růst nádoru [126]. Cílené ovlivnění metabolismu žlučových kyselin prostřednictvím TUDCA by tedy mohlo představovat efektivní terapeutický přístup k léčbě nádorové kachexie.

Protektivní účinky jsou aplikovatelné i v rámci **radioterapie**. Zmírnění střevního poškození způsobeného ozářením gastrointestinálního traktu bylo studováno na *in vivo* modelu myši kmene C57BL/6, kterým byla podána letální dávka fokálního ozáření peritoneální dutiny (15 Gy). TUDCA byla myším podána jednu hodinu před ozářením, což vedlo ke snížení apoptózy v jejunálních kryptách již 12 hodin po ozáření a také



Obr. 3. Nádorové mikroprostředí. U řady nádorových onemocnění byly popsány mechanismy vedoucí k rozvoji nepříznivého nádorového mikroprostředí, které narušuje homeostázu ER a způsobuje chronický stav stresu endoplazmatického retikula (ER), který ovlivňuje řadu vlastností nádorových buněk a narušuje funkce imunitních buněk. Signalizace odpovědi na stres ER souvisí s maligní transformací, rozvojem a progresí nádorových onemocnění, což bylo doloženo u nádorů prsu, prostaty či glioblastoma multiforme. Odpověď na stres ER v nádorových buňkách s sebou přináší snížení antigenní prezentace na povrchu nádorových buněk a ukazuje se jako klíčový faktor při apoptotické signalizaci, regulaci růstu a šíření nádorů i při jejich reakci na chemoterapii, cílenou léčbu či imunoterapii. MHC – hlavní histokompatibilní komplex, TCR – receptor na povrchu T lymfocytů

snížila hladiny zánětlivých cytokinů a zmírnila pokles sérových hladin citrulinu. Ačkoli ozáření vyvolalo v postižených buňkách a tkáních stres ER, předléčení pomocí TUDCA snížilo jeho projevy v ozářených střevních buňkách [47] a TUDCA neměla žádný vliv na proliferaci či apoptózu buněk střevního epitelu.

Samotné nádorové buňky jsou schopny dlouhodobé adaptace na stres ER, a tak jsou u nich signální dráhy UPR často již chronicky aktivované. Naproti tomu buňky **imunitního systému** infil-

trující nádorové mikroprostředí v odpovědi na stres ER aktivací signalizace UPR přicházejí o schopnost produkovat cytokiny a další efektorové molekuly, převažuje u nich imunosupresivní fenotyp a mohou podstoupit vlivem stresových podmínek i buněčnou smrt (obr. 3). Jejich schopnost účinně cílit na buňky nádorové za stresových podmínek a aktivace UPR v nádorovém mikroprostředí je tedy do značné míry omezená.

Právě pozitivní vliv TUDCA/UDCA na imunosupresivní prostředí byl popsán

zvýšením protinádorové imunity omezením diferenciace a aktivace regulačních T lymfocytů u myši s nádorem degradací TGF- β . UDCA také synergicky s anti-PD-1 posiluje protinádorovou imunitu a nádorově specifickou imunitní paměť. UDCA může ovlivňovat fosforylační stav TGF- β nebo jeho receptorů, čímž zvyšuje interakci s CHIP (C-terminálním Hsc70-interagujícím proteinem), který následně ubikvitinuje TGF- β a zahajuje jeho proteazomální degradaci. V preklinických studiích se kombinace UDCA s inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (např. anti-PD-1 nebo anti-PD-L1) jeví účinnější než samotná imunoterapie. Tyto výsledky naznačují, že TUDCA/UDCA může sloužit jako potenciální inhibitor TGF- β , a vést tím ke zvýšení protinádorové imunity [127]. U T lymfocytů lidské leukemické buněčné linie způsobila TUDCA zpomalení progresu buněčného cyklu [128]. Lze předpokládat, že za podmínek cílené modulace stresu ER a snížení signalizace UPR v imunitních buňkách by bylo možné docílit vyšší efektivity imunitní funkce v nádorovém mikroprostředí, a tím i vyšší efektivity podávané **imunoterapie**.

Terapeutická perspektiva a její limitace

TUDCA/UDCA se v čínské medicíně používá již po staletí a množství studií prokázalo její pozitivní účinky při léčbě rozličných patologických stavů. V současnosti roste počet preklinických a klinických studií zaměřených na účinky TUDCA, které odhalují nové aspekty jejího působení [89,126,129]. TUDCA se dlouhodobě osvědčila jako účinné hepatoprotektivum se schopností snižovat stres ER [49,129]. Současné poznatky odhalují nový potenciál aplikací TUDCA a nové molekulární mechanismy jejího účinku, které mohou působit nezávisle na modulaci stresu ER [17,58,76,77,90].

Dvě nedávno publikované studie odhalily příznivé účinky TUDCA při léčbě osteoartrózy. Kromě ochrany chondrocytů před stresem ER a následně indukovanou apoptózou došlo po přidávku TUDCA ke zvýšení exprese cyklinu D1, zvýšení proliferace buněk, zvýšení hladin chondrogenních markerů (SOX9,

COL2, ACAN a chondroitin sulfát), zmírnění tvorby intracelulárního cholesterolu, zvýšení membránové fluidity a zvýšení exprese adhezivních proteinů vinkulin, integrin 5 a integrin 1 [50]. Tyto výsledky naznačují potenciální využití TUDCA jako alternativní léčby pro obnovu poškozené chrupavky u pacientů s osteoartrózou.

Přínosem by TUDCA mohla v budoucnu být i pro intervenční radiology a cévní chirurgy z pohledu inhibice intimální hyperplazie, ke kterému dochází snížením proliferace a indukci apoptózy hladkých svalových buněk supresí ERK prostřednictvím indukce MKP-1 zprostředkované PKC α [130].

Nejnovější výzkum naznačuje zcela nový aspekt fungování TUDCA spočívající v modifikaci epigenetických mechanismů v buňce. Kromě schopnosti zmírnit stres ER vyvolalo použití TUDCA výrazné snížení exprese DNA metyltransferázy 1 a histonové deacetylázy 1, což vedlo k významnému zvýšení hladiny acetylovaného histonu 3 v jader-
ných buňkách vystavených nedostatku živin ze séra.

O biologických účincích TUDCA/UDCA na různé typy buněk a modely onemocnění je toho již mnoho známo, stále se však jedná o velmi atraktivní sloučeninu s velkým potenciálem v roli multifunkční farmakologické látky. Pro odhalení všech omezení účinku při podávání pacientům je dále nezbytný další výzkum i důkladná farmakokinetická analýza přípravku.

V současné době dochází k návrhu a syntéze řady nových a aktivnějších analogů a syntetických derivátů těchto molekul. I přes určitá omezení, které se při použití TUDCA v terapii široké škály lidských onemocnění objevují, přináší současné poznatky velkou naději na vývoj účinných terapeutik na bázi TUDCA u širokého spektra onemocnění.

Poděkování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU21-03-00539. Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NW24J-03-00038. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Podpořeno projektem SALVAGE (OP JAK; reg. č. CZ.02.01.01/00/22_08/0004644) – spolufinancováno Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky. RB je podpořena Magistrátem města Brna (Brno Ph.D. Talent).

Literatura

1. Sato R. Recent advances in regulating cholesterol and bile acid metabolism. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84(11): 2185–2192. doi: 10.1080/09168451.2020.1793658.
2. Romero-Ramirez L, Nieto-Sampedro M, Yanguas-Casas N. Tauroursodeoxycholic acid: more than just a neuroprotective bile conjugate. *Neural Regen Res* 2017; 12(1): 62–63. doi: 10.4103/1673-5374.198979.
3. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4(1): 37–44. doi: 10.1007/s11894-002-0036-9.
4. Vang S, Longley K, Steer CJ et al. The unexpected uses of urso- and tauroursodeoxycholic acid in the treatment of non-liver diseases. *Glob Adv Health Med* 2014; 3(3): 58–69. doi: 10.7453/gahmj.2014.017.
5. Zangerolamo L, Solon C, Soares GM et al. Energy homeostasis deregulation is attenuated by TUDCA treatment in streptozotocin-induced Alzheimer's disease mice model. *Sci Rep* 2021; 11(1): 18114. doi: 10.1038/s41598-021-97624-6.
6. Cortez L, Sim V. The therapeutic potential of chemical chaperones in protein folding diseases. *Prion* 2014; 8(2): 197–202. doi: 10.4161/pri.28938.
7. Lepercq P, Gérard P, Béguet F et al. Epimerization of chenodeoxycholic acid to ursodeoxycholic acid by *Clostridium baratii* isolated from human feces. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 235(1): 65–72. doi: 10.1016/j.femsle.2004.04.011.
8. McMillin M, DeMorrow S. Effects of bile acids on neurological function and disease. *FASEB J* 2016; 30(11): 3658–3668. doi: 10.1096/fj.201600275R.
9. Li J, Huang Z, Jin Y et al. Neuroprotective effect of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) on in vitro and in vivo models of retinal disorders: a systematic review. *Curr Neuroparmacol* 2024; 22(8): 1374–1390. doi: 10.2174/1570159X21666230907152207.
10. Daruich A, Picard E, Boatright JH et al. Review: the bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis* 2019; 25: 610–624.
11. Yanguas-Casas N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M et al. TUDCA: an agonist of the bile acid receptor GPBAR1/TGR5 with anti-inflammatory effects in microglial cells. *J Cell Physiol* 2017; 232(8): 2231–2245. doi: 10.1002/jcp.25742.
12. Wu X, Li JY, Lee A et al. Satiety induced by bile acids is mediated via vagal afferent pathways. *JCI Insight* 2020; 5(14): e132400. doi: 10.1172/jci.insight.132400.
13. Dicks N, Gutierrez K, Currin L et al. Tauroursodeoxycholic acid acts via TGR5 receptor to facilitate DNA damage repair and improve early porcine embryo development. *Mol Reprod Dev* 2020; 87(1): 161–173. doi: 10.1002/mrd.23305.
14. Vettorazzi JF, Kurauti MA, Soares GM et al. Bile acid TUDCA improves insulin clearance by increasing the expression of insulin-degrading enzyme in the liver of obese mice. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14876. doi: 10.1038/s41598-017-13974-0.
15. Studer E, Zhou X, Zhao R et al. Conjugated bile acids activate the sphingosine-1-phosphate receptor 2 in primary rodent hepatocytes. *Hepatology* 2012; 55(1): 267–276. doi: 10.1002/hep.24681.
16. Gohlke H, Schmitz B, Sommerfeld A et al. Alpha5 beta1-integrins are sensors for tauroursodeoxycholic acid in hepatocytes. *Hepatology* 2013; 57(3): 1117–1129. doi: 10.1002/hep.25992.
17. Wang H, Guo Y, Han W et al. Tauroursodeoxycholic acid improves nonalcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota and bile acid metabolism. *J Agric Food Chem* 2024; 72(36): 20194–20210. doi: 10.1021/acs.jafc.4c04630.
18. Harburger DS, Calderwood DA. Integrin signalling at a glance. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 2): 159–163. doi: 10.1242/jcs.018093.

19. Rocha LA, Learthmonth DA, Sousa RA et al. Alphavbeta3 and alpha5beta1 integrin-specific ligands: from tumor angiogenesis inhibitors to vascularization promoters in regenerative medicine? *Biotechnol Adv* 2018; 36(1): 208–227. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.004.
20. Needham PG, Guerriero CJ, Brodsky JL. Chaperoning Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation (ERAD) and protein conformational diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019; 11(8): a033928. doi: 10.1101/cshperspect.a033928.
21. Billman GE. Homeostasis: the underappreciated and far too often ignored central organizing principle of physiology. *Front Physiol* 2020; 11: 200. doi: 10.3389/fphys.2020.00200.
22. Panieri E, Santoro MM. ROS homeostasis and metabolism: a dangerous liason in cancer cells. *Cell Death Dis* 2016; 7(6): e2253. doi: 10.1038/cddis.2016.105.
23. Iqbal MJ, Kabeer A, Abbas Z et al. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Commun Signal* 2024; 22(1): 7. doi: 10.1186/s12964-023-01398-5.
24. Chen X, Shi C, He M et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8(1): 352. doi: 10.1038/s41392-023-01570-w.
25. Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21(8): 421–438. doi: 10.1038/s41580-020-0250-z.
26. Spencer BG, Finnie JW. The role of endoplasmic reticulum stress in cell survival and death. *J Comp Pathol* 2020; 181: 86–91. doi: 10.1016/j.jcpa.2020.10.006.
27. Sadeghipour MM, Torabizadeh SA, Karimabad MN. The Glucose-Regulated Protein78 (GRP78) in the Unfolded Protein Response (UPR) pathway: a potential therapeutic target for breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2023; 23(5): 505–524. doi: 10.2174/1871520622666220823094350.
28. Oakes SA. Endoplasmic reticulum proteostasis: a key checkpoint in cancer. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017; 312(2): C93–C102. doi: 10.1152/ajpcell.00266.2016.
29. Chee YH, Samali A, Robinson CM. Unfolded protein response at the cross roads of tumorigenesis, oxygen sensing and drug resistance in clear cell renal cell carcinoma. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022; 1877(6): 188814. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188814.
30. Zhang S, Wang K, Zhu X et al. The unfolded protein response and the biology of uveal melanoma. *Biochimie* 2022; 197: 9–18. doi: 10.1016/j.biochi.2022.01.017.
31. Seo B, Coates DE, Lewis J et al. Unfolded protein response is involved in the metabolic and apoptotic regulation of oral squamous cell carcinoma. *Pathology* 2022; 54(7): 874–881. doi: 10.1016/j.pathol.2022.04.003.
32. Salvagno C, Mandula JK, Rodriguez PC et al. Decoding endoplasmic reticulum stress signals in cancer cells and antitumor immunity. *Trends Cancer* 2022; 8(11): 930–943. doi: 10.1016/j.trecan.2022.06.006.
33. Cherubini A, Zito E. ER stress as a trigger of UPR and ER-phagy in cancer growth and spread. *Front Oncol* 2022; 12: 997235. doi: 10.3389/fonc.2022.997235.
34. Varone E, Decio A, Chernorudskiy A et al. The ER stress response mediator ERO1 triggers cancer metastasis by favoring the angiogenic switch in hypoxic conditions. *Oncogene* 2021; 40(9): 1721–1736. doi: 10.1038/s41388-021-01659-y.
35. Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2021; 21(2): 71–88. doi: 10.1038/s41568-020-00312-2.
36. Markouli M, Strepkos D, Papavassiliou AG et al. Targeting of endoplasmic reticulum (ER) stress in gliomas. *Pharmacol Res* 2020; 157: 104823. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104823.
37. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. ER stress activates immunosuppressive network: implications for aging and Alzheimer's disease. *J Mol Med* 2020; 98(5): 633–650. doi: 10.1007/s00109-020-01904-z.
38. Shi Z, Yu X, Yuan M et al. Activation of the PERK-ATF4 pathway promotes chemo-resistance in colon cancer cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 3210. doi: 10.1038/s41598-019-39547-x.
39. Liu Y, Xiao M, Li J et al. Activation of UPR signaling pathway is associated with the malignant progression and poor prognosis in prostate cancer. *Prostate* 2017; 77(3): 274–281. doi: 10.1002/pros.23264.
40. Cai Y, Arikath J, Yang L et al. Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders. *Autophagy* 2016; 12(2): 225–244. doi: 10.1080/15548627.2015.1121360.
41. Rozpedek W, Pytel D, Mucha B et al. The role of the PERK/elf2alpha/ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress. *Curr Mol Med* 2016; 16(6): 533–544. doi: 10.2174/1566524016666160523143937.
42. Drake TM, Ritchie JE, Kanthou C et al. Targeting the endoplasmic reticulum mediates radiation sensitivity in colorectal cancer. *Exp Mol Pathol* 2015; 98(3): 532–539. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.03.032.
43. Dandage R, Bandyopadhyay A, Jayaraj GG et al. Classification of chemical chaperones based on their effect on protein folding landscapes. *ACS Chem Biol* 2015; 10(3): 813–820. doi: 10.1021/cb500798y.
44. Omura T, Asari M, Yamamoto J et al. Sodium tauroursodeoxycholate prevents paraquat-induced cell death by suppressing endoplasmic reticulum stress responses in human lung epithelial A549 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 432(4): 689–694. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.131.
45. Beuers U. Beta1 integrin is a long-sought sensor for tauroursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013; 57(3): 867–869. doi: 10.1002/hep.26228.
46. Liu JY, Wang Y, Guo Y et al. Tauroursodeoxycholic acid targets HSP90 to promote protein homeostasis and extends healthy lifespan. *Sci China Life Sci* 2025; 68(2): 416–430. doi: 10.1007/s11427-024-2717-6.
47. Lee J, Jeon BS, Kang S et al. Protective effects of tauroursodeoxycholate against radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 2024; 724: 150226. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150226.
48. Song G, Weng F, Zou B et al. Potential therapeutic action of tauroursodeoxycholic acid against cholestatic liver injury via hepatic Fxr/Nrf2 and CHOP-DR5-caspase-8 pathway. *Clin Sci* 2023; 137(7): 561–577. doi: 10.1042/CS20220674.
49. Vandewynckel YP, Laukens D, Devisscher L et al. Tauroursodeoxycholic acid dampens oncogenic apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress during hepatocarcinogen exposure. *Oncotarget* 2015; 6(29): 28011–28025. doi: 10.18632/oncotarget.4377.
50. Arai Y, Choi B, Kim BJ et al. Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) counters osteoarthritis by regulating intracellular cholesterol levels and membrane fluidity of degenerated chondrocytes. *Biomater Sci* 2019; 7(8): 3178–3189. doi: 10.1039/c9bm00426b.
51. Üner AK, Okan A, Akyüz E et al. Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) regulates inflammation and hypoxia in autonomic tissues of rats with seizures. *Cell Mol Biol* 2023; 68(12): 104–111. doi: 10.14715/cmb/2022.68.12.19.
52. Kim SH, Kim JW, Koh SJ et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits nuclear factor kappa B signaling in gastric epithelial cells and ameliorates gastric mucosal damage in mice. *Korean J Gastroenterol* 2022; 79(4): 161–169. doi: 10.4166/kjg.2022.003.
53. Wu S, Romero-Ramirez L, Mey J. Taurolithocholic acid but not tauroursodeoxycholic acid rescues phagocytosis activity of bone marrow-derived macrophages under inflammatory stress. *J Cell Physiol* 2022; 237(2): 1455–1470. doi: 10.1002/jcp.30619.
54. Kim YH, Kim JH, Kim BG et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates colitis-associated colon cancer by inhibiting nuclear factor kappaB signaling. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34(3): 544–551. doi: 10.1111/jgh.14526.
55. Yu S, Gu X, Zheng Q et al. Tauroursodeoxycholic acid ameliorates renal injury induced by COL4A3 mutation. *Kidney Int* 2024; 106(3): 433–449. doi: 10.1016/j.kint.2024.04.015.
56. Zhang GH, Kai JY, Chen MM et al. Downregulation of XBP1 decreases serous ovarian cancer cell viability and enhances sensitivity to oxidative stress by increasing intracellular ROS levels. *Oncol Lett* 2019; 18(4): 4194–4202. doi: 10.3892/ol.2019.10772.
57. Meng F, Song J, Huang X et al. Inhibiting endoplasmic reticulum stress alleviates perioperative neurocognitive disorders by reducing neuroinflammation mediated by NLRP3 inflammasome activation. *CNS Neurosci Ther* 2024; 30(10): e70049. doi: 10.1111/cns.70049.
58. Mohamed NA, Ithmil MT, Elkady AI et al. Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) Relieves Streptozotocin (STZ)-induced diabetic rat model via modulation of lipotoxicity, oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Int J Mol Sci* 2024; 25(13): 6922. doi: 10.3390/ijms25136922.
59. Naama M, Bel S. Autophagy-ER stress crosstalk controls mucus secretion and susceptibility to gut inflammation. *Autophagy* 2023; 19(11): 3014–3016. doi: 10.1080/15548627.2023.2228191.
60. Raines LN, Zhao H, Wang Y et al. PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages. *Nat Immunol* 2022; 23(3): 431–445. doi: 10.1038/s41590-022-01145-x.
61. Mahadevan NR, Rodvold J, Sepulveda H et al. Transmission of endoplasmic reticulum stress and pro-inflammation from tumor cells to myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(16): 6561–6566. doi: 10.1073/pnas.1008942108.
62. Patel S, Pangarkar A, Mahajan S et al. Therapeutic potential of endoplasmic reticulum stress inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Metab Brain Dis* 2023; 38(6): 1841–1856. doi: 10.1007/s11011-023-01239-x.
63. Rufo N, Yang Y, De Vleeschouwer S et al. The „yin and yang“ of unfolded protein response in cancer and immunogenic cell death. *Cells* 2022; 11(18): 2899. doi: 10.3390/cells11182899.
64. Vanacker H, Vetter J, Moudombi L et al. Emerging role of the unfolded protein response in tumor immunosurveillance. *Trends Cancer* 2017; 3(7): 491–505. doi: 10.1016/j.trecan.2017.05.005.
65. Rufo N, Garg AD, Agostinis P. The unfolded protein response in immunogenic cell death and cancer immunotherapy. *Trends Cancer* 2017; 3(9): 643–658. doi: 10.1016/j.trecan.2017.07.002.
66. Kim SJ, Ko WK, Jo MJ et al. Anti-inflammatory effect of tauroursodeoxycholic acid in RAW 264.7 macrophages, bone marrow-derived macrophages, BV2 microglial cells, and spinal cord injury. *Sci Rep* 2018; 8(1): 3176. doi: 10.1038/s41598-018-21621-5.
67. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3789. doi: 10.3390/ijms22073789.
68. Aboeldalyl S, James C, Seyam E et al. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2734. doi: 10.3390/ijms22052734.
69. Xiang Y, Wang H, Ding H et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: a possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia. *Int Immunopharmacol* 2023; 125(Pt A): 111141. doi: 10.1016/j.in-timp.2023.111141.
70. Beilankouhi EAV, Sajadi MA, Alipourfard I et al. Role of the ER-induced UPR pathway, apoptosis, and autophagy

in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2023; 248: 154706. doi: 10.1016/j.prp.2023.154706.

71. Song C, Chai Z, Chen S et al. Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know. *Exp Mol Med* 2023; 55(4): 681–691. doi: 10.1038/s12276-023-00960-y.

72. Yanguas-Casas N, Barreda-Manso MA, Nieto-Sampedro M et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces glial cell activation in an animal model of acute neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 50. doi: 10.1186/1742-2094-11-50.

73. Weiss N, Miller F, Cazaubon S et al. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788(4): 842–857. doi: 10.1016/j.bbame.2008.10.022.

74. Yanguas-Casas N, Barreda-Manso MA, Pérez-Rial S et al. TGFbeta contributes to the anti-inflammatory effects of tauroursodeoxycholic acid on an animal model of acute neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2017; 54(9): 6737–6749. doi: 10.1007/s12035-016-0142-6.

75. Hua Y, Kandadi MR, Zhu M et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates lipid accumulation in endoplasmic reticulum-stressed macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55(1): 49–55. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181c37d86.

76. Wang X, Zhang Y, Du L et al. TUDCA alleviates atherosclerosis by inhibiting AIM2 inflammasome and enhancing cholesterol efflux capacity in macrophage. *iScience* 2024; 27(6): 109849. doi: 10.1016/j.isci.2024.109849.

77. Chudakov DB, Shustova OA, Kotsareva OD et al. Chemical chaperone TUDCA selectively inhibits production of allergen-specific IgE in a low-dose model of allergy. *Biomed Khim* 2024; 70(1): 5–14. doi: 10.18097/PBMC20247001005.

78. Sabat MJ, Wiśniewska-Becker AM, Markiewicz M et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) – lipid interactions and antioxidant properties of TUDCA studied in model of photoreceptor membranes. *Membranes (Basel)* 2021; 11(5): 327. doi: 10.3390/membranes11050327.

79. Fonseca I, Gordino G, Moreira S et al. Tauroursodeoxycholic acid protects against mitochondrial dysfunction and cell death via mitophagy in human neuroblastoma cells. *Mol Neurobiol* 2017; 54(8): 6107–6119. doi: 10.1007/s12035-016-0145-3.

80. Li PA, Hou X, Hao S. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration. *J Neurosci Res* 2017; 95(10): 2025–2029. doi: 10.1002/jnr.24042.

81. Keene CD, Rodrigues CMP, Eich T et al. Tauroursodeoxycholic acid, a bile acid, is neuroprotective in a transgenic animal model of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16): 10671–10676. doi: 10.1073/pnas.162362299.

82. Castro-Caldas M, Carvalho AN, Rodrigues E et al. Tauroursodeoxycholic acid prevents MPTP-induced dopaminergic cell death in a mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 2012; 46(2): 475–486. doi: 10.1007/s12035-012-8295-4.

83. Bikbova G, Oshitari T, Baba T et al. Combination of neuroprotective and regenerative agents for AGE-induced retinal degeneration: in vitro study. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 8604723. doi: 10.1155/2017/8604723.

84. Ramalho RM, Nunes AF, Dias RB et al. Tauroursodeoxycholic acid suppresses amyloid beta-induced synaptic toxicity in vitro and in APP/PS1 mice. *Neurobiol Aging* 2013; 34(2): 551–561. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.018.

85. Pan X, Elliott CT, McGuinness B et al. Metabolomic profiling of bile acids in clinical and experimental samples of Alzheimer's disease. *Metabolites* 2017; 7(2): 28. doi: 10.3390/metabo7020028.

86. Daruich A, Picard E, Guégan J et al. Comparative analysis of urso- and tauroursodeoxycholic acid neuroprotective effects on retinal degeneration models. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(3): 334. doi: 10.3390/ph15030334.

87. Chang Y, Yang T, Ding H et al. Tauroursodeoxycholic acid protects rat spinal cord neurons after mechanical injury through regulating neuronal autophagy. *Neurosci Lett* 2022; 776: 136578. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136578.

88. Zucchi E, Musazzi UM, Fedele G et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on survival and safety in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective population-based cohort study. *EclinicalMedicine* 2023; 65: 102256. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102256.

89. Lombardo FL, Alegiani SS, Mayer F et al. A randomized double-blind clinical trial on safety and efficacy of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) as add-on treatment in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis (ALS): the statistical analysis plan of TUDCA-ALS trial. *Trials* 2023; 24(1): 792. doi: 10.1186/s13063-023-07638-w.

90. Duarte-Silva S, Da Silva JD, Monterio-Fernandes D et al. Glucocorticoid receptor-dependent therapeutic efficacy of tauroursodeoxycholic acid in preclinical models of spinocerebellar ataxia type 3. *J Clin Invest* 2024; 134(5): e162246. doi: 10.1172/JCI162246.

91. Kars M, Yang L, Gregor MF et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women. *Diabetes* 2010; 59(8): 1899–1905. doi: 10.2337/db10-0308.

92. Freitas IN, da Silva JA, de Oliveira KM et al. Insights by which TUDCA is a potential therapy against adiposity. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1090039. doi: 10.3389/fendo.2023.1090039.

93. Chen Y, Wu Z, Zhao S et al. Chemical chaperones reduce ER stress and adipose tissue inflammation in high fat diet-induced mouse model of obesity. *Sci Rep* 2016; 6: 27486. doi: 10.1038/srep27486.

94. Ajmal N, Bogart MC, Khan P et al. Emerging anti-diabetic drugs for beta-cell protection in type 1 diabetes. *Cells* 2023; 12(11): 1472. doi: 10.3390/cells12111472.

95. Bronczek GA, Vettorazzi JF, Soares GM et al. The bile acid TUDCA improves beta-cell mass and reduces insulin degradation in mice with early-stage of type-1 diabetes. *Front Physiol* 2019; 10: 561. doi: 10.3389/fphys.2019.00561.

96. Zangerolamo L, Carvalho M, Barssotti L et al. The bile acid TUDCA reduces age-related hyperinsulinemia in mice. *Sci Rep* 2022; 12(1): 22273. doi: 10.1038/s41598-022-26915-3.

97. Zhang J, Fan Y, Zeng C et al. Tauroursodeoxycholic acid attenuates renal tubular injury in a mouse model of type 2 diabetes. *Nutrients* 2016; 8(10): 589. doi: 10.3390/nu8100589.

98. De Miguel C, Sedaka R, Kasztan M et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) abolishes chronic high salt-induced renal injury and inflammation. *Acta Physiol* 2019; 226(1): e13227. doi: 10.1111/apha.13227.

99. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19(11): 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.

100. Ravi S, Alencar AM, Arakelyan J et al. An update to hallmarks of cancer. *Cureus* 2022; 14(5): e24803. doi: 10.7759/cureus.24803.

101. Mohamed E, Cao Y, Rodriguez PC. Endoplasmic reticulum stress regulates tumor growth and anti-tumor immunity: a promising opportunity for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66(8): 1069–1078. doi: 10.1007/s00262-017-2019-6.

102. Almanza A, Carlesso A, Chinthra C et al. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J* 2019; 286(2): 241–278. doi: 10.1111/febs.14608.

103. Adams CJ, Kopp MC, Larburu N et al. Structure and molecular mechanism of ER stress signaling by the unfolded protein response signal activator IRE1. *Front Mol Biosci* 2019; 6: 11. doi: 10.3389/fmolb.2019.00011.

104. Coleman OI, Lobner EM, Bierwirth S et al. Activated ATF6 induces intestinal dysbiosis and innate immune response to promote colorectal tumorigenesis. *Gastroen-*

terology 2018; 155(5): 1539–1552.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.028.

105. Cubillos-Ruiz JR, Bettigole SE, Glimcher LH. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer. *Cell* 2017; 168(4): 692–706. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.004.

106. Chen X, Iliopoulos D, Zhang Q et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1alpha pathway. *Nature* 2014; 508(7494): 103–107. doi: 10.1038/nature13119.

107. Patel A, Oshi M, Yan L et al. The unfolded protein response is associated with cancer proliferation and worse survival in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17): 4443. doi: 10.3390/cancers13174443.

108. Lhomond S, Avril T, Dejeans N et al. Dual IRE1 RNase functions dictate glioblastoma development. *EMBO Mol Med* 2018; 10(3): e7929. doi: 10.15252/emmm.201707929.

109. Batista A, Rodvold JJ, Xian S et al. IRE1alpha regulates macrophage polarization, PD-L1 expression, and tumor survival. *PLoS Biol* 2020; 18(6): e3000687. doi: 10.1371/journal.pbio.3000687.

110. Sicari D, Fantuz M, Bellazzo A et al. Mutant p53 improves cancer cells' resistance to endoplasmic reticulum stress by sustaining activation of the UPR regulator ATF6. *Oncogene* 2019; 38(34): 6184–6195. doi: 10.1038/s41388-019-0878-3.

111. Urra H, Aravena R, González-Johnson L et al. The UPR-Rising connection between endoplasmic reticulum stress and the tumor microenvironment. *Trends Cancer* 2024; 10(12): 1161–1173. doi: 10.1016/j.trecan.2024.09.011.

112. Wang J, Fan P, Shen P et al. XBP1s activates METTL3/METTL14 for ER-phagy and paclitaxel sensitivity regulation in breast cancer. *Cancer Lett* 2024; 596: 216846. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216846.

113. Yan Y, He M, Zhao L et al. A novel HIF-2alpha targeted inhibitor suppresses hypoxia-induced breast cancer stemness via SOD2-mtROS-PDI/GPR78-UPR(ER) axis. *Cell Death Differ* 2022; 29(9): 1769–1789. doi: 10.1038/s41418-022-00963-8.

114. Liu CY, Hsu CC, Huang TT et al. ER stress-related ATF6 upregulates CIP2A and contributes to poor prognosis of colon cancer. *Mol Oncol* 2018; 12(10): 1706–1717. doi: 10.1002/1878-0261.12365.

115. Song M, Sandoval TA, Chae CS et al. IRE1alpha-XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity. *Nature* 2018; 562(7727): 423–428. doi: 10.1038/s41586-018-0597-x.

116. Sheshadri N, Poria DK, Sharan S et al. PERK signaling through C/EBPdelta contributes to ER stress-induced expression of immunomodulatory and tumor promoting chemokines by cancer cells. *Cell Death Dis* 2021; 12(11): 1038. doi: 10.1038/s41419-021-04318-y.

117. Shi W, Chen Z, Li L et al. Unravel the molecular mechanism of XBP1 in regulating the biology of cancer cells. *J Cancer* 2019; 10(9): 2035–2046. doi: 10.7150/jca.29421.

118. Rodvold JJ, Chiu KT, Hiramatsu N et al. Inter cellular transmission of the unfolded protein response promotes survival and drug resistance in cancer cells. *Sci Signal* 2017; 10(482): eaah7177. doi: 10.1126/scisignal.aah7177.

119. Zhao N, Cao J, Xu L et al. Pharmacological targeting of MYC-regulated IRE1/XBP1 pathway suppresses MYC-driven breast cancer. *J Clin Invest* 2018; 128(4): 1283–1299. doi: 10.1172/JCI95873.

120. Alpini G, Kanno N, Phinizz J et al. Tauroursodeoxycholate inhibits human cholangiocarcinoma growth via Ca2+, PKC-, and MAPK-dependent pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286(6): G973–G982. doi: 10.1152/ajpgi.00270.2003.

121. Yu H, Fu QR, Huang ZJ et al. Apoptosis induced by ursodeoxycholic acid in human melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Oncol Rep* 2019; 41(1): 213–223. doi: 10.3892/or.2018.6828.

122. Park GY, Han YK, Han JY et al. Tauroursodeoxycholic acid reduces the invasion of MDA-MB-231 cells by mod-

ulating matrix metalloproteinases 7 and 13. *Oncol Lett* 2016; 12(3): 2227–2231. doi: 10.3892/ol.2016.4842.

123. Zhang D, Zhu Y, Su Y et al., Taurochenodeoxycholic acid inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer and induces its apoptosis. *J Food Biochem* 2022; 46(3): e13866. doi: 10.1111/jfbc.13866.

124. Shekels LL, Beste JE, Ho SB. Tauroursodeoxycholic acid protects in vitro models of human colonic cancer cells from cytotoxic effects of hydrophobic bile acids. *J Lab Clin Med* 1996; 127(1): 57–66. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90166-3.

125. Kim SH, Chun HJ, Choi HS et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat

model. *Oncol Lett* 2018; 16(2): 2585–2590. doi: 10.3892/ol.2018.8893.

126. Zhao J, Hao S, Chen Y et al. Tauroursodeoxycholic acid liposome alleviates DSS-induced ulcerative colitis through restoring intestinal barrier and gut microbiota. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2024; 236: 113798. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.113798.

127. Shen Y, Lu C, Song Z et al. Ursodeoxycholic acid reduces antitumor immunosuppression by inducing CHIP-mediated TGF-beta degradation. *Nat Commun* 2022; 13(1): 3419. doi: 10.1038/s41467-022-31141-6.

128. Zimber A, Chedeville A, Gespach C et al. Inhibition of proliferation and induction of monocytic differentiation

on HL60 human promyelocytic leukemia cells treated with bile acids in vitro. *Int J Cancer* 1994; 59(1): 71–77. doi: 10.1002/ijc.2910590115.

129. Tong B, Fu L, Hu B et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates pulmonary endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced lung fibrosis. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 149. doi: 10.1186/s12890-021-01514-6.

130. Kim SY, Kwon YW, Jung IL et al. Tauroursodeoxycholate (TUDCA) inhibits neointimal hyperplasia by suppression of ERK via PKCalpha-mediated MKP-1 induction. *Cardiovasc Res* 2011; 92(2): 307–316. doi: 10.1093/cvr/cvr219.

Popis TEMPI syndromu při Waldenströmově makroglobulinemii

Description of TEMPI syndrome in Waldenström's macroglobulinemia

Adam Z.¹, Leová L. N.^{2,3}, Patočková M.⁴, Rajecká S.⁵, Nehyba S.⁶, Borský M.⁷, Kotašková J.⁷, Kubeš V.⁸, Kissová J.^{1,9}, Vaniček J.¹⁰, Pazdičová Z.¹¹, Řehák Z.¹², Foukal J.¹¹, Čermák A.¹³, Adamová Z.¹⁴, Zdražilová-Dubská L.^{15,16}, Starý K.¹⁷, Boichuk I.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Radiodiagnostické oddělení, FTN Praha

³ RadioMed spol. s r.o., Praha

⁴ Oddělení následné péče, Nemocnice Tišnov

⁵ Oddělení klinické hematologie, FN u sv. Anny v Brně

⁶ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁸ Ústav patologie LF MU a FN Brno

⁹ Oddělení klinické hematologie, FN Brno

¹⁰ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

¹¹ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a Brno

¹² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

¹³ Urologická klinika LF MU a FN Brno

¹⁴ Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek Místek

¹⁵ Ústav laboratorní medicíny LF MU a FN Brno

¹⁶ Katedra laboratorních metod LF MU Brno

¹⁷ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: TEMPI syndrom (teleangiektazie, erytrocytóza se zvýšeným erytropoetinem, monoklonální gamapatie, perinefritické kolekce tekutin a intrapulmonální zkraty) byl popsán Davidem Sykesem v roce 2011. Do konce března 2025 jsme v literatuře našli popisy 35 případů TEMPI syndromu. U 23 pacientů byla diagnostikována monoklonální gamapatie klinického významu non-IgM, u 10 nemocných mnohočetný myelom a jen ve 2 případech Waldenströmova makroglobulinemie. Medián intervalu od prvních příznaků do stanovení diagnózy stanovil Sykes na 10 let. Po mnoho let byli tito pacienti mylně léčeni s diagnózou sekundární erytrocytóza či primární polycytemie. **Pozorování:** V roce 2015 bylo u pacienta zjištěno zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu. Diagnóza byla uzavřena jako sekundární erytrocytóza při obstrukční nemoci bronchopulmonální. Pacient byl léčen venepunkcemi. Teleangiektazie, které se objevily brzy po zjištění erytrocytózy, byly mylně interpretovány jako projev hepatopatie. V roce 2024 se objevily příznaky pleurálního výpotku, ascitu, otoku perinea a genitálu (otok pánve). To bylo příčinou přijetí do nemocnice. **Výsledky:** CT zobrazení v roce 2024 odhalilo pleurální výpotek, velké perinefritické kolekce tekutiny a potvrdilo i klinicky zjevné prosáknutí perinea a genitálu (otok pánve). Vzniklo tak podezření na TEMPI syndrom. Výsledky morfologického, flow-cytometrického a molekulárně biologického vyšetření kostní dřeně a průkaz vysoké hodnoty celkového imunoglobulinu typu IgM (40,6 g/l) a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (23,6 g/l) s vlastnostmi kryoglobulinu odpovídaly Waldenströmově makroglobulinemii. Kontrastní echokardiografické vyšetření potvrdilo arteriovenózní spojky, které se dalšími metodami ale nepodařilo lokalizovat. Dalšími abnormalitami byly velmi nízké hladiny vitamínu B12 a kyseliny listové. Laboratorní vyšetření neprokázalo signifikantní endokrinopatii. Po terapeutické plazmaferéze byla v prosinci 2024 zahájena léčba rituximabem, bendamustinem a dexametazonem. **Závěr:** U každé diferenciální diagnostiky sekundární erytrocytózy je třeba vyšetřit i monoklonální imunoglobulin a vyloučit TEMPI anebo POEMS syndrom jako možnou příčinu. Velká perinefritická kolekce tekutiny je diagnostická jen pro dvě onemocnění, TEMPI syndrom anebo renální lymfangiomatózu, zatímco ostatní renální choroby mohou způsobit perirenální kolekci tekutiny menšího objemu.

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, ludek.pour@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 4. 2025

Přijato/Accepted: 14. 5. 2025

doi: 10.48095/ccko2025283

Klíčová slova

TEMPI syndrom – teleangiektazie – erytrocytóza – monoklonální gamapatie – perinefritická kolekce tekutiny – intrapulmonální arteriovenózní zkratky – Waldenströмова makroglobulinemie – monoklonální gamapatie klinického významu – žilní trombóza

Summary

Background: TEMPI syndrome (telangiectasia, erythrocytosis with increased erythropoietin, monoclonal gammopathy, perinephritic fluid collections, and intrapulmonary shunts) was described by David Sykes in 2011. By the end of March 2025, we have found descriptions of 35 cases of TEMPI syndrome in the literature. Non-IgM monoclonal gammopathy of clinical significance was diagnosed in 23 patients, multiple myeloma in 10 patients and Waldenström's macroglobulinemia in only 2 cases. Sykes estimated the median interval from the first symptoms to the diagnosis at 10 years. For many years, these patients were treated for a misdiagnosis of secondary erythrocytosis or primary polycythemia. **Observation:** In 2015, an increase in hemoglobin and hematocrit concentrations was found in the patient. The diagnosis was concluded as secondary erythrocytosis in obstructive bronchopulmonary disease. Telangiectasias, which appeared soon after the detection of erythrocytosis, were misinterpreted as a manifestation of hepatopathy. The patient was treated with therapeutic phlebotomy. In 2024, symptoms of pleural effusion, ascites, swelling of the perineum and genitals appeared. This was the reason for admission to the hospital. **Results:** CT scan in 2024 revealed pleural effusions, large perinephritic fluid collections and confirmed clinically evident swelling of the perineum and genitals (pelvic effusion). This gave rise to the suspicion of TEMPI syndrome. The results of morphological, flow-cytometric and molecular biological examination of the bone marrow and high concentrations of total immunoglobulin type IgM (40.6 g/L) and monoclonal immunoglobulin type IgM (23.6 g/L) with cryoglobulin properties corresponded to Waldenström's macroglobulinemia. Contrast echocardiography confirmed the existence of arteriovenous shunts, which could not be localized by other methods. Other abnormalities included very low levels of vitamin B12 and folic acid. Laboratory examination did not show significant endocrinopathy. After therapeutic plasmapheresis, treatment with rituximab, bendamustine and dexamethasone was started in December 2024. **Conclusion:** In each differential diagnosis of secondary erythrocytosis, it is necessary to examine monoclonal immunoglobulin to exclude its cause in TEMPI or POEMS syndrome. A large perinephritic fluid collection is diagnostic of only two diagnoses, TEMPI syndrome or renal lymphangiomatosis, while other renal diseases can cause a smaller volume of perirenal fluid collection.

Key words

TEMPI syndrome – telangiectasia – erythrocytosis – monoclonal gammopathy – perinephritic fluid collection – intrapulmonary arteriovenous shunts – Waldenström's macroglobulinemia – monoclonal gammopathy of clinical significance – venous thrombosis

Úvod

Při diferenciální diagnóze erytrocytózy nutno vyšetřit i monoklonální imunoglobulin (M-Ig)

Diferenciální diagnóza erytrocytózy není jednoduchá, protože možných příčin zvýšeného počtu erytrocytů a zvýšení koncentrace hemoglobinu a hematokritu je opravdu hodně. Cílem textu je upozornit na skutečnost, že příčinou erytrocytózy může být také monoklonální gamapatie. Etiopatogenetické dělení erytrocytózy na primární, sekundární a hereditární shrnuje tab. I. Podrobnosti k diferenciální diagnostice jsou v citovaných učebnicích [1,2] a publikacích v časopisech [3–7]. Málo známé je, že i syndrom spánkové apnoe může být provázen sekundární erytrocytózou [8]. Postupně také narůstá počet geneticky definovaných poruch, jejichž důsledkem je erytrocytóza [3,9,10].

Před lety olomoučtí autoři (Ščudla et al.) popsali erytrocytózu provázející POEMS syndrom, tedy erytrocytózu související s monoklonální gamapatií [11]. Dnes je erytrocytóza a/nebo trombocytóza uváděna jako malé kritérium recentní mezinárodní definice POEMS syndromu [12].

V databázi PubMed jsou evidovány četné popisy případů monoklonálních gamapatií provázených primární polycytemií, ale také popisy případů monoklonálních gamapatií provázených erytrocytózou, která nenaplněovala kritéria primární polycytemie [13].

V rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy (polyglobulie) je tedy třeba vyšetřit přítomnost monoklonálního imunoglobulinu metodou imunofixační elektroforézy v séru i v moči a volné lehké řetězce v séru.

TEMPI syndrom: první popsáný případ

TEMPI syndrom je akronym složený z prvních písmen symptomů této nemoci:

- teleangiektazie (T);
- erytrocytóza se zvýšenou koncentrací erythropoietinu v plazmě (E);
- monoklonální gamapatie (M);
- perinefritická kolekce tekutiny (P);
- intrapulmonální arteriovenózní zkratky (shunt) (I).

První popis této klinické jednotky byl zveřejněn v roce 2011. Je to nejmladší diagnóza patřící do velké skupiny cho-

rob „monoklonální gamapatie klinického významu“.

Přenesme se v čase zpět, do roku 2008, kdy byl v Massachusetts Hospital v Bostonu vyšetřován muž, jehož onemocnění neodpovídalo žádné v té době známé nemoci. Popis jeho zdravotního stavu byl zveřejněn v rubrice Case Records of the Massachusetts General Hospital [14].

U popisovaného muže s genetickými kořeny ve východní Evropě, diabetika II. typu, kterému při přijetí do Bostonské nemocnice v roce 2008 bylo 49 let, vše začalo asi o 7 let dříve náhodným nálezem zvýšeného hematokritu a zvýšené koncentrace hemoglobinu. Při prvním vyšetření (v roce 2001) v rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy měl normální nález na sonografii břicha a později i na CT zobrazení břicha. První výsledek stanovení hladiny erythropoietinu v séru byl v normě. Později, při opakovaných vyšetřeních, byl detekován pozvolný nárůst hodnot erythropoietinu v séru. Diagnóza byla tehdy ošetřujícím lékařem na jihovýchodě USA uzavřena jako polycythemia vera a zvolenou léčebnou modalitou bylo snižování hematokritu pravidelnými venepunkcemi. Za-

Tab. 1. Diferenciální diagnostika erytrocytózy [1–12].

Primární erytrocytóza [1,2,5–7]	Sekundární erytrocytóza způsobená hypoxií [1,2,4,8]	Sekundární erytrocytóza nesouvisející s hypoxií [1,2,4]	Sekundární erytrocytóza při monoklonálních gamapatiích [1,2,4,11,12]	Vrozené, geneticky definované erytrocytózy [3,9,10]
polycytemia vera, zvýšení počtu erytrocytů může provázet i další myeloproliferativní choroby	chronické plicní nemoci, pravo-levé oběhové zkratky, chronická expozice CO, hypoventilace, spánková apnoe	tumory: hepatocelulární karcinom, renální karcinom, cerebelární hemangioblastomy, feochromocytom, některé uterinní leiomyomy, lymfangioma-tóza, tuberózní skleróza; nemoci ledvin: polycystické ledviny, unilaterální cystická degenerace ledvin, stenóza renální arterie a další nemoci ledvin; intoxikace: kobaltová intoxikace, doping androgeny či erythropoetinem	TEMPI syndrom POEMS syndrom	hemoglobin s vysokou afinitou ke kyslíku, poruchy metabolismu erytrocytů (defekty erytrocytárních enzymů), erythropoetinový receptor s vysokou afinitou k erythropoetinu, Chuvav polycytemie v rámci von Hippel-Lindau syndromu

nedlouho po zjištění erytrocytózy začal pacient upozorňovat lékaře na četné pavoučkovité teleangiektazie na kůži a v orofaryngu [14].

Po 7 letech od zjištění erytrocytózy a zahájení její léčby pravidelnými venepunkcemi byl přešetřen v Massachusetts General Hospital v Bostonu. Autoři popisu píší, že tento muž požádal v bostonské nemocnici o kontrolní vyšetření a získání druhého názoru (another medical opinion) na jeho neutěšený zdravotní stav [14].

V době přijetí do nemocnice jeho původně námaňová dušnost přešla v dušnost klidovou. CT angiografie, provedená v Bostonu pro podezření na plicní embolizaci, prokázala pleurální výpotek, ale bez známek plicní embolie. Pleurální tekutina měla charakter transudátu. Sonografie břicha v tomto stadiu vývoje nemoci již odhalila překvapivý nález větší perinefritické kolekce tekutiny, pro niž nebylo jasné vysvětlení.

V rámci kompletního vyšetření bylo provedeno molekulárně biologické vyšetření, které nepotvrdilo původní diagnózu polycytemia vera a nepotvrdilo ani jinou myeloproliferaci. Výsledky vyšetření mutací Janusovy kinázy (*JAK2*) a dalších markerů myeloproliferativních chorob byly všechny negativní.

V roce 2001 měl pacient normální hladinu erythropoetinu a v té době ještě nebyla známa mutace *JAK2* jako diagnostický marker primární polycytemie. Ten byl identifikován až v roce 2005, a proto byla v roce 2001 diferenciální diagnostika obtížnější než v roce 2008, kdy již bylo snadné u tohoto nemocného vyloučit primární polycytemii. V roce 2008 proti primární polycytemii svědčily i vysoké hodnoty erythropoetinu.

Hladina železa a feritinu byly sniženy následkem opakovaných venepunkcí. Tomu odpovídala i mikrocytóza. Imunofixační elektroforéza odhalila monoklonální imunoglobulin typu IgG kappa. V kostní dřeni bylo cytologicky nalezeno 5 % klonálních plazmocytů. CT vyšetření zpočátku zobrazilo jak perinefritické kolekce tekutiny, tak i malý ascites. Když však posléze bylo CT dutiny břišní zopakováno pro tlakové bolesti v bederní krajině, odhalilo výrazné zvětšení objemu perinefritické kolekce tekutiny. V letech 2008 a 2009, kdy byl léčen v Massachusettské nemocnici, představovaly bolesti bederní krajiny při rychlém doplňování perinefritické tekutiny hlavní pacientův problém. Autoři označili za příčinu perinefritických kolekcí tekutin renální lyfagiektazie s disekcí kortikálního

intersticia a kapsuly. Provedli spojení retroperitoneálního a peritoneálního prostoru, aby umožnili vstřebávání perinefritické tekutiny peritoneem. To přineslo ústup tlakových bolestí a zmenšení perinefritických tekutinových kolekcí. Proč dochází k tvorbě kolekcí tekutiny právě kolem ledvin, nebylo a stále není jasné.

V popisu případu, který vyšel v červnu 2010 v časopise *The New England Journal of Medicine* v rubrice Case Records of the Massachusetts General Hospital, autoři v závěru napsali: „We request that any reader with thoughts about the diagnosis, further evaluation, or treatment contact David Sykes (dbsykes@partners.org),“ tj. vyzvali čtenáře časopisu, aby autory informovali o případném dalším podobném případě [14]. Tato výzva měla úspěch a za dva týdny od zveřejnění popisu případu byly podobné projevy rozpoznány u dalších dvou pacientů, takže David Sykes získal vlastní zkušenosti s třemi žijícími pacienty a další tři identifikoval z popisů případů. V roce 2011 byla tato nemoc poprvé představena širší lékařské veřejnosti v časopise *The New England Journal of Medicine* pod názvem TEMPI syndrom – a novel multisystem disease [15].

Tab. 2. Hodnoty erytropoetinu a korespondující krevní obraz.

Datum	EPO (fyziol. rozmezí 4,3–29 U/l)	Beta2 mikro (fyziol. rozmezí 0,61–2,37 mg/l)	Hemogl (fyziol. rozmezí 120–160 g/l)	Ery (fyziol. rozmezí (4–5,8 × 10 ⁹ /l)	Leuko (fyziol. rozmezí 4–10 × 10 ⁹ /l)	Trombo (fyziol. rozmezí (140–400 × 10 ⁹ /l)	Erytro střední objem (fyziol. rozmezí 84–96 fl)	M-IgM	Celkový IgM (0,4–2,3 g/l)
10.5.2016	11,9		194	5,88	8,1	211	N		
12.10.2017	26,5						N		
16.2.2018	94		157	6,68	9,2	335	N		
	EPO (nové fyziol. rozmezí (3,6–18,5 U/l)						N		
17.10.2024	431	6,31	123	3,75	8,4	142	101,3	13,8	28,3
5.12.2024	102	9,87	158	4,1	5,18	53	108	23,6	40,6
Dne 19. 12. 2024 zahájena léčba kombinací rituximab, cyklofosfamid a dexametazon. Po schválení plátcem zdravotní péče cyklofosfamid nahrazen bendamustinem.									
16.1.2025	97	9,14	158	4,1	6,5	63	113	12,3	25,3
6.2.2025	90	7,68	160	4,33	6,5	94	110	13,6	25,7
20.2.2025	73	6,28	159	4,19	5,8	74	113	10,9	23,7
Vyšetření základních stavebních kamenů krve v lednu 2025									
folát (8,8– 60,8 nmol/l)	B12 (145–569 pmol/l)		Fe (5,8–34,5 μmol/l)	feritin (30–400 μg/l)					
2,4	90		8,8	56					
Příčinu nízkých hodnot folátu a B ₁₂ neznáme, ale zřejmě souvisí s makrocytózou. Pokles hodnoty erytropoetinu před léčbou snad souvisel s covidovou infekcí, kterou pacient prodělal několik týdnů před první návštěvou naší ambulance.									
Beta 2 mikro – beta-2-mikroglobulin, EPO – erytropoetin, u něhož se v průběhu času měnily normální hodnoty, Hemogl – hemoglobin, Ery – erytrocyty, Leuko – leukocyty, M-IgM – monoklonální IgM, N – nestanoveny, Trombo – trombocyty									

Lékaři, kteří si tento článek přečetli, začali požadovat provedení imunofixační elektroforézy, nejcitlivější metody průkazu monoklonálního imunoglobulinu, u všech osob s nejasnou erytrocytózou. Proto od roku 2011 postupně narůstá v databázi PubMed počet popisů jednotlivých případů či malých sérií pacientů. Práce z roku 2015 již shrnovala 11 případů TEMPI syndromu. U všech nemocných byly prokázány výrazně zvýšené hodnoty erytropoetinu. Monoklonální imunoglobulin u těchto prvních 11 případů byl typu IgG kappa a pátrání po přítomnosti mutace Janusovy kinázy

JAK2 V617F mělo vždy negativní výsledek. Pouze v jednom případě byl vyšší počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni (18 %). U ostatních 10 případů byl počet klonálních plazmocytů < 5 %. Ve všech případech prokázala biopsie kostní dřene mimo již zmíněnou klonální plazmocytózu také erytroidní hyperplazii a jen mírné nespecifické megakaryocytární a erytroidní atypie. V jednom případě byla výraznější vakuolizace plazmatických buněk a reaktivní lymfoidní agregáty. Při úspěšné léčbě monoklonální gamapatie klesala i hodnota erytropoetinu [16].

Zařazení TEMPI syndromu do klasifikace monoklonálních gamapatií

Velmi četné pavoučkovité teleangiectazie vedly k zařazení TEMPI syndromu do kategorie monoclonal gammopathy of cutaneous significance [17], která patří do skupiny monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS). První návrh kategorie MGCS pro monoklonální gamapatie, které sice jsou tvořeny nemaligním klonem, ale monoklonální imunoglobulin či volné lehké řetězce, příp. další látky tvořené tímto klonem svým toxickým působením způsobují závaž-

nou morbiditu a mortalitu, byl zveřejněn v časopise *Blood* v roce 2006, téměř před 20 lety [18]. Podrobný výčet chorob, které náleží do skupiny MGCS, byl v roce 2018 opět zveřejněn v časopise *Blood* skupinou odborníků z USA i Evropy [19] a v roce 2020 v edukační knize Americké hematologické společnosti [20]. Všechny jednotky patřící do této skupiny chorob se léčí stejnými léky jako maligní plazmocytární nebo lymfoplazmocytární proliferace [19,20]. V doporučení České myelomové skupiny z roku 2023 je jednotka monoklonální gamapatie klinického významu jen stručně zmíněna [21], protože podrobný přehled všech chorob patřících pod toto skupinové označení vydala redakce Grada v roce 2023 [22].

TEMPI syndrom byl přijat do páté verze WHO klasifikace krevních chorob a je zařazený do skupiny Plasma cell neoplasms [23]. Přináší tak vysvětlení pro dříve nejasné případy s velkou kolekcí perinefrické tekutiny [24–26].

V následujícím popisu případu představíme zřejmě první případ diagnostikovaný v naší zemi.

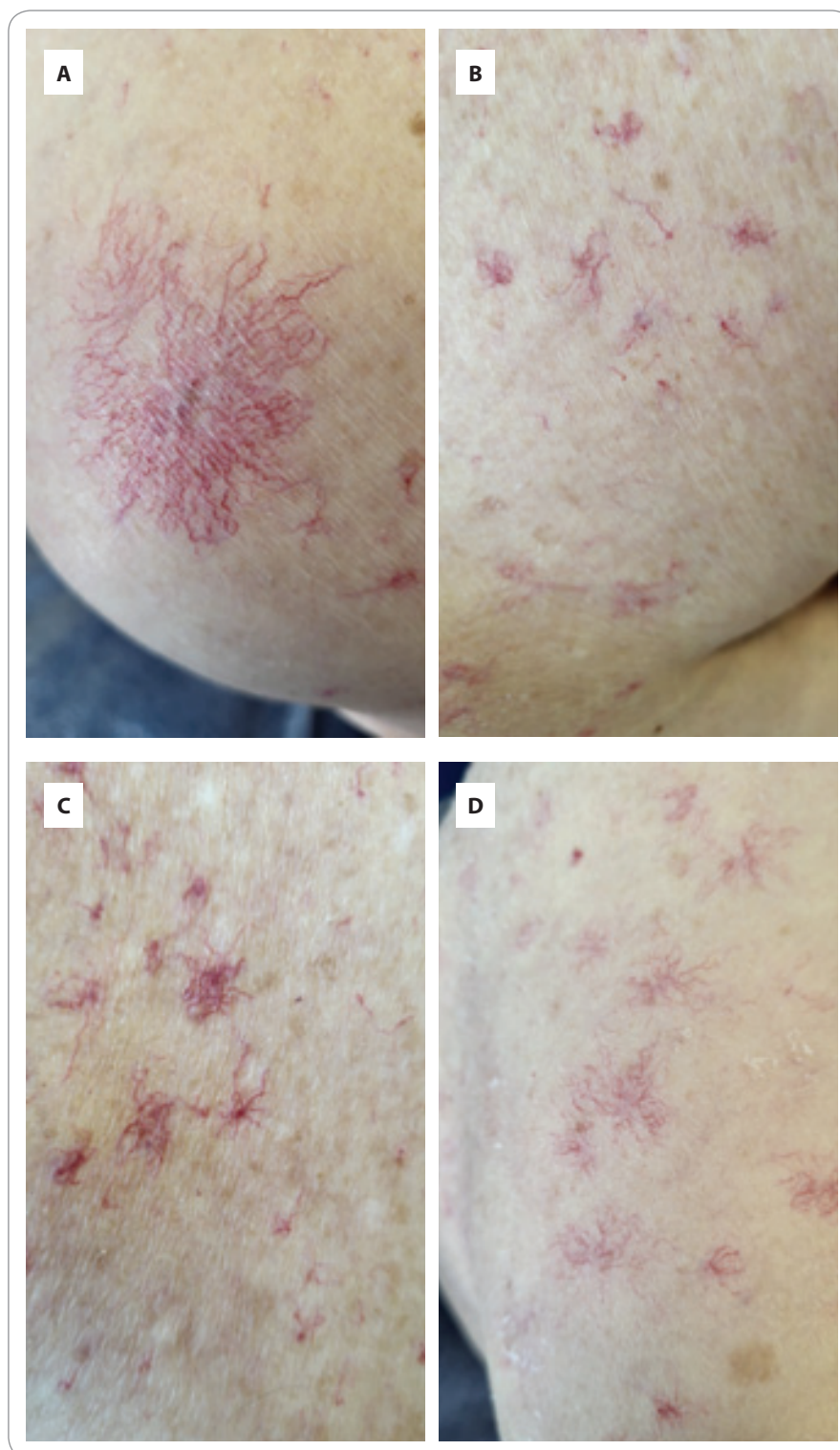
Pacient podepsal standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny.

Popis našeho případu

Průběh nemoci v letech 2015–2024

Pacientovi, narozenému v roce 1957, byla v roce 2024 (v 68 letech) potvrzena diagnóza TEMPI syndrom po 9 letech sledování pro sekundární erytrocytózu. Nemocný má v dokumentaci z předchozích vyšetření uvedeny následující choroby: chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální, hypertenzní nemoc, diabetes mellitus II. typu s polyneuropatií a obezitou (120 kg) na inzulinoterapii, ischemická nemoc srdeční s poruchami rytmu. Pacient v posledních 15–20 letech navštěvoval více specializovaných ambulancí. Zvýšeného počtu erytrocytů si všiml jeho diabetolog a předal jej k hematologickému vyšetření.

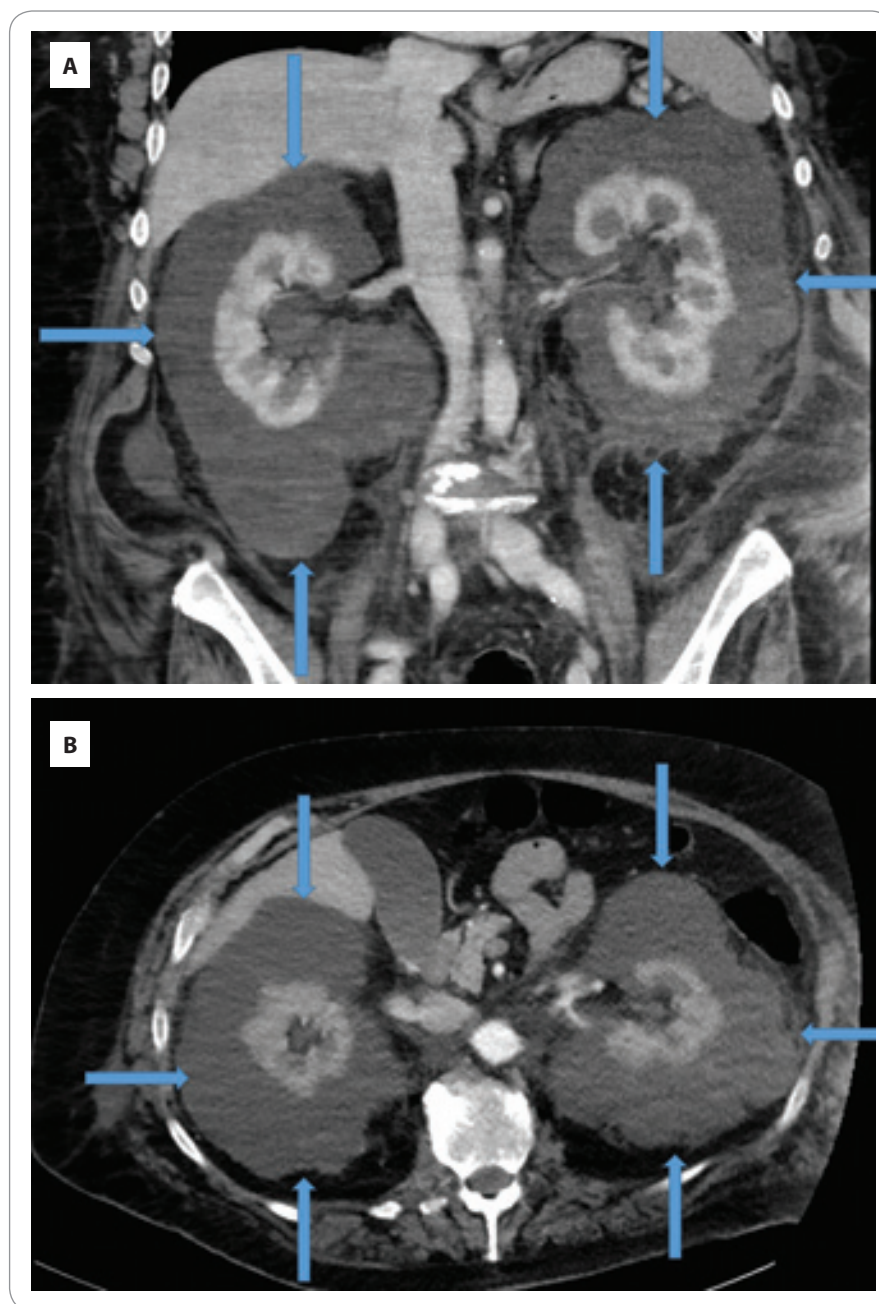
První vyšetření hematologem proběhlo v roce 2015. V rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy byly získány negativní výsledky vyšetření cílených na průkaz pravé polycytemie či jiného myeloproliferativního onemocnění (mutace



Obr. 1. A–D) Fotografie pavoučkovitých teleangiectázií na hrudníku a ramenou v prosinci 2024.

v genu Janusovy kinázy (*JAK2* V617F), mutace v genu pro kalretikulin (*CALR*) a průkaz fúzního genu *BCR-ABL*. V rámci komplexního vyšetření hematologem měl v roce 2016 sonografické vyšetření

břicha s nálezem jater hraniční velikosti, zvýšeně echogenních, pravděpodobně při steatóze, ale bez ložiskových změn. Slezina nebyla zvětšená a ledviny byly bez patologie. Vyšetření CT + high reso-



Obr. 2. CT vyšetření břicha a retroperitonea, léto 2024. V retroperitoneu jsou oboustranně patrné rozsáhlé cirkulární lemy tekutiny šíře až 72 mm v perirenálním prostoru, kontura je laločnatá, jsou septované. A) Axiální sken CT vyšetření břicha: šipky ukazují kolekci tekutiny kolem uvnitř uložených ledvin, které jsou normální velikosti i konfigurace po aplikaci kontrastní látky intravenózně; B) koronární multiplanární rekonstrukce téhož CT vyšetření.

lution CT (HRCT) plic zobrazila difúzně lehce zesílené stěny bronchů a oboustranně incipientní bronchiektazie. Na páteři byly zřetelné deformační změny, spondylóza kaudálních dvou třetin TH páteře, ale žádná maligní destrukce. Vyšetření tumormarkerů bylo negativní. Po všech vyšetřeních byla v roce 2016 ery-

trocytóza klasifikována jako sekundární, při středně těžké chronické obstrukční nemoci bronchopulmonální (CHOPN). Saturaci arteriální krve kyslíkem z uvedeného období jsme nedohledali.

V roce 2016 měl provedenu první venepunkci pro následující hodnoty: počet erytrocytů $5,88 \times 10^9/l$, koncentrace he-

moglobinu 194 g/l a hematokrit 0,545. Pacient si vzpomíná asi na 3–4 venepunkce, které byly indikovány vždy dle aktuálního počtu erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu.

Z dokumentace z předchozího vyšetřování jsme zjistili několik hodnot erytropoetinu, které uvedeme v tab. 2 i s hodnotami hemoglobinu ze stejného data. Koncentrace erytropoetinu se v průběhu času zvyšovaly, což je pro TEMPI syndrom typické.

Zmínku o pavoučkovitých teleangiektaziích jsme našli v dokumentaci z roku 2021. Pacient říká, že jejich vznik pozoruje od doby, co mu zjistili erytrocytózu, tedy již před rokem 2020. Teleangiektazie z roku 2024 jsou na obr. 1A–D.

Vzhledem k laboratorním známkám hepatopatie byly pavoučkovité teleangiektazie přisuzovány rozvíjející se cirhóze. Musíme připomenout, že dočasně byla dostupnost zdravotní péče negativně ovlivněna pandemií COVID-19. V roce 2020 měl také první hlubokou žilní trombózu DK, léčenou pomocí preparátu Pradaxa.

Po roce 2022 již hodnoty erytrocytů nedosahovaly tak vysokých hodnot, aby byly prováděny venepunkce.

V létě 2024 se rozvíjely symptomy pleurálního výpotku a otoku perinea a genitálu. V oblasti pánve se rozvinula dokonce gangréna, kterou CT potvrdilo. To zhoršilo pacientovu hybnost, a tak se objevily i dekubity v křížové oblasti. Bylo provedeno CT vyšetření břicha ve FN u sv. Anny v Brně, které v retroperitoneu zobrazilo rozsáhlé perirenální kolekce tekutiny šíře až 72 mm s laločnatými septy. Na ledvinách nebyla shledána zásadní patologie. Lemy tekutiny byly i v levém subfreniu. Oblast genitálu a perinea vykazovala difúzní prosáknutí, ale bez ložiskového procesu. Byly však popsány bubliny vzduchu, které jsou charakteristické pro gangrénu. Tekutina byla také v pleurální dutině. Nález z léta 2024 ukazují obr. 2A, B. Je to první CT vyšetření břicha, které prokázalo masivní perinefritické kolekce tekutiny. A je možné, že tato kolekce v retroperitoneu vedla i k otoku genitálu. Pacient byl špatně pohyblivý, a tak byl nakonec předsán do Nemocnice Tišnov.

Za pobytu v této nemocnici byl odeslán ke kontrolnímu CT vyšetření bři-

Tab. 3. Vstupní laboratorní vyšetření v prosinci 2024. Korespondující monoklonální gamapatie typu IgM při infiltraci kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem.

Naměřené hodnoty			Fyziologické rozmezí
	Transport krve na bio- chemii při pokojové teplotě 17.10.2025	Transport krve na bio- chemii v lázni 37 °C 5.12.2025	
Vyšetření monoklonálního imunoglobulinu a FLC			
imunofixační elektroforéza v séru	prokázán monoklonální IgM kappa		negativní za fyziol. okolností
imunofixační elektroforéza v moči	negativní		negativní za fyziol. okolností
kvantitativní stanovení monoklonálního IgM v séru	13,8 g/l	23,6 g/l	negativní za fyziol. okolností
FLC kappa v séru	536 mg/l	342,7 mg/l	3,3–19,4 mg/l při norm. funkci ledvin
FLC lambda v séru	86,8 mg/l	57,4 mg/l	5,71–26,3 mg/l při norm. funkci ledvin
FLC kappa / FLC lambda	6,19	5,97	0,26–1,65
Kvantitativní stanovení imunoglobulinů v séru			
IgG	13,98 g/l	14,19 g/l	7,0–16 g/l
IgM	25,25 g/l	40,59 g/l	0,4–2,3 g/l
IgA	2,18 g/l	1,73 g/l	0,7–4,0 g/l
Další, pro diagnózu důležité, biochemické výsledky v séru			
kryoglobulin	hraniční		normálně je nepřítomný
urea	5,1 mmol/l	6,4 mmol/l	2,8–8,1 mmol/l
kreatinin	98 µmol/	107 µmol/	44–80 µmol/l
beta-2-mikroglobulin	6,31 mg/l	9,8 mg/l	0,61–2,37 mg/l
laktátdehydrogenáza	4,15 µkat/l	4,7 µkat/l	2,25–3,75 µkat/l
celková bílkovina	71 g/l	86 g/l	64–83 g/l
albumin	21 g/l	25 g/l	35–52 g/l
marker srdečního selhání NTproBNP	17.10.2024: 1 107 ng/l 16.01.2025: 320 ng/l, 06.02.2025: 625 ng/l		0–125 ng/l
vitamin D	17.10.2024: < 8,0 nmol/l 06.02.2025: 35,0 nmol/l		75–200 nmol/l
Krevní obraz před léčbou 17. 10. a 5. 12. 2024			
hemoglobin	123	158	120–160 g/l
trombocyty	142	53	140–400 × 10 ⁹ /l
leukocyty	8,4	8,15	4–10 × 10 ⁹ /l
vyšetření skeletu	bez známek osteolýzy, koxartroza I–II		
FLC – volné lehké řetězce, NTproBNP – N-terminální fragment natriuretického peptidu typu B			

Tab. 4. Vstupní vyšetření kostní dřeně korespondující s diagnózou Waldenströмова makroglobulinemie. V tabulce uvádíme, jakou informaci získáme z flow-cytometrického vyšetření kostní dřeně bez a po upřesnění typu gamapatie. Flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně prováděné u diagnózy „blíže nespecifikovaný MGUS či mnohočetný myelom“ se zaměří na plazmocytární populaci, zatímco při upřesnění typu MGUS typu IgM, anebo morbus Waldenström se flow-cytometrické vyšetření zaměří na B-lymfocytární populaci. Uvádíme oba výsledky, abychom zdůraznili pozornost, kterou je nutno věnovat vyplňování žádanek.

Vyšetření kostní dřeně

myelogram (cytologické hodnocení)	V kostní dřeni je přítomno zmnožení buněk lymfocytární řady, některé vzhledu elementů lymfoplazmocytárních, plazmatické buňky nezmnoženy. Ostatní krvetvorné řady s redukcí.
histologické hodnocení koagula kostní dřeně	Obraz připouští infiltraci zralou B neoplazií, nejspíše typu lymfoplazmocytárního lymfomu.
18.10.2024 flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně; blíže nespecifikovaný požadavek: MGUS	Nalezeno 1,6 % plazmocytů, z nichž 20 % je klonálních abnormálního fenotypu kappa+. Současně prokázána klonální populace B-lymfocytů IgM+, kappa +.
5.12.2024 flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně; již specifikovaný požadavek: MGUS typu IgM / Waldenströмова makroglobulinemie / lymfoplazmocytární lymfom	V kostní dřeni klonální populace B-lymfocytů slgM+ ckappa+ a klonálních plazmocytů CD19+56-ckappa+, fenotyp podporuje diagnózu Waldenströмова makroglobulinemie. A stejná populace klonálních B-lymfocytů prokázána i v periferní krvi.
molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně- mutace v genu MYD88 a v genu CXCR4	Nalezena varianta v genu MYD88 s prokázaným klinickým významem, která je známa pod označením L265P. A také nalezena varianta v genu CXCR4 s potenciálním klinickým významem.

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu

cha do Blanska. Objemy perinefritické tekutiny se mírně zmenšily ve srovnání s prvním CT vyšetřením z léta 2024. Lékařka Lan Ngoc Leová, která popisovala toto vyšetření, poprvé zmínila možnost diagnózy TEMPI syndromu. Proto byl nemocný odeslán na ambulanci pro monoklonální gamapatie při Interní hematologické a onkologické klinice (IHOK) v Brně. V té době byl pacient po těžkém průběhu infekce COVID-19, která u něj propukla na podzim roku 2024.

Vyšetření na přelomu roku 2024/2025

Při prvním vyšetření pacienta v listopadu 2024 na IHOK v Brně byl jeho celkový stav natolik závažný, že jsme nepřipustili možnost léčby prokázané Waldenströmovy makroglobulinemie s projevy TEMPI syndromu, protože léčba by způsobila více komplikací než užítu. Pacient nebyl schopen chůze, měl nezhojený dekubitus v sakrální oblasti, byl slabý a klidově dušný. S lékaři Nemocnice Tišnov jsme se domluvili na intenzivní podpůrné léčbě, a tak na další ambulantní kontrolu přijel počátkem

prosince 2024, a to již ve výrazně zlepšeném stavu, bez známek infekce.

To jsme již věděli, že pacient má monoklonální imunoglobulin typu IgM, což pro nás při prvním setkání s pacientem vždy znamená domluvit transport krve do laboratoře v lázni s teplotou 37 °C. Vyšetření kryoglobulinu bylo zhodnoceno jako hraniční, a proto nadále posíláme krev na biochemické vyšetření vždy v lázni o teplotě 37 °C. U pacienta jsme provedli vyšetření obvyklá u monoklonálních gamapatií typu IgM (M-IgM) (tab. 3, 4).

Morfologické vyšetření kostní dřeně bylo kompatibilní s diagnózou lymfoplazmocytárního lymfomu (obr. 3A–F).

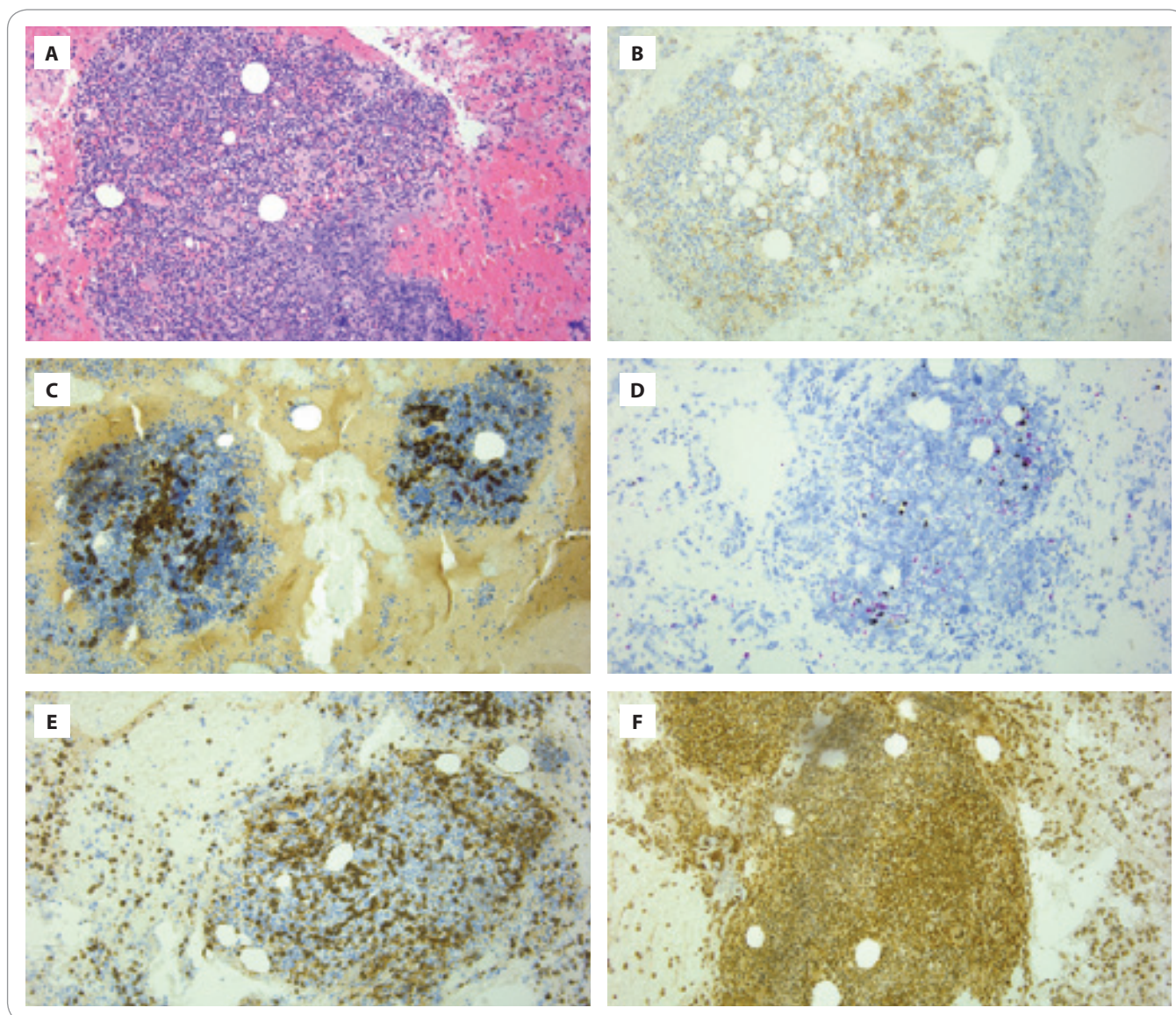
Ke stejnému závěru dospělo flow-cytometrické hodnocení kostní dřeně, jak je uvedeno v tabulce. Diagnózu lymfoplazmocytárního lymfomu podpořil průkaz mutací v genech MYD88 a CXCR4 (tab. 4).

V rámci vyšetření rozsahu Waldenströmovy makroglobulinemie bylo v Masarykově onkologickém ústavu provedeno PET/CT vyšetření s použitím radiofarmaka fluorodeoxyglukózy (FDG). Na ce-

lotělovém FDG-PET/CT zobrazení dominovala výrazná subkapsulární kolekce tekutiny kolem ledvin, při srovnání s CT zobrazením z 2. 10. 2024 byla v parciální velikostní regresí. V dolním pólu pravé ledviny byla oblast vysoké akumulace FDG. Dále popsána difúzně vyšší akumulace FDG v kostní dřeni až ložiskového charakteru v hlavici levého femuru. Slezina byla nezvětšená, bez ložisek hyperakumulace FDG. Nadbráničně i podbráničně bez FDG – avidní lymfadenopatie. Zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni odpovídala infiltraci kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem (obr. 4).

Pro nejasný nález na ledvině následovalo sonografické vyšetření pravé ledviny 20. 12. 2024. Vyšetření bylo cílené na objasnění vysoké akumulace FDG v dolním pólu pravé ledviny, ale neprokázalo nález typický pro absces či tumor, potvrdilo jen perirenální kolekci tekutiny (obr. 5), ale v menším rozsahu než při CT vyšetření z léta 2024.

Na rentgenovém snímku hrudní a bederní páteře, pánve a femurů nebyla prokázána osteolytická ložiska, ale jen deformativní změny bederní páteře a koxartróza



Obr. 3. Histologie koagula. A) Základní barvení hematoxylin-eozin, kde můžeme v daném vzorku pozorovat tzv. kapsu, což je nahromadění hematopoetické tkáně. V ní vidíme drobné akumuláty tmavších buněk, které řadíme mezi prekurzory erytropoézy. Dále větší buňky disperzně rozmístěné, což jsou megakaryocyty a středně velké buňky což jsou prekurzory granulopoézy. B) Barvení E-kadherinu nám ve své pozitivitě (hnědá koncovka) ukazuje prekurzory erytropoézy, které jsou v tomto případě zmnožené a objemově větší, tudíž se zde jedná o megaloblastoidii. C) Barvení CD138 nám značí pozitivitu plazmatických buněk, která je v tomto případě hraniční až mírně vyšší (až 20 %). D) Vyšetření na řetězce kappa/lambda, v tomto případě metodikou in situ hybridizace, nám ukazuje polyklonální charakter plazmatických buněk. Barvou magenta se nám značí řetězce kappa, černou barvou potom řetězce lambda. Můžeme zde vidět zachování obvyklého poměru kappa/lambda. E) Barvení na CD20 nám prokazuje množství B lymfocytů, které je v daném vzorku nadlimitní, jedná se tudíž i infiltraci B lymfomem, vzhledem k morfolologii buněk spíše indolentním (hnědá). F) Specifické barvení na MYD88 nám v tomto případě ukazuje pozitivitu (hnědá koncovka) infiltrovaných CD20+ buněk. Daný preparát je technicky suboptimálně nabarven, proto za pravou pozitivu považujeme pouze ty nejtmaší okruhy pozitivních buněk.

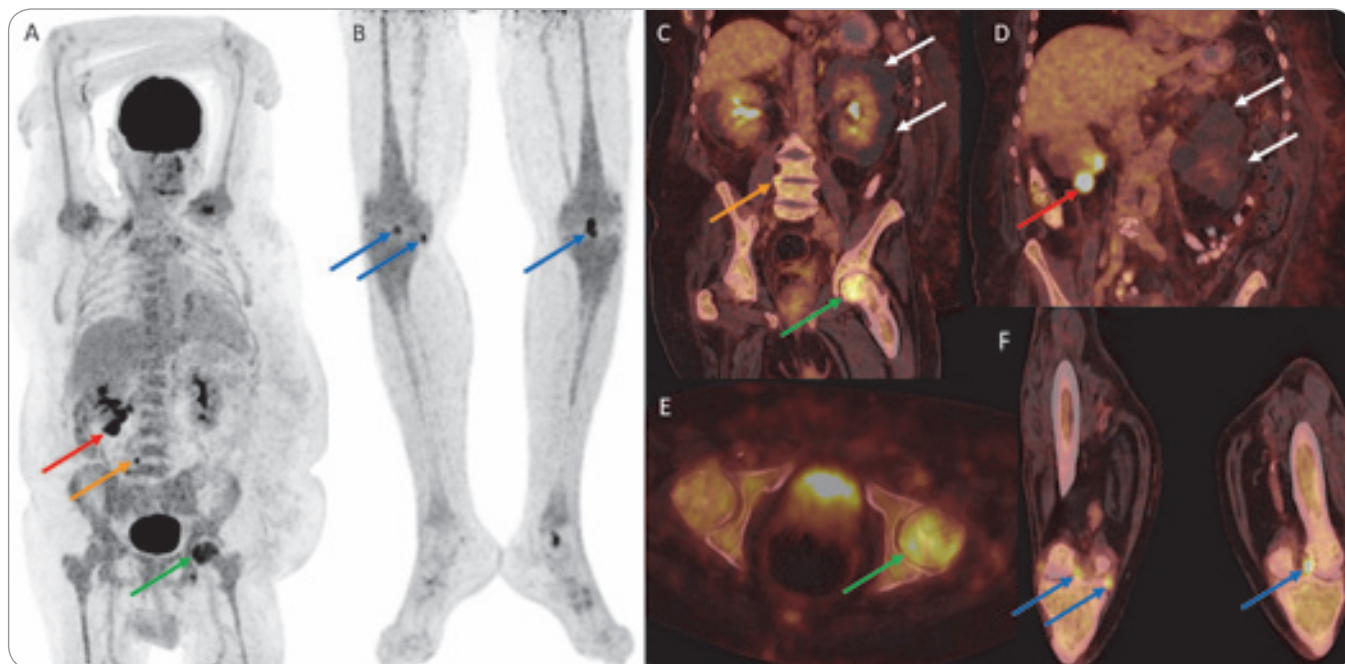
I.–II. stupně, která asi je příčinou vysoké akumulace FDG v hlavici levého femuru.

Další vyšetření se pak zaměřilo na existenci arteriovenózních spojek. Kontrastní echokardiografické zobrazení srdce popsalo nezvětšenou levou komoru s dobrou systolickou funkcí, ejekční frakce 64 %, s poruchou diasto-

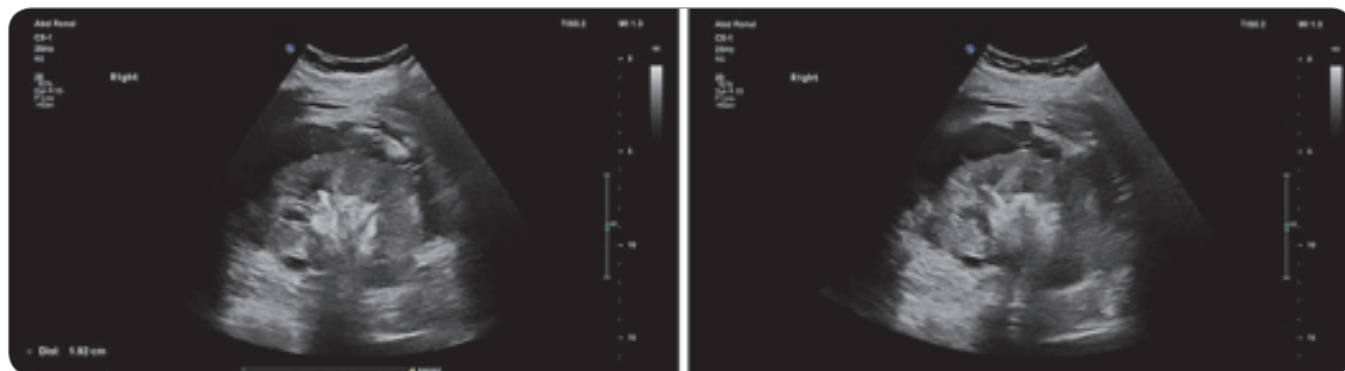
lického plnění typu relaxace a zvětšenou levou síní. Po aplikaci kontrastu byla prokázána přítomnost echoktrastu v levé síni s časovým zpožděním šesti stahů. To svědčí pro přítomnost pravolevého zkratu mimo srdce.

Dále bylo provedeno CT hrudníku s aplikací kontrastní látky Iomeron

350 mg ve dvou fázích. Plíce byly bez patologických denzit či infiltrace, mediastinum nerozšířeno, bez výpotků v pleurálním prostoru. Plicní A-V spojky anebo plicní embolizace nebyly metodou angiografie prokázány. Na zobrazení břicha byla zřetelná vícečetná cholecystolitiáza, nezvětšená slezina a normální



Obr. 4. FDG-PET/CT. A) MIP hlavy a trupu; B) MIP dolních končetin; C,D) fúzované řezy břicha a pánve v koronální rovině; E) fúzované řezy kyčlí v axiální rovině; F) fúzované řezy kolenou v koronální rovině. Výrazné tekutinové vs. subkapsulární tekutinové kolekce ledvin bez akumulace FDG (bílé šipky), metabolicky vysoce aktivní perirenální cípate adheze při dolním pólu pravé ledviny vs. zánětlivé etio (červené šipky), jedno z ložisek až v těsném vztahu k duodenu. Dále povšechně vyšší akumulace FDG v kostní dřeni celého skeletu, izolovaně vysoká aktivita v hlavici levého femuru (zelené šipky). Spíše vedlejším nálezem metabolicky aktivní ramenní, sternoklavikulární klouby, spondylofyt L4/5 vpravo (oranžové šipky), úpony při sedacím hrbolu vlevo, oba kolenní klouby (modré šipky). Slezina není zvětšena/bez zvýšené akumulace FDG, lymfatické uzliny nejsou zvětšeny, bez zvýšené akumulace FDG. FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce maximální intenzity



Obr. 5. Sonografie. Perirenální kolem ledviny patrný nepravidelný lem septované tekutinové kolekce šíře kolem 26 mm, místy s nápadnějším lobulárním oválnými porcemi v dolním segmentu do velikosti 35 × 26 mm. V tomto terénu bez výraznější porce s podílem zahuštěného obsahu či nápadnějšího zesílení sept. Ve srovnání s CT z 10/2024 kolekce tekutiny kolem ledviny parciálně zregredovala. Parenchym ledviny lehce hypoechogenní, bez dilatace dutého systému. Menší lem s jemnými septy i subhepatálně. Šíře lemu kolem 18 mm.

nález na slinivce. Ledviny v zachyceném úseku bez měkkotkáňových ložisek, ale stále byly obklopeny splývajícími tekutinovými kolekcemi laločnatých kontur, vpravo šíře 23 mm, vlevo až 50 mm (obr. 6).

Následovala scintigrafie plic a plánní vyšetření trupu s cílem detekce

pravolevého zkratu radioaktivně značenými agregáty albuminu. Ta ale neprokázala abnormální aktivity v oblasti mozku a ledvin svědčící pro pravolevý zkrat. Poměr mimoplicní/plicní aktivity byl 0,5 %, norma je do 5 %.

Vzhledem k tomu, že u POEMS syndromu je jedním z kritérií endokrinopa-

tie, bylo u našeho pacienta provedeno také endokrinologické vyšetření (tab. 5). Byly zjištěny jen drobné odchylky, mírná hyperparatyreóza při hypokalcemii, na níž se asi podílela snížená koncentrace vitamínu D.

Pacient tedy naplnil všechna kritéria TEMPI syndromu, který v tomto případě

provází lymfoproliferaci typu Waldenströmovy makroglobulinemie. Vzhledem k vyšší celkové koncentraci imunoglobulinu IgM (40,59 g/l) byla před prvním podáním rituximabu provedena plazmaferéza a následně byla 19. prosince 2024 zahájena léčba kombinací rituximabu, bendamustinu a dexametazonu dle doporučení České myelomové skupiny. Tato léčba je v roce 2025 považována za nejlepší dostupnou léčbu pro Waldenströmovu makroglobulinemii.

Diskuze

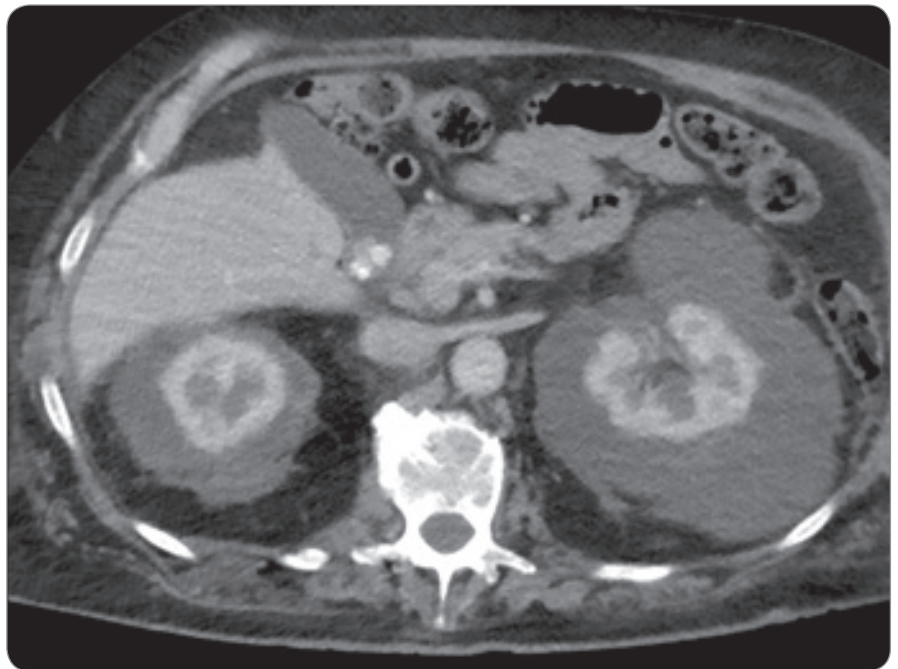
V roce 2011 zveřejnil David Sykes popis šesti pacientů se shodnými příznaky TEMPI syndromu [15]. Lékaři, kteří se seznámili s prací Davida Sykese, vyšetřovali a vyšetřují v rámci diferenciální diagnózy erytrocytózy také přítomnost monoklonálního imunoglobulinu. To vedlo a vede k postupnému odhalování dalších osob s TEMPI syndromem. Od zveřejnění popisu prvního případu, diagnostikovaného v Massachusetts Hospital, jsme do března roku 2025 v databázi lékařské literatury PubMed našli popisy 35 pacientů. Jejich hlavní charakteristiky a zajímavosti jsme vtěsnali do tab. 6 [15,24–52].

Základní znaky TEMPI syndromu

TEMPI syndrom se manifestuje u osob starších 40 let. Počátečními znaky nemoci jsou: erytrocytóza se zvýšenou hladinou erytropoetinu, monoklonální gamapatie a pavoučkovité teleangiectazie. Pozdními příznaky jsou perinefrické kolekce tekutin a novotvorba arteriovenózních spojek. K dalším projevům TEMPI syndromu, které nejsou začleněny do akronymu, patří žilní tromboembolismus, spontánní intrakraniální krvácení a výpotky v serózních dutinách [15,24–52].

Etiopatogeneze

Etiopatogeneze syndromu zatím není zcela objasněna. V případě blízkého POEMS syndromu má v etiopatogenezi zásadní roli vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který je i malým kritériem této choroby [12]. U TEMPI syndromu existuje pouze jedna zpráva o zvýšené hodnotě VEGF [46]. U ostatních pacientů nebyl VEGF analyzován.



Obr. 6. Perirenální kolekce tekutiny zachycená při CT angiografii plic v prosinci 2024. Kolekce je již menších rozměrů než na prvním CT vyšetření z léta 2024.

Tab. 5. Výsledky endokrinologického vyšetření.

Hormon	Hodnota 6.2.2025	Fyziologické rozmezí
Ca	2,18 mmol/l	2,2–2,55 mmol/l
P	1,35 mmol/l	0,81–1,45 mmol/l
vitamin D	35 nmol/l	75–200 nmol/l
TSH	1,27 mU/l	0,27–4,2 mU/l
FT4	15,7 pmol/l	12–22 pmol/l
anti-Tg	15,8 kU/l	0–115 kU/l
anti-TPO	< 9,0	0–34 kU/l
TRAK	< 0,8	0,0–1,53 U/l
kortizol	277,0 nmol/l	101,2–535,7 nmol/l
IGF1	41 µg/l (snížen)	54–193
STH	0,20 µg/l	0,03–2,47 µg/l
PTH	7,2 pmol/l (zvýšen)	1,6–6,0 pmol/l
FSH	19,30 U/l (zvýšen)	0,95–11,95 U/l
LH	5,31 U/l	0,57–12,07 U/l
chromogranin	39,4 µg/l	0,0–101,9 µg/l

anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze, anti-Tg – protilátka proti tyreoglobulinu, FSH – folikuly stimulující hormon, FT4 – volný tyroxin, IGF1 – insulin-like growth factor 1 (somatomedin C), LH – luteinizační hormon, PTH – parathormon, STH – somatotropin, TRAK – protilátky proti TSH receptoru, TSH – tyreostimulační hormon

VEGF je růstový faktor s proangiogenní aktivitou, stimuluje mitózy endoteliálních buněk, má antiapoptotický efekt a zvyšuje

vaskulární permeabilitu. Reguluje tedy jak normální, tak patologickou angiogenezi. U lidí je rodina VEGF zastoupena VEGF-

Tab. 6. Charakteristika 35 popisů případů TEMPI syndromu, které byly publikovány do března. Z těchto 35 případů se ve dvou případech jednalo o Waldenströmovu makroglobulinemii s počtem klonálních buněk nad 10 % a v 10 případech z 35 monoklonální gamapatie naplnila kritéria mnohočetného myelomu přítomností více než 10 % klonálních plazmocytů v kostní dřeni. Z tabulky je zřejmé, že většina případů TEMPI syndromu byla provázena gamapatií non-IgM, která nenaplnovala kritéria mnohočetného myelomu.

Základní charakteristiky prvních 33 případů TEMPI syndromu

	Autor	Muž/ žena	Věk	T	E	M-Ig	P	I	Dřeň	Další
1	Sykes et al. [15]	M	42	+	+	IgG kappa 7 g/l	+	+	< 10 %	trombózy, ascites, pleurální výpotek, hemangiomy v játrech
2		Ž	36	+	+	IgG kappa 7 g/l	+	+	< 10 %	žilní trombóza, spontánní krvácení do CNS
3		Ž	39	+	+	IgG kappa 7 g/l	+	+	< 10 %	žilní trombóza, spontánní krvácení do CNS
4		M	35	N	N	N	+	N	N	hypertenze, iatrogenní deficit Fe a feritinu, anemie
5		M	56	N	+	IgG (N)	N	+	N	hemangiomy jater, iatrogenní deficit Fe a feritinu, anemie
6		M	36	N	+	IgG (N)	+	N	N	ascites
7	Schroyens et al. [24]	Ž	49	+	+	IgG (N)	N	+	N	N
8	Mohamed et al. [25] Jasim et al. [26]	Ž	58	+	+	IgA lambda 14 g/l	N	N	10%	hepatické hemangiomy, hypotyreoidismus, hypertenze, průjmy
9	Kwok et al. [27]	Ž	56	+	+	IgA lambda 36 g/l	+	N	10–15 %	bolesti kostí
10	Viglietti et al. [28]	M	49	+	+	IgA lambda 2 g/l	+	N	N	ascites, pleurální výpotek
11	Ryden et al. [29]	M	50	+	+	IgG kappa N	+	+	< 10 %	glomeruloskleróza
12	Rosado et al. [16]	M	49	N	+	IgG kappa 8,9 g/l	+	+	7–18 %	iatrogenní anemie s deficitem Fe a feritinu, trombózy
13	Kenderiam et al. [30]	Ž	49	+	+	IgG kappa 18 g/l	+	+	5–10 %	iatrogenní anemie s deficitem Fe
14	Belizaira et al. [31]	Ž	54	+	+	IgG kappa 8 g/l	+	+	N	iatrogenní anemie s deficitem Fe, ascites a pleurální výpotky
15	Pascard et al. [32]	Ž	65	+	+	IgG kappa 23 g/l	-	+	10,50%	revmatoidní artritida
16	Debbaneh et al. [33]	N	67	+	+	N	+	+	N	N
17	Liang et al. [34]	M	46	N	+	IgA kappa 12,3 g/l	+		40%	N
18	Shizuku et al. [35]	M	47	+	+	IgG kappa n	+	N	3,1	ascites
19	Manek et al. [36]	Ž	65	+	+	n	+	+	N	tachykardie
20	Diral et al. [37]	Ž	56	+		IgG kappa 9,8 g/l	+	+	20%	pleurální výpotek, retroperitoneální fibróza, teleangiektázie GIT
21	Lor et al. [38]	M	50	+	+	IgG kappa 9,1 g/l	+	+	N	N

E – erytrocytóza, I – intrapulmonální shunty, M-Ig – monoklonální imunoglobulin, N – nestanoveno či neuvedeno, P – perinefrická kolekce tekutiny, T – teleangiektázie

Tab. 6 – pokračování. Charakteristika 35 popisů případů TEMPI syndromu, které byly publikovány do března. Z těchto 35 případů se ve dvou případech jednalo o Waldenströmovu makroglobulinemii s počtem klonálních buněk nad 10 % a v 10 případech z 35 monoklonální gamapatie naplnila kritéria mnohočetného myelomu přítomností více než 10 % klonálních plazmocytů v kostní dřeni. Z tabulky je zřejmé, že většina případů TEMPI syndromu byla provázena gamapatií non-IgM, která nenaplnovala kritéria mnohočetného myelomu.

Základní charakteristika prvních 33 případů TEMPI syndromu

	Autor	Muž / žena	Věk	T	E	M-Ig	P	I	Dřeň	Další
22	Guo et al. [39]	Ž	70	+	+	IgG kappa 9 g/l	+	+	2%	hypertenze, perikardiální výpotek
23	Ruan et al. [40]	Ž	75	+	+	IgA lambda 12 g/l	+	+	< 10 %	N
24	Liu et al. [41]	M	47	+	+	IgG kappa 31 g/l	+	N	16%	hypertenze
25	Sun et al. [42]	Ž	52	+	+	IgG kappa 7,1 g/l	+	+	7%	ascites, pleurální výpotek, cyanóza
26		M	60	+	+	IgA kappa 7 g/l	+	+	3%	pleurální výpotek, ascites, pánevní výpotek
27		M	57	+	+	IgG kapa 9 g/l	+	+	2,50%	pleurální výpotek, ascites, retroperitoneální tekutina a pánevní výpotek
28	Strobl et al. [43]	M	66	+	+	IgG kappa 9,8 g/l	N	N	10%	kožní ulcerace, trombózy, polyneuropatie
29	Kubik et al. [44]	Ž	63	+	+	IgM lambda 12 g/l	+	+	15%	N
30	Asimakopoulou et al. [45]	Ž	67	+	+	IgM kappa 6 g/l	+	+	30%	N
30	Kalomeris et al. [46]	Ž	52	+	+	IgA kappa 19 g/l	+	+	> 10 %	zvýšený nejen EPO, ale i VEGF
31	Fotiou et al. [47]	M	73	+	+	IgG kappa N	+	+	N	renální selhání, souvislost s TEMPI nejasná
32	Undar et al. [48]	Ž	52	+	+	IgG lambda 14 g/l	+	+	> 10 %	léčba bortezomibem
32	Wu et al. [49]	M	64	+	+	N			< 10 %	retinální ischemie, makulární edém
33	Kawamura et al. [50]	M	66	+	+	IgG lambda 12 g/l	+	+	< 10 %	léčba pomalidomidem, dexametazonem a autologní transplantace
34	Sansen et al. [51]	M	50	+	+	IgA kappa 18 g/l	+		< 10 %	léčba daratumumabem, lenalidomidem, dexametazonem
35	Sykes et al. [52]	M	N	+	+	IgG lambda 18 g/l	+	+	> 10 %	léčba teklistamabem

E – erytrocytóza, EPO – erytropoetin, I – intrapulmonální shunty, M-Ig – monoklonální imunoglobulin, N – nestanoveneno či neuvedeno, P – perinefritická kolecká tekutiny, T – teleangiektazie, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

-A (s několika izoformami), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, placentárním růstovým faktorem (PIGF) a nedávno byl přidán VEGF endokrinních žláz (endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF)). S lymfangiogenezi je asociován VEGF-D, a to jak s fyzi-

logickou, tak s patologickou (např. lymfagioleiomyomatózou). V krvi zdravého člověka dominuje VEGF-A, ostatní izoformy jsou v daleko nižších koncentracích a jejich stanovení není rutinně dostupné, a proto zřejmě chybí více informací o roli VEGF u TEMPI syndromu [53,54].

Autoři jedné práce zjistili, že u pacienta s TEMPI syndromem došlo v klonálních plazmocyttech nejen k tvorbě monoklonálního imunoglobulinu, ale také ke zvýšené tvorbě cytokinu macrophage migration inhibitory factor (MIF). Dle této pracovní hypotézy může MIF

Tab. 7. Monoklonální gamapatie klinického významu, u nichž byla prokázána (anebo se předpokládá) asociace tvorby monoklonálního imunoglobulinu s tvorbou cytokinů. Aby se shodovala písmena akronymu s příznaky, ponecháme anglické termíny [12,22,60,61]. Vzácnost těchto nemocí ilustruje počet publikací v databázi PubMed od roku 2000 se srovnán s počtem publikací o mnohočetném myelomu.

Akronym jako název klinické jednotky ze skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu	Typické znaky, z nichž je vytvořen akronym	Známé faktory z etiopatogeneze	Počet publikací v databázi PubMed od roku 2000 do března 2025 odráží výskyt.
POEMS	Polyneuropathy, O rganomegaly, E ndocrinopathy, M onoclonal gammopathy, and S kin changes	VEGF, je uveden v kritériích POEMS syndromu	1 660
AESEOP	A denopathy and E xtensive S kin patch O verlying a P lasma cytoma	VEGF velmi suspektní	16
TEMPI syndrom	(Telangiectasias, E rythrocytosis and elevated erythropoietin level, M onoclonal gammopathy, P erinephric fluid collections, and Intrapulmonary shunting)	podezření na zvýšenou hladinu MIF	35 a námi popsany případ je 36
TAFRO syndrom (podskupina Castlemanovy nemoci, zde není gamapatie, ale anasarka podobná TEMPI syndromu)	T hrombocytopenia, A nasarca, F ever, R eticulin fibrosis, O rganomegaly	etiologie nejasná	281
syndrom Schnitzlerové	charakteristická je urtika, závažná reakce, kombinace osteosklerotických a osteolytických kostních změn	IL-1	407
mnohočetný myelom			43 483

IL-1 – interleukin 1, MIF – macrophage migration inhibitory factor, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

způsobovat všechny projevy TEMPI syndromu. Pátrání po etiopatogenezi této nemoci je zatím v začátcích [42,55,56].

Pavoučkovité teleangiektazie

Teleangiektazie jsou esenciálním projevem nemoci. Při prohlížení teleangiektazií dermatoskopem jsou zřetelné dilatované cévy. Histopatologické vyšetření těchto teleangiektazií nepřineslo nic atypického. Obvykle jsou lokalizovány na obličeji, hrudníku a proximálních částech horních končetin. V ojedinělých případech byly teleangiektazie popsány i jinde, na rukou, rtech, dolních končetinách, v orofaryngu, v tlustém střevě a v kostech. U jednoho z popsaných pacientů se rozvinulo gastrointestinální krvácení při progredujícím onemocnění a u dvou pacientů bylo popsáno sponátní intrakraniální krvácení [14,15,57].

TEMPI syndrom tedy může způsobit podobné komplikace jako hereditární hemoragická teleangiektazie [46,58,59].

Kožní změny provázejí vícero jednotek ze skupiny chorob řazených pod zastřešující název monoklonální gamapatie klinického významu [12,22,60,61] (tab. 7).

Erytrocytóza se zvýšenou hodnotou erytropoetinu

Ve všech případech byla přítomna erytrocytóza. U mnoha pacientů s TEMPI syndromem bylo zpočátku mylně usuzováno na primární polycytemii (v popsaných případech bez průkazu odpovídajících mutací) a tito nemocní byli léčeni opakovanými terapeutickými venepunkcemi, příp. jim byla podávána hydroxyurea. Opakované snižování počtu erytrocytů venepunkcemi způsobilo mikrocytózu a nedostatek železa [31].

V rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy byly prováděny testy afinity hemoglobinu ke kyslíku a také elektroforéza hemoglobinu, vždy s normálním výsledkem [15].

Ve všech popsaných případech TEMPI syndromu byly došetřovány mutace Janusovy kinázy a další mutace typické pro myeloproliferace, ale vždy s negativním výsledkem [15,24–52].

Kostní dřeň v popsaných případech nevykazovala žádné známky myeloproliferativních chorob, byla však přítomna erytroidní hyperplazie a byla prokázána klonální plazmocytóza [27–43].

V našem případě jsme při stanovení diagnózy zjistili velmi nízké hodnoty vitamínu B12, folátu a vitamínu D (tab. 2). Hodnota vitamínu B12 byla 90 pmol/l (fyziol. rozmezí je 145–569 pmol/l) a folátu 2,4 nmol/l (fyziol. rozmezí

8,8–60,8 nmol/l). V prostudovaných případech jsme informace o těchto hodnotách nenašli, takže nevíme, zda patří do běžného obrazu TEMPI syndromu. Nízká hladina vitamínu B12 je popisována u POEMS syndromu [12].

Zvýšená plazmatická hodnota erytropoetinu provázela všechny pacienty s tímto syndromem a s progresí nemoci měla tendenci ke zvyšování. Při úspěšné léčbě naopak hodnota erytropoetinu klesala, což jsme po zahájení léčby pozorovali také (tab. 2). Při obnově aktivity nemoci došlo nejdříve k vzestupu hodnoty erytropoetinu, následně monoklonálního imunoglobulinu a později se začaly objevovat nové teleangiektazie. Proto je hladina erytropoetinu považována za specifický marker aktivity TEMPI syndromu [32–50].

Zatím není jasné, zda zvýšení erytropoetinu předchází erytrocytóze. U více pacientů byla při prvním zjištění erytrocytózy ještě hladina erytropoetinu ve fyziologickém rozmezí a k jeho elevaci nad toto rozmezí došlo až později, v průběhu nemoci. To však nevylučuje pozvolný nárůst ještě ve fyziologickém rozmezí. Erytropoetin mimo jiné podporuje angiogenezi, což může přispět k tvorbě arteriovenózních spojek (A-V spojek) [62]. A naopak hypoxemie díky A-V spojkám může stimulovat tvorbu erytropoetinu [62].

Při pravé polycytemii měla převážná většina pacientů (87 % neboli 101 ze 116) hladinu erytropoetinu pod fyziologickým rozmezím. Takže nízká hladina erytropoetinu při absolutní erytrocytóze má 97 % specifitu a 97,8 % pozitivní prediktivní hodnoty pro stanovení diagnózy polycytemia vera [63]. V současnosti se ale diagnóza polycytemie opírá o průkaz JAK2 mutace a hodnotu hemoglobinu, respektive hematokritu [1,2,6,7].

Monoklonální gamapatie

Monoklonální gamapatie je klíčovým znakem této diagnózy. V doposud popsaných případech dominoval typ IgG kappa. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla ve většině případů nízká < 30 g/l. Hodnoty volných lehkých řetězců (free light chain – FLC) a poměr FLC byl obvykle v mezích normy či bez

větších odchylek od normy. Tomu odpovídá ve většině případů nízký počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni, a sice do 10 %.

Z tab. 6 je zřetelné, že z 35 případů TEMPI syndromu bylo 33 případů non-IgM gamapatie. U 22 pacientů se jednalo o monoklonální imunoglobulin typu kappa, u 8 pacientů typu lambda a u 5 pacientů jsme typ volného řetězce nenašli v popisu případu.

Těžký řetězec byl jen ve 2 případech typu IgM, u 8 případů typu IgA, u 21 případů typu IgG a ve 4 případech nebyl typ uveden.

Monoklonální imunoglobulin typu IgM byl zatím popsán jen u dvou případů TEMPI syndromu, v prvním to byl IgM lambda a ve druhém IgM kappa [44, 45]. Námi popsaný případ s monoklonálním imunoglobulinem IgM kappa je třetím doposud identifikovaným případem. Z 33 případů jen 10 naplnilo nálezen ve dřeni kritérium mnohočetného myelomu (počet plazmocytů ≥ 10 %) a 23 případů TEMPI syndromu mělo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 %, což odpovídalo monoklonální gamapatii klinického významu. Proto by u pacientů s nízkou koncentrací monoklonálního imunoglobulinu a nízkým procentuálním zastoupením plazmocytů v kostní dřeni mělo být vždy provedeno flow-cytometrické vyšetření kostní dreně, které má neskonale vyšší senzitivitu průkazu klonálních plazmocytů, příp. klonální lymfoplazmocytární populace v kostní dřeni [64].

Perinefrická kolekce tekutiny

Perinefrická kolekce tekutiny se popisuje jako pozdní příznak nemoci. Při dostatečném objemu způsobuje bolesti v bederní krajině a hypertenzi. Vzorky odebrané perinefrické tekutiny měly obdobné složení jako sérum (malé množství buněk a malé množství bílkovin, cholesterolu, triglyceridů a chylomikron) [14–16].

Všechny možné příčiny kumulace tekutiny v okolí ledvin se přehledně zobrazí při zadání hesla „perinephric fluid collection“ do databáze medicínské literatury Medline PubMed. Může se jednat o hematoma, lymfatickou tekutinu, serom, absces či urinom. Menší množ-

ství perinefrické tekutiny je nalézáno u pacientů se zánětlivým onemocněním ledvin, renální kolikou a ureterolitiazou, zvláště když tento stav vyústí v hydronefrózu. Ale i další onemocnění ledvin mohou vést ke vzniku nevelké perinefrické kolekce tekutiny. Z citovaných publikací vyplývá, že malé perinefrické kolekce tekutiny mohou souviset s chorobami ledvin, nejčastější jsou při hydronefróze [65–69].

Velké množství perinefrické tekutiny bylo popsáno u bilaterální renální lymfangiomatózy. Svoji velikostí a tvorbou sept se perinefrické kolekce tekutiny u lymfangiomatózy podobají kolekcím u TEMPI syndromu [70–72].

Před definicí TEMPI syndromu bylo popsáno několik případů s větším množstvím perinefrické tekutiny, ale bez vyšetření monoklonálního imunoglobulinu, takže zde můžeme jen spekulovat, že šlo o nediagnostikované případy TEMPI syndromu [66]. Souvislost kolekce perinefrické tekutiny s monoklonální gamapatií potvrdil Viglietti v roce 2012 [28]. V nedávno publikovaném případě byla perinefrická kolekce tekutiny popsána u osoby s POEMS syndromem [73].

Velké perinefrické kolekce tekutiny jako v tomto případě jsou velmi vzácné a provázejí buď TEMPI syndrom, nebo renální (perinefrickou) lymfangiomatózu (renal lymphangiomatosis) [70–72].

Intrapulmonální arteriovenózní spojky

Intrapulmonální spojky se vytvářejí až později v průběhu nemoci a mohou vést k hypoxemii. Za nejlepší metodu k jejich průkazu se považuje perfuzní scintigrafie plic ^{99m}Tc -makroagregáty albuminu. Tyto makroagregáty projdou ze žilního systému do velkého oběhu a zachytí se v kapilárách nejprokrvenějších orgánů [74].

V popsaném případě CT angiografie a scintigrafie makroagregáty albuminu tyto spojky neprokázala. Přítomnost A-V spojek prokázala kontrastní echokardiografie.

Rozvoj plicních zkratů je spojen s poklesem saturace krve kyslíkem a může končit závislostí na oxygenoterapii. Plicní zkraty jsou obvykle mikrosko-

Tab. 8. Kritéria TEMPI syndromu, které v roce 2020 zveřejnili Sykes et al. [78].**Velká kritéria a časná kritéria (obligátní)**

Teleangiektazie

Erytrocytóza a zvýšená plazmatická koncentrace erytropoetinu

Monoklonální gamapatie

Malá kritéria a pozdní kritéria (fakultativní)

Perinefritická kolekce tekutiny

Intrapulmonální arteriovenózní zkratky

Další znaky

žilní trombózy, serózní výpotky, komplikace z teleangiektazií mimo kůži

pické, takže při zobrazení plic metodou HRCT nejsou zachytitelné.

Další projevy

K dalším projevům patří cyanóza a žilní trombózy. V našem případě byla při stanovení diagnózy zjištěna velmi nízká koncentrace vitamínu B12, což je také popisováno u POEMS syndromu [12]. Taktéž přítomnost tekutiny v serózních dutinách je častým projevem, z 30 pacientů měla třetina výpotky v serózních dutinách, ale tento jev může provázet i POEMS syndrom [12]. U dvou pacientů byl popsán i otok hráze a genitálu neboli pánevní výpotek (pelvic effusion), což koresponduje s otokem hráze a genitálu jako u našeho nemocného. Jejich etiopatogeneze je zřejmě podobná a ústup výpotků po dosažení hematologické léčebné odpovědi potvrzuje příčinnou souvislost s monoklonální gamapatií u [75]. Všechny tyto změny, perinefritické kolekce tekutiny a tekutina v serózních dutinách, jsou dobře viditelné na celotělovém PET/CT zobrazení s radiofarmakem fluorodeoxyglukóza (FDG-PET/CT). Navíc akumulace FDG v kostní dřeni, lymfatických uzlinách, příp. jinde informuje o aktivitě monoklonální gamapatie [76].

Kožní ulcerace na dolních končetinách byly popsány u tří pacientů s překvapivě rychlým hojením po dosažení hematologické léčebné odpovědi, takže vzniklo podezření na etiopatogenetickou souvislost [43]. V uvedeném případě se však nepátralo po přítomnosti kryoglo-

bulinu v krvi pacienta, takže se mohlo jednat o TEMPI syndrom, jehož monoklonální imunoglobulin měl vlastnosti kryoglobulinu [77].

Stanovení diagnózy a diferenciální diagnóza

Na základě shodné charakteristiky ve všech popsanych případech David Sykes v roce 2020 navrhl diagnostická kritéria (tab. 8). Ta jsou rozdělena na velká a malá. Pro splnění diagnózy jsou obligátní velká kritéria, malá kritéria se uvádějí jako fakultativní, protože jsou naplňována až v průběhu nemoci. Kritéria by měla pomoci k časnějšímu stanovení diagnózy. Skutečnost, že nemoc zůstává dlouho nerozpoznána, ilustruje David Sykes mediánem intervalu od prvních symptomů do stanovení diagnózy, který v jeho analýze činil 10 let (od 2 do 41 let) [78]. Tedy o rok delším intervalem než v námi popsaném případě.

V diferenciální diagnóze nutno zmínit POEMS syndrom, který je znám podstatně delší dobu [12,73]. Kolik znaků mají TEMPI a POEMS syndrom společných, je vidět ze srovnání tab. 8 a 9.

Léčba TEMPI syndromu asociovaného s non-IgM gamapatií

Venepunkční a aferetickou léčbu erytrocytózy (polyglobulie) lze považovat za symptomatickou léčbu. Lze ji v případě nutnosti použít [79]. Hlavní modalitou léčby je však potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu, jehož tvorba je asociovaná se vznikem TEMPI syndromu.

V případě průkazu klonální plazmocelulární proliferace v kostní dřeni jak nemaligní (při monoklonální gamapatii klinického významu), tak maligní (při mnohočetném myelomu) se používají ty nejúčinnější dostupné léky, které mají potenciál dosáhnout kompletní remise této klonální proliferace. Jistě nejlepším je, když se podaří dosáhnout negativity zbytkové nemoci.

V jednotlivých popsanych případech byly použity léky ze skupiny inhibitorů proteazomu (bortezomib), léky ze skupiny IMiDs (lenalidomid a pomalidomid), antiCD38 monoklonální protilátka (daratumumab) a vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací [25,27,28,30,34,37,50,51,78,80]. Za samostatnou zmínku stojí, že v roce 2024 byla popsána úspěšná léčba relapsu preparátem teklistamab [52].

V případech, kdy se podařilo dosáhnout kompletní hematologické léčebné odpovědi, je popsáno, že došlo posléze i k ústupu všech typických příznaků. Jak moc se to týká i arteriovenózních spojek, nebylo specifikováno. Citované práce popisují, že po dosažení hematologické léčebné odpovědi se postupně zmenšovaly teleangiektazie.

U pacientů, jejichž nemoc relabovala po iniciační léčbě, se jevila sérová hladina erytropoetinu jako velmi citlivý ukazatel, jehož vzestup byl prokazatelný ještě před zvyšováním koncentrace monoklonálního imunoglobulinu. Teprve později recidivovaly teleangiektazie [78,80].

Léčba TEMPI syndromu asociovaného s IgM gamapatií

První případ TEMPI syndromu při monoklonální gamapatii typu IgM byl popsán v roce 2022. Jednalo se o ženu ve věku 63 let, koncentrace monoklonálního IgM v době stanovení diagnózy byla 12,8 g/l. V kostní dřeni byla 20% infiltrace odpovídající lymfoplazmocytnímu lymfomu a tomu odpovídala mutace *MYD88L265*, vyšetření mutace *CXCR4* nebylo provedeno. Léčba kombinací cyklofosfamid, bortezomib a dexametazon (CyBorD) dosáhla 1,5 roku trvající remise [44].

Popis druhého případu, pacientky věku 67 let, s gamapatií typu IgM asociovanou s TEMPI syndromem, byl zveřejněn v roce 2024. V kostní dřeni byla

Tab. 9. Kritéria POEMS syndromu dle publikace Dispenzieri [12]. Diagnóza POEMS syndromu je potvrzena, když jsou splněna obě obligatorní kritéria, jedno ze tří dalších hlavních kritérií a jedno ze šesti dalších malých kritérií. Existuje také POEMS varianta s Castlemanovou chorobou bez klonální plazmocelulární proliferace, kterou nutno zmiňovat odděleně. Vzhledem k vysoké četnosti diabetu mellitu a tyreopatií není možné brát přítomnost jejich izolované poruchy jako naplněné malé kritérium.

Obligatorní hlavní kritéria (musí být obě splněna)	1. polyneuropatie (typicky demyelinizační) 2. monoklonální plazmocelulární proliferace (většinou typu λ)
Fakultativní hlavní kritéria (splněno alespoň jedno z nich)	3. Castlemanova choroba 4. sklerotická kostní ložiska 5. zvýšená hladina VEGF, toto vyšetření není u nás ale dostupné
Malá kritéria (splněno alespoň jedno)	6. organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie, nebo lymfadenopatie) 7. zvýšený extravaskulární objem (edémy, pleurální výpotek nebo ascites) 8. endokrinopatie (nadledvinka, štítnice, hypofýza, gonadální, paratyreoidní, pankreatická) 9. kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomeruloidní hemangiomy, pletora, akrocyanóza, bílé nehty) 10. edém papily očního nervu. 11. trombocytóza/polycytemie
Další symptomy	úbytek hmotnosti, noční pocení, plicní hypertenze nebo restriktivní plicní změny, trombotická diatéza, průjmy, snížená koncentrace vitamínu B12

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

nalezena 30% infiltrace lymfoplazmocytárním lymfomem a tento nálezn byl potvrzen metodou flow cytometrie. S touto diagnózou korespondoval průkaz mutace *MYD88 L265P*, zatímco mutace *CXCR4* byla negativní. Pacientka byla léčena kombinací rituximabu, cyklofosfamid a dexametazonu s přidáním bortezomibu (D-RCD). Po šesti cyklech dosáhla velmi dobré parciální remise. Po nástupu hematologické léčebné odpovědi se dostavila i orgánová léčebná odpověď. Následovala pak udržovací léčba ve složení rituximab 1× za 8 týdnů a bortezomib ve 14denních intervalech a v průběhu této udržovací léčby dále klesala koncentrace monoklonálního IgM [45]. V literatuře je ještě jeden nejasný případ asociace Waldenströmovy makroglobulinemie a erytrocytózy, u níž nebyla potvrzena primární polycytemie molekulárně biologickým nálezem ani nálezem sekundární polycytemie [81].

V našem případě TEMPI syndromu provázejícího Waldenströmovu makroglobulinemii jsme pro léčbu zvolili kombinaci rituximabu, bendamustinu a dexametazonu, která je dnes považována za zlatý standard [82,83] a kterou používáme i při poškození depo-

zity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM [84].

Účinnou alternativou pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie je kombinace rituximabu s inhibitory proteazomu, s bortezomibem a v případě neuropatie s ixazomibem [85]. A zřejmě nejúčinnější kombinací pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie je dle našich zkušeností i přehledu literatury obinutuzumab v kombinaci s bendamustinem a dexametazonem [86].

Závěr

Základním poselstvím tohoto textu je doplnit schéma diferenciální diagnostiky sekundární erytrocytózy (polyglobulie) vyšetřením monoklonálního imunoglobulinu, a přispět tak k časnější diagnostice TEMPI syndromu.

Dalším poselstvím textu je upozornit na kontinuální nárůst klinických jednotek patřících do skupiny monoklonálních gamapatií klinického významu [18,19,22]. Jistě ještě nebyly popsány všechny.

Pracovní postup Davida Sykese, který vedl k rozpoznání TEMPI syndromu [14,15], může inspirovat lékaře k popsání dalších nových klinických jed-

notek. David Sykes popsal nezvyklou kombinaci příznaků při monoklonální gamapatii. V závěru svého článku požádal, aby jej kontaktovali lékaři či lékařky, kteří se s něčím podobným setkali. Tímto postupem do 2 let získal informace o šesti podobných případech, a to mu umožnilo definovat novou klinickou jednotku. Nesetkali jste se také s nějakými nezvyklými symptomy při monoklonální gamapatii, které by stálo za to popsat?

Publikace vznikla díky institucionální podpoře MZ ČR – RVO FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805 a díky podpoře pro NÚVR (EXCELES, LX22NPO5102) — financovaný Next Generation EU.

Literatura

1. Faber E. Základy hematologické diagnostiky. Praha: Grada Publishing 2024.
2. Ščudla V, Horák P, Karásek D. Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství. Olomouc: Univerzita Palackého 2021.
3. Kučerová J, Horváthová M, Pospíšilová D et al. Vrozené polycytemie. Trans Hematol Dnes 2009; 15(4): 216–222.
4. Indrák K. Diferenciální diagnostika a léčba polyglobulii. Hematol Transfuz 1992; 2(3): 12–21.
5. Podstavková N, Weinbergerová B, Palová M et al. Ph negativní myeloproliferativní neoplázie na českých hematologických centrech – analýza dat MIND. Trans Hematol Dnes 2021; 27(3): 242–253. doi: 10.48095/cctahd2021242.
6. Bělohávková P, Hluší A, Ráčil Z et al. Ph-negativní myeloproliferativní choroby (esenciální trombocytémie, pravá

polycytémie, primární myelofibróza). Léčebné postupy v hematologii 2020. Praha: ČLS JEP 2020: 153–172.

7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(9): 1465–1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
8. Song J, Sundar KM, Horvathova M et al. Increased blood reactive oxygen species and hepcidin in obstructive sleep apnea precludes expected erythrocytosis. *Am J Hematol* 2023; 98(8): 1265–1276. doi: 10.1002/ajh.2699.
9. Gašperšič J, Kristan A, Kunej T et al. Erythrocytosis: genes and pathways involved in disease development. *Blood Transfus* 2021; 19(6): 518–532. doi: 10.2450/2020.0197-20.
10. McMullin MF. Genetic background of congenital erythrocytosis. *Genes (Basel)* 2021; 12(8): 1151. doi: 10.3390/genes12081151.
11. Opichalová D, Ščudla V, Vomačka J et al. Multifokální osteosklerotický plazmocytom s polyneuropatií – POEMS syndrom. *Cesk Revmatol* 2001; 9(1): 31–34.
12. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(12): 1934–1950. doi: 10.1002/ajh.27081.
13. Chang H, Shih LY. Concurrence of multiple myeloma and idiopathic erythrocytosis. *Acta Clin Belg* 2009; 64(5): 434–435. doi: 10.1179/acb.2009.071.
14. Bazari H, Attar EC, Dahl DM et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2010. A 49-year-old man with erythrocytosis, perinephric fluid collections, and renal failure. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 463–475. doi: 10.1056/NEJMcpc1004086.
15. Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome – a novel multisystem disease. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 475–477. doi: 10.1056/NEJMc1106670.
16. Rosado FG, Oliveira JL, Sohani AR et al. Bone marrow findings of the newly described TEMPI syndrome: when erythrocytosis and plasma cell dyscrasia coexist. *Mod Pathol* 2015; 28(3): 367–372. doi: 10.1038/modpathol.2014.117.
17. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(1): 45–52. doi: 10.1111/jdv.13847.
18. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.
19. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018; 132(14): 1478–1485. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480.
20. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
21. Hájek R. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu: doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekcí České hematologické společnosti a Slovenskou myelomovou společností pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Trans Hematol Dnes* 2009; 15 (Suppl 2): 49–80.
22. Adam Z, Harvanová L, Pour L et al. Monoklonální gamapatie klinického významu a další nemoci. Praha: Grada 2023.
23. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
24. Schroyens W, O'Connell C, Sykes D. Complete and partial responses of the TEMPI syndrome to bortezomib. *N Engl J Med* 2012; 367(8): 778–780. doi: 10.1056/NEJMc1205806.
25. Mohammadi F, Wolverson M, Bastani B. A new case of TEMPI syndrome. *Clin Kidney J* 2012; 5(6): 556–558. doi: 10.1093/ckj/sfs139.
26. Jasim S, Mahmud G, Bastani B et al. Subcutaneous bortezomib for treatment of TEMPI syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14(6): e221–e223. doi: 10.1016/j.clml.2014.07.004.
27. Kwok M, Korde N, Landgren O. Bortezomib to treat the TEMPI syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1843–1845. doi: 10.1056/NEJMc1202649.
28. Viglietti D, Sverzut JM, Peraldi MN. Perirenal fluid collections and monoclonal gammopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 448–449. doi: 10.1093/ndt/gfr433.
29. Ryden A, Wei K, Rodriguez R et al. Too much blood: a case of the newly described TEMPI syndrome. *Chest* 2013; 144(4): 2. doi: 10.1378/chest.1701121.
30. Kenderian S, Rosado F, Sykes D et al. Long-term complete clinical and hematological responses of the TEMPI syndrome after autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2015; 29(12): 2414–2416. doi: 10.1038/leu.2015.298.
31. Belizaire R, Sykes D, Chen Y et al. Difficulties in hematopoietic progenitor cell collection from a patient with TEMPI syndrome and severe iatrogenic iron deficiency. *Transfusion* 2015; 55(9): 2142–2148. doi: 10.1111/trf.13125.
32. Pascart T, Herbaux C, Lemaire A et al. Coexistence of rheumatoid arthritis and TEMPI syndrome: new insight in microangiogenic-related diseases. *Joint Bone Spine* 2016; 83(5): 587–588. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.06.011.
33. Debbaneh M, Chong K. A case of atrophie blanche in a patient with TEMPI syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(3): AB5–AB. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.065.
34. Liang S, Yeh S. Relapsed multiple myeloma as TEMPI syndrome with good response to salvage lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2019; 98(10): 2447–2450. doi: 10.1007/s00277-019-03761-4.
35. Shizuku T, Matsui K, Yagi S et al. The first case of TEMPI syndrome in Japan. *Intern Med* 2020; 59(14): 1741–1744. doi: 10.2169/internalmedicine.3547-19.
36. Manek G, Gupta M, Thomas VM et al. Hunting for the shunting: a rare case of intrapulmonary shunting due to TEMPI syndrome causing hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: A7234. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A7234.
37. Diral E, Parma M, Renzo R et al. A fatal case of TEMPI syndrome, refractory to proteasome inhibitors and autologous stem cell transplantation. *Leuk Res* 2020; 97: 106441. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106441.
38. Lor M, Cheng M, Liang B et al. TEMPI syndrome with progressive telangiectasias associated with pulmonary deterioration. *JAMA Dermatol* 2020; 156(12): 1379–1380. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2668.
39. Guo H, Chen Y, Wu Y et al. Case 528: skin pruritus-polycythemia-M proteinemia. *Natl Med J China* 2020; 100(46): 3727–3730. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200409-01144.
40. Ruan Y, Zhao X, Pan M. Diffuse telangiectasia: a clue to the TEMPI syndrome. *JAAD Case Rep* 2021; 10: 99–101. doi: 10.1016/j.jidcr.2021.02.022.
41. Liu J, Li Z, Fan H et al. A case of TEMPI syndrome. *Natl Med J China* 2021; 101(13): 966–967. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200817-02405.
42. Sun C, Xu J, Zhang B et al. Whole-genome sequencing suggests a role of MIF in the pathophysiology of TEMPI syndrome. *Blood Adv* 2021; 5(12): 2563–2568. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003783.
43. Strobl J, Sinz C, Heil PM et al. Cutaneous ulceration as primary presentation of TEMPI syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35(12): e891–e894. doi: 10.1111/jdv.17539.
44. Kubik T, Minoo P. TEMPI syndrome associated with IgM monoclonal gammopathy. *Blood* 2022; 39(8): 1254. doi: 10.1182/blood.2021014393.
45. Asimakopoulou S, Malandrakis P, Kamiliou A et al. A rare case of TEMPI syndrome (telangiectasias, erythrocytosis, monoclonal gammopathy and ascites) associated with IgM monoclonal gammopathy. *Leuk Lymphoma* 2024; 65(6): 857–859. doi: 10.1080/10428194.2024.2323084.
46. Kalomeris TA, Grossman ME, Tepler J et al. TEMPI syndrome: a clinical, light-microscopic and phenotypic evaluation with review of the literature. *J Cutan Pathol* 2024; 51(4): 299–305. doi: 10.1111/cup.14572.
47. Fotiou D, Solia E, Theodorakakou F et al. TEMPI syndrome: difficult to diagnose, „easy“ to treat? *Ann Hematol* 2024; 103(9): 3787–3793. doi: 10.1007/s00277-024-05893-8.
48. Undar L, Atas U, Iltar U et al. Long-term complete clinical and hematological response with bortezomib: the report of a case with TEMPI syndrome and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22(9): 702–707. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.018.
49. Wu JH, Viruni N, Chun J et al. Ocular involvement in TEMPI syndrome. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2022; 26: 101534. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101534.
50. Kawamura S, Tamaki M, Nakamura Y et al. Successful treatment of the TEMPI syndrome with pomalidomide plus dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation. *Acta Haematol* 2022; 145(5): 553–559. doi: 10.1159/000525056.
51. Sansen PY, Montfort L, Nanquette A et al. Complete remission in a TEMPI syndrome treated with a daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone-based regimen: a case report. *Case Rep Oncol* 2024; 17(1): 175–179. doi: 10.1159/000535551.
52. Sykes DB, Schroyens W. Teclistamab as successful treatment of relapsed TEMPI syndrome. *N Engl J Med* 2024; 391(22): 2173–2175. doi: 10.1056/NEJMc2411016.
53. Melincovic CS, Boşca AB, Şuşman S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol* 2018; 59(2): 455–467.
54. Bokhari SMZ, Hamar P. Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): an angiogenesis bypass in malignant tumors. *Int J Mol Sci* 2023; 24(17): 13317. doi: 0.3390/ijms241713317.
55. Nunes Rosado FG, Lekovic D, Gagan J et al. Comprehensive next-generation sequencing testing in a patient with TEMPI syndrome. *Lab Med* 2023; 54(5): 546–549. doi: 10.1093/labmed/lmad003.
56. Zhao M, Liu J, Yu Q et al. IRF4-BLOC155: the first rearrangement gene identified in TEMPI syndrome. *Haematologica* 2024; 109(8): 2701–2705. doi: 10.3324/haematol.2023.284727.
57. Zhang X, Fang M. TEMPI syndrome: erythrocytosis in plasma cell dyscrasia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(11): 724–730. doi: 10.1016/j.clml.2018.07.284.
58. Kolařík L, Horáková D, Matoušková I. Deskriptivní epidemiologie vybraných hematologických onemocnění v České republice. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(1): 26–40. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz3.
59. Bradáčová M, Faber E, Minařík J et al. Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Rendu-Osler-Weber). *Trans Hematol Dnes* 2023; 29(3): 171–176. doi: 10.48095/cctahd2023prolekare.cz5.
60. Rongioletti F, Failla MC, Atzori L et al. Skin manifestations of POEMS and AESOP syndrome in the same patient revealing plasma cell dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2016; 43(12): 1167–1171. doi: 10.1111/cup.12798.
61. Dagrosa AT, Cowdrey MCE, LeBlanc RE et al. Adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma with unusual histologic findings in a patient with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes syndrome and Castleman disease. *J Cutan Pathol* 2019; 46(10): 784–789. doi: 10.1111/cup.13514.
62. Annessi T, Tamma R, Ruggieri S et al. Erythropoietin in tumor angiogenesis. *Exp Cell Res* 2019; 374(2): 266–273. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.12.013.

63. Mossuz P, Girodon F, Donnard M et al. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *Haematologica* 2004; 89(10): 1194–1198.
64. Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L et al. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. *Cytometry B Clin Cytom* 2016; 90(1): 26–30. doi: 10.1002/cyto.b.21249.
65. Tsao TF, Liang KW, Huang HH et al. Sonography of perinephric fluid collections: a pictorial essay. *J Clin Ultrasound* 2019; 47(3): 150–160. doi: 10.1002/jcu.22680.
66. Haddad MC, Medawar WA, Hawary MM et al. Perirenal fluid in renal parenchymal medical disease („floating kidney”): clinical significance and sonographic grading. *Clin Radiol* 2001; 56(12): 979–983. doi: 10.1053/crad.2001.0631.
67. Aliasgari M, Atabak S, Lashay A et al. Bilateral perirenal subcapsular fluid collection: a rare presentation of renal parenchymal disease. *Urol J* 2010; 7(1): 61–62.
68. Balci NC, Akun E, Erturk M et al. Renal-related perinephric fluid collections: MRI findings. *Magn Reson Imaging* 2005; 23(5): 679–684. doi: 10.1016/j.mri.2005.04.003.
69. Moretto S, Gradilone U, Costanzi Porrini G et al. Clinical significance of perinephric fluid collection in patients with renal colic and urolithiasis: a retrospective analysis. *J Clin Med* 2024; 13(20): 6118. doi: 10.3390/jcm13206118.
70. Hakeem A, Gojwari TA, Reyaz S et al. Computed tomography findings in bilateral perinephric lymphangiomas. *Urol Ann* 2010; 2(1): 26–28. doi: 10.4103/0974-7796.62922.
71. Abualrub AM, Malhes WM, Shehadeh MH et al. Bilateral renal lymphangiomas: a case report and literature review. *Cureus* 2024; 16(4): e58180. doi: 10.7759/cureus.58180.
72. Král Z, Krejčí J, Červinková I et al. Lymphangiomas – very rare disease of the lymphatic vessels. *Vnitr Lek* 2021; 67(E–4): 9–12.
73. Ma J, Chen Y, Qin X et al. POEMS syndrome: a rare cause of ascites and pelvic effusion. *Clin Case Rep* 2022; 10(11): e6603. doi: 10.1002/ccr3.6603.
74. Buncová M, Málek I. Pravolevý zkrat při perfuzní scintigrafii plic 99mTc-MAA. *Cesk Radiol* 2002; 56(5): 299–302.
75. Xu ZF, Ruan J, Chang L et al. Case report: TEMPI syndrome: report of three cases and treatment follow-up. *Front Oncol* 2022; 12: 949647. doi: 10.3389/fonc.2022.949647.
76. Pasquosoone H, Callaud A, Carsuzaa T et al. First use of 18F-FDG PET in TEMPI syndrome: can it be used for treatment assessment? A case report. *Front Nucl Med* 2023; 3: 1273967. doi: 10.3389/fnume.2023.1273967.
77. Adam Z, Zdražilová-Dubská L, Pour L et al. Kryoglobulinémie z úhlu pohledu jednotlivých medicínských odborností. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(4): 213–223. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz19.
78. Sykes DB, O’Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood* 2020; 135(15): 1199–1203. doi: 10.1182/blood.2019004216.
79. Bohoněk M, Hrabánek J, Kořánková M et al. Venepunkční a aferetická léčba polyglobulii. *Trans Hematol Dnes* 2013; 19(4): 216–222.
80. Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI syndrome after treatment with daratumumab. *N Engl J Med* 2018; 378(23): 2240–2242. doi: 10.1056/NEJMc1804415.
81. Verma SP, Singh B, Kushwaha R et al. Polycythaemia following treatment of lymphoplasmacytic lymphoma. *BMJ Case Rep* 2020; 13(10): e235687. doi: 10.1136/bcr-2020-235687.
82. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Waldenström’s macroglobulinemia – clinical symptoms and review of therapy yesterday, today and tomorrow. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 177–191. doi: 10.48095/ccko2023177.
83. Hájek R. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie: doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP a Kooperativní lymfomovou skupinou, lymfomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28 (Suppl 1): 42–74.
84. Flodr P, Adam Z, Navrátilová M et al., Poškození způsobená depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgM a lehkými řetězci u Waldenströmovy makroglobulinémie – popis případu a přehled literatury. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(2): 99–111. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz8.
85. Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Successful treatment of relapsed Waldenström’s macroglobulinemia with proteasome inhibitors (bortezomib and subsequently ixazomib) in combination with rituximab and dexamethasone. A case report and review of the of proteasome inhibitors in Waldenström’s macroglobulinemia. *Klin Onkol* 2024; 37(6): 451–462. doi: 10.48095/ccko2024451.
86. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. The treatment combination of obinutuzumab, bendamustine and dexamethasone achieved a deeper response than the previous line of treatment in five patients with Waldenström’s macroglobulinemia. *Klin Onkol* 2024; 37(6): 427–432. doi: 10.48095/ccko2024427.

Laparoscopic resection of retroperitoneal metastasis originating from sternal leiomyosarcoma – a case report

Laparoskopická resekce retroperitoneální metastázy pocházející ze sternálního leiomyosarkomu – kazuistika

Ioannidis O.¹, Kotidis E.¹, Anestiadou E.¹, Matzarakis I.², Skliris J. P.², Symeonidis S.¹, Bitsianis S.¹, Kerasidou O.¹, Kaprianou M.¹, Chatzianestiadou C.¹, Salta-Poupnara E.¹, Tserkezidis F.¹, Angelopoulos K.¹, Angelopoulos S.¹

¹ Fourth Department of Surgery, Medical School, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, General Hospital "George Papanikolaou", Thessaloniki, Greece

² Department of Pathology, General Hospital "George Papanikolaou", Thessaloniki, Greece

Summary

Background: Leiomyosarcomas are malignancies of smooth muscle differentiation that can metastasize early through hematogenous spread. Leiomyosarcoma of the sternum is extremely rare, with an incidence of < 0.7% among malignant bone tumors. **Case:** We report the case of a 66-year-old male with a retroperitoneal metastasis located in the right pararenal space, originating from a sternal leiomyosarcoma. Three years earlier, the patient had undergone partial excision of the sternum and costal cartilages, followed by thoracic wall osteosynthesis, for the primary tumor. Follow-up imaging with CT and PET-CT revealed a mass in the right perirenal space, situated between the upper pole of the right kidney and the right adrenal gland. In the absence of other metastatic lesions and following multidisciplinary oncology team discussion, the patient underwent laparoscopic en bloc metastasectomy and right adrenalectomy. **Results:** Histopathological examination confirmed the metastatic nature of the tumor with negative resection margins. Postoperatively, the patient experienced fever due to atelectasis, which resolved with intravenous antibiotics. He was discharged on the 6th postoperative day and remains free of recurrence at a two-year follow-up. **Conclusion:** Minimally invasive surgical techniques allow for oncological resection of retroperitoneal metastatic lesions with low perioperative morbidity and mortality. Resection of isolated lymph node metastases has been shown to improve overall survival and disease control.

Key words

retroperitoneal metastasis – lymph node metastasis – leiomyosarcoma – sternum – minimally invasive metastasectomy – adrenalectomy

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.



Elissavet Anestiadou, MD, MSc, PhD

Fourth Department of Surgery
Medical School, Faculty of Health Sciences

Aristotle University of Thessaloniki
General Hospital "George Papanikolaou"

57010 Thessaloniki, Greece
e-mail: elissavetxatz@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 3. 1. 2025

Přijato/Accepted: 28. 3. 2025

doi: 10.48095/ccko2025302

Souhrn

Východiska: Leiomyosarkomy jsou malignity hladkého svalstva, které mohou časně metastazovat hematogenním šířením. Leiomyosarkom sternu je extrémně vzácný, mezi maligními nádory kostí má incidenci $< 0,7\%$. **Případ:** Prezентujeme případ 66letého muže s retroperitoneální metastázou lokalizovanou v pravém pararenálním prostoru, pocházející z leiomyosarkomu sternu. Pacient před 3 lety podstoupil parciální resekci sternu a žebních chrupavek následnou osteosyntézou hrudní stěny kvůli primárnímu nádoru. V rámci dalšího sledování CT a PET-CT odhalily masu v pravém perirenálním prostoru, mezi horním pólem pravé ledviny a pravou nadledvinou. Při absenci dalších metastatických lézí a po rozhodnutí multidisciplinárního onkologického týmu byla provedena laparoskopická en bloc metastazektomie a pravostranná adrenalectomie. **Výsledky:** Histopatologické vyšetření potvrdilo metastatickou povahu nádoru s negativními resekcními okraji. Pooperačně se u pacienta objevila horečka způsobená atelektázou, která byla zvládnuta intravenózními antibiotiky. Z nemocnice byl propuštěn šestý pooperační den a po dvouletém sledování je bez recidivy. **Závěr:** Minimálně invazivní chirurgické techniky umožňují onkologickou resekci retroperitoneálních metastatických lézí s nízkou perioperační morbiditou a mortalitou. Bylo prokázáno, že resekce izolovaných metastáz do lymfatických uzlin zlepšuje celkové přežití a kontrolu onemocnění.

Klíčová slova

retroperitoneální metastáza – metastáza do lymfatických uzlin – leiomyosarkom – sternum – minimálně invazivní metastazektomie – adrenalectomie

Introduction

Primary leiomyosarcoma (LMS) of the bone was first described in 1965 by Evans and Sanerkin and is a rare and aggressive primary osseous sarcoma, representing less than $< 0.7\%$ of all primary malignant bone tumors [1,2]. It is a high-grade destructive osseous tumor with poor prognosis, depending on the stage at diagnosis, and may arise *de novo* or after previous radiation [3,4]. Primary leiomyosarcoma of the sternum is an extremely uncommon clinical entity,

with few references reported in the literature worldwide [5,6]. Surgical resection is highly due to a poor prognosis of 35% overall survival (OS) rate [6]. The following case report is about a 66-year old patient, presented with retroperitoneal metastasis secondary to primary leiomyosarcoma of the sternum excised two years before, and is described in accordance to the Case Report (CARE) guidelines [7]. Both the patient and his relatives were thoroughly informed and a written informed consent was ob-

tained for publication of the present case report and the accompanying images. Copies of the written consent are available for review by the Editor-in-Chief of this journal. The present study highlights the importance of awareness of primary bone leiomyosarcoma metastatic potential, as well as the role of minimally invasive surgery in achieving low morbidity and mortality rates after resection of isolated metastatic lesions.

Case report

We report a case of a 66-year-old male, diagnosed with primary leiomyosarcoma of the sternum three years before, without history of irradiation. Past medical history was free of comorbidities. Partial sternal resection along with resection of adjacent chest wall structures with negative fatty margins and reconstruction of thoracic wall with methylmethacrylate prosthesis was performed. No adjuvant therapy followed, after making shared decisions with the patient due to confirmation of negative margins in the final pathology report. The postoperative course was uneventful and without any symptoms, until a nodal metastatic lesion in the retroperitoneum was encountered at a three-year follow-up. Particularly, follow-up computed tomography revealed a solitary metastatic lesion in the right pararenal space, between the upper pole of the right kidney and the right adrenal gland, measuring $4.1 \times 3.3 \times 3.5$ cm (Fig. 1). The

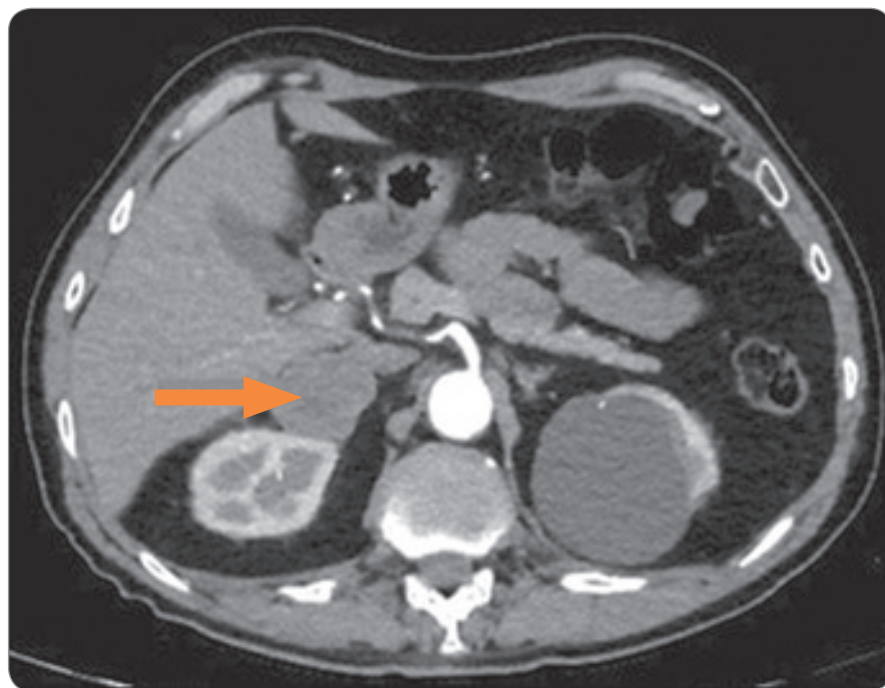


Fig. 1. Enhanced computed tomography revealing a metastatic lesion (arrow) in close proximity to the right adrenal gland and kidney.

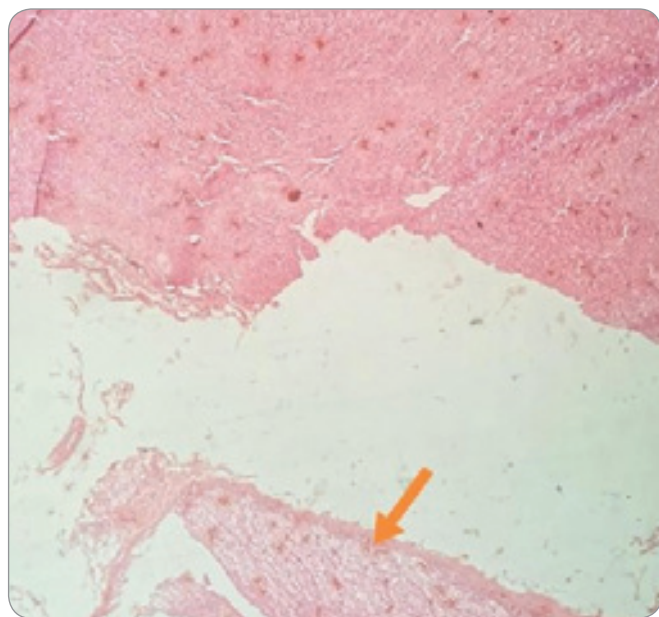


Fig. 2. Tumor spindle cells arranged in fascicles on the upper part of the image. Adjacent normal adrenal gland (arrow). Hematoxylin and eosin staining, 4x.

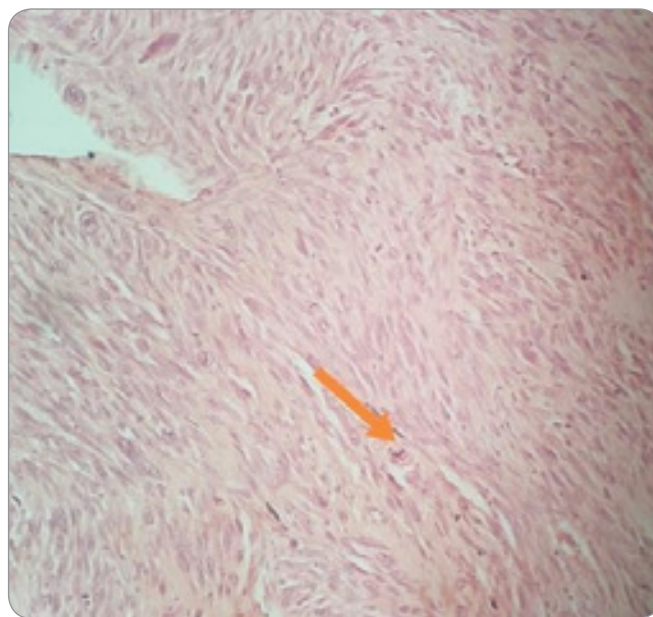


Fig. 3. Higher power of neoplastic cells, exhibiting marked polymorphism and mitotic activity (arrow). Hematoxylin and eosin staining, 20x.

lesion was in close proximity to the right renal vein and seemed to be infiltrating the right adrenal gland. PET-CT also confirmed the aforementioned finding, revealing a hypermetabolic lesion in the right pararenal space, with no signs of recurrence in the chest wall. The rest of laboratory data, including serum levels of alkaline phosphatase, calcium, phosphate, and tumor markers, were normal. Core needle biopsy was also performed and the histopathological examination was indicative of a metastatic mesenchymal malignant neoplasm compatible with leiomyosarcoma. Based on long disease-free interval, absence of other metastatic lesions and good physical and biological status of the patient, the oncology group approved the surgical management. The patient underwent en block laparoscopic surgical excision of the retroperitoneal metastatic lesion, combined with right adrenalectomy due to the assumed infiltration of part of the adrenal gland. Under general anesthesia, the patient was placed in a full lateral left decubitus position. Transperitoneal approach for was chosen and four ports were used. Severe adhesions were noted around the right adrenal central vein. This area was dissected by sharp dissection and the metastatic nodal mass was

completely resected macroscopically en block with the right adrenal gland. The operative time was 135 minutes, and blood loss was minimal. Immediately after surgery, the patient returned to the ward and remained stable. On the 2nd postoperative day, he developed fever up to 38.3 °C, which was attributed to atelectasis, based on chest X-rays and after pulmonary consultation, intravenous antibiotic coverage with piperacillin/tazobactam and intensive respiratory physiotherapy began. The patient was discharged on 7th postoperative day.

The mass was sent for histological examination. The mass was solid and whitish and measured 5.7 × 4.5 × 4 cm. The histology report confirmed the preoperative diagnosis of retroperitoneal metastasis originating from the primary sternal leiomyosarcoma, as well as the negative resection margins (Fig. 2), describing a mesenchymal malignant tumor with neoplastic cells exhibiting marked pleomorphism and increased mitotic activity (Fig. 3). During immunohistochemical evaluation, tumor cells stained positive for caldesmon and desmin (Fig. 4, 5). No adjuvant therapy was administered. At a two-year follow-up, the patient remains free of symptoms and recurrence, according to the findings of

physical examination, whole body CT, and PET-CT.

Discussion

Primary LMS of the bones represents an uncommon malignant intraosseous neoplasm, characterized by spindle cells with smooth muscle differentiation, without matrix production [8]. It represents less than 0.7% of all malignant bone tumors and, thus, knowledge of biology and clinical behavior is limited [9]. Main locations affected include the long bones, particularly distal femur and proximal tibia, in 70% of cases, followed by the craniofacial bones in about 20% of the cases [4]. Sternum primary leiomyosarcoma is extremely rarely reported in the literature. Aoki et al. described a case of primary postirradiation LMS of the sternum in a patient who had received irradiation due to mediastinal seminoma 11 years ago. The management plan included preoperative chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and IFOVADEC (ifomide, vindesine, doxorubicin, and dacarbazine), as well as resection of the upper one-third of the sternum, the medial one-third of the bilateral clavicles, and the anterior part of the first, second, and third ribs. The authors mention that the patient re-

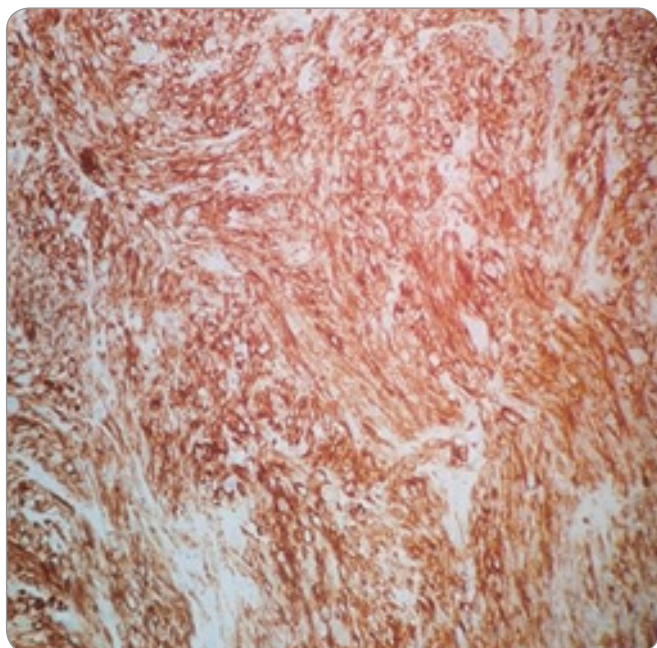


Fig. 4. During immunohistochemical evaluation, tumor cells stained positive for smooth muscle marker caldesmon (20×).

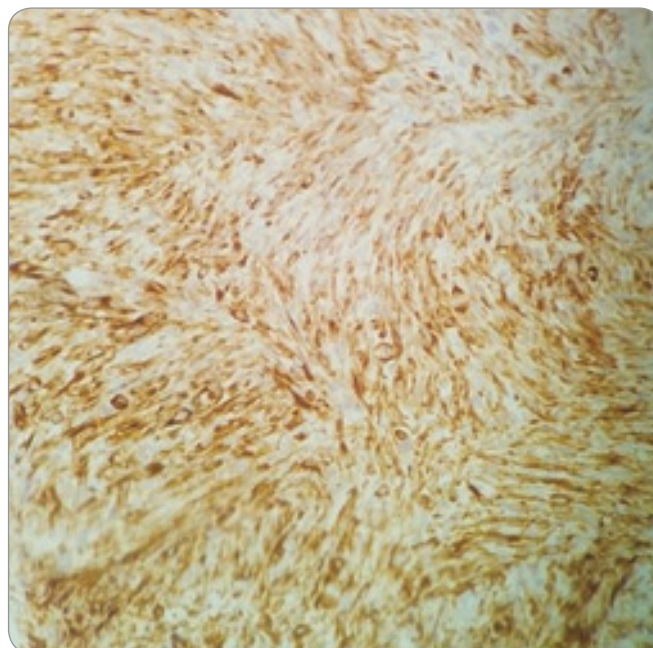


Fig. 5. Positivity for desmin is also evident among sarcomatous cells (20×).

mained recurrence-free during a three-year follow-up [5]. A case of chest wall leiomyosarcoma affecting the left 7th, 8th, and 9th ribs was also described by Nagai and colleagues, which was managed with chest wall resection and reconstruction with polypropylene mesh. The patient underwent a total of three liver metastasectomies, three lung metastasectomies, and proton-beam radiotherapy for sacral metastasis, and was still of recurrence 14 years after chest surgery [10].

Leiomyosarcomas, however, are more common in uterus, gastrointestinal tract, and retroperitoneum, presenting as abdominal masses [11]. Particularly, the retroperitoneum is a common site of origin of leiomyosarcomas, constituting 12–69% of cases [12]. Therefore, clinical examination and a thorough investigation are important to distinguish a primary tumor from a metastatic one [5]. In our case, this was achieved by core needle biopsy.

Primary bone leiomyosarcoma should be managed by multidisciplinary teams in specialized reference centers [2]. Surgical excision with negative margins remains the cornerstone of management [2]. Adjuvant therapy with chemoradiation is recommended in case of

positive specimen margins [6]. However, leiomyosarcoma of the bone is accompanied by metastasis in 50% of patients within 33 months, especially in those patients treated by surgical resection only, as in the case presented [5].

Few data are available regarding optimal management of metastatic leiomyosarcoma of the bone [5]. A case series by Rekhi et al. showed that metastatic potential in these tumors is high, independent of tumor stage [13]. In addition, metastatic disease is more likely to present within the first year after the appearance of the primary tumor, with the lungs being the most common site of metastasis, while metastases to the liver, adrenal glands, kidneys, and lymph nodes have also been reported, but with a lower rate [2]. Chemotherapy is often used in combination with personalized management and is also the main option for palliative treatment [5]. Recine et al. highlight the poor outcome of surgical resection of metastatic leiomyosarcoma of the bone, while some other authors propose that complete surgical resection of the tumor offers longer overall survival rates [2]. According to Katsuhiko et al., metastasectomy for patients with advanced soft tissue sarcomas should be performed only if potential advantages

outweigh disadvantages [14]. Palliative cryoablation has also been proposed for advanced unresectable malignancies causing compression effects [15]. So, no commonly accepted guidelines have been established about the management of metastatic leiomyosarcoma of the bone due to poor prognosis and limited cases reported.

Conclusion

Primary leiomyosarcoma of the bone is a scarce but aggressive clinical entity, with few reports of cases originating from the sternum. More clinical trials are necessary in order to improve the knowledge of the disease's biology and metastatic potential, as well as to enrich our armamentarium with targeted therapeutic agents. There is no consensus and established guidelines regarding the role of surgery and adjuvant therapy in metastatic disease. However, minimally invasive surgery seems to offer the opportunity for excision of retroperitoneal metastatic lesion with minimal morbidity and mortality rates.

Statements

All authors undersigned certify that they do not have any financial or personal relationships that might bias the content of this work.

All authors undersigned certify that they have the written consent of the identifiable person in order to present the case in this scientific paper.

References

1. Evans DM, Sanerkin NG. Primary leiomyosarcoma of bone. *J Pathol Bacteriol* 1965; 90(1): 348–350. doi: 10.1002/path.1700900145.
2. Recine F, Bongiovanni A, Casadei R et al. Primary leiomyosarcoma of the bone: a case report and a review of the literature. *Medicine* 2017; 96(45): e8545. doi: 10.1097/MD.00000000000008545.
3. Brewer P, Sumathi V, Grimer RJ et al. Primary leiomyosarcoma of bone: analysis of prognosis. *Sarcoma* 2012; 2012: 636849. doi: 10.1155/2012/636849.
4. Wang GY, Lucas DR. Primary leiomyosarcoma of bone review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(11): 1331–1337. doi: 10.5858/arpa.2019-0375-RA.
5. Aoki T, Ozeki Y, Watanabe M et al. Development of primary leiomyosarcoma of the sternum postirradiation: report of a case. *Surg Today* 1998; 28(12): 1326–1328. doi: 10.1007/BF02482828.
6. Rossi M, DiSilvio F, Sahagun J et al. Primary sternal leiomyosarcoma. *Ann Thorac Surg Short Rep* 2024; 3(1): 219–221. doi: 10.1016/j.atsr.2024.07.006.
7. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Med Case Rep* 2013; 7: 223. doi: 10.1186/1752-1947-7-223.
8. Schajowicz F. Tumors and tumorlike lesions of bone: pathology, radiology and treatment. 2nd ed. Springer-Naute 2012.
9. Jin X, Chen AL, Liu W. Case report a rare case report of primary leiomyosarcoma of distal femur bone in a patient with multiple myeloma and review of literature. *N Am J Med Sci* 2020; 14(1): 24–27. doi: 10.7156/najms.2020.1301024.
10. Nagai S, Imanishi N, Miura K et al. The case of a long-term survivor of chest wall leiomyosarcoma who underwent chest wall resection followed by repeated metastasectomies. *J Japan Assoc Chest Surg* 2017; 31(6): 747–752.
11. Cho DH, Lee JH, Oh BC. Unusual presentation of retroperitoneal leiomyosarcoma mimicking an adnexal tumor with highly elevated serum CA-19-9. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57(1): 77–81. doi: 10.5468/ogs.2014.57.1.77.
12. Marko J, Wolfman DJ. Retroperitoneal leiomyosarcoma. *Radiographics* 2018; 38(5): 1403–1420. doi: 10.1148/rq.2018180006.
13. Rekhi B, Kaur A, Puri A et al. Primary leiomyosarcoma of bone – a clinicopathologic study of 8 uncommon cases with immunohistochemical analysis and clinical outcomes. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15(3): 147–156. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2010.11.006.
14. Hayashi K, Hiraoka K, Akiyama T et al. Benefit of surgical resection of distant metastasis in soft tissue sarcoma: a systematic review. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(7): 1088–1093. doi: 10.1093/jjco/hyab049.
15. Dimopoulos MP, Giannikas N, Kitrou PM et al. Palliative cryoablation of leiomyosarcoma of the sternum compressing the heart. *J Vasc Interv Radiol* 2024; 35(6): 944–945. doi: 10.1016/j.jvir.2024.01.021.

Komentář ke klinické studii CheckMate 9ER

Commentary on the CheckMate 9ER clinical trial

Richter I.^{1–3}, Bartoš J.¹, Dvořák J.²

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

² Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

³ Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec

doi: 10.48095/ccko2025307

Úvod

Incidence karcinomu ledviny (renal cell carcinoma – RCC) v ČR patří celosvětově mezi nejvyšší [1]. Přibližně 70 % zhoubných nádorů ledvin představuje světlobuněčný karcinom. Toto onemocnění je většinou asociováno s akumulací hypoxií indukovaného faktoru (HIF). Důsledkem je produkce vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) s následnou stimulací angiogeneze [2]. Metastatický renální karcinom (mRCC) představuje 20 % nově diagnostikovaných onemocnění, u dalších 30 % pacientů se vyvine metastatické postižení z původně lokalizovaného onemocnění. V léčbě mRCC lze individuálně zvážit i metody lokální terapie, nicméně dominantní postavení má systémová terapie, která v poslední době prochází významným rozvojem. Největšího významu dosáhla cílená léčba a imunoterapie [3–9]. Cílená terapie představuje většinou podání tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) proti receptorům VEGF (VEGFR). Imunoterapie (IO) je založena na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce spočívající v inhibici receptoru programované buněčné smrti (programmed cell death protein 1 – PD1) a jeho ligandu (PD-L1) nebo inhibici receptoru pro cytotoxický T-lymphocytový antigen 4 (CTLA4).

Problémem výběru optimálního léčebného postupu je skutečnost, že zatím nemáme k dispozici jasně definované prediktivní biomarkery. K dispozici jsou prognostické modely založené na klinických nálezech a laboratorních hodnotách. Před zahájením systémové léčby je nutné nemocné stratifikovat do

jednotlivých prognostických skupin, aktuálně nejvíce využívanou je klasifikace International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [10].

V posledních letech standardní monoterapii TKI postupně nahrazují kombinované režimy (IO + IO, IO + TKI). Účinek kombinací může souviset se synergistickým efektem, případně i s efektem nezávislým na jednotlivých léčích [11]. Pro léčbu TKI je charakteristický rychlejší nástup účinku, který je ale častokrát časově omezený. Výhodou IO může být naopak zajištění dlouhodobého efektu léčby. Optimálně lze tedy při kombinaci IO + TKI dosáhnout výše uvedených cílů. Kombinace IO + TKI je ale zatížená taky vyšší incidencí toxicity. Racionální je proto kombinovat IO s TKI, které mají co nejnižší off-target efekt.

Mezi nejvíce potentní TKI patří kabozantinib, perorální TKI, který inhibuje nejenom VEGFR, ale i receptory dalších kináz jako MET, AXL, RET, KIT a FLT3 [12, 13]. Preklinické práce prokázaly, že rezistence proti inhibitorům VEGFR je spojena u karcinomu ledviny se zvýšením exprese genů MET a AXL. Toto je následně asociováno s agresivnějším průběhem onemocnění a zhoršením prognózy pacientů [14]. Kabozantinib jednoznačně prokázal účinnost v monoterapii mRCC, jednak v první linii u pacientů ve střední/špatné prognostické skupině, jednak ve druhé linii po předchozím selhání jiného TKI [8,15]. Vzhledem k účinnosti v rámci monoterapie se taky naskytla otázka, zda by byl přínos i v kombinaci s IO. Právě tuto možnost hodnotila klinická studie CheckMate

9ER. Letos na ASCO GU v únoru byly prezentovány výsledky třetí analýzy při mediánu sledování 67,6 měsíce.

Studie CheckMate 9ER

Randomizovaná prospektivní klinická studie III. fáze hodnotila 651 pacientů se světlobuněčným mRCC v první linii. Randomizace byla v poměru 1 : 1, experimentálním ramenem byla kombinace nivolumab (240 mg i.v. inf. à 2 týdny) + kabozantinib (40 mg tbl denně), v kontrolním ramenu byli pacienti léčeni sunitinibem (50 mg tbl, režim 4/2). Stratifikačními parametry byly kategorizace rizika dle IMDC (dobrá vs. střední/špatná), exprese PD-L1 (hodnocena na nádorových buňkách) a geografický region. Primárním cílem studie bylo zhodnocení přežití bez známek progresu (progression free survival – PFS), sekundárními cíli bylo stanovení celkového přežití (overall survival – OS), dosažení léčebné odpovědi (objective response rate – ORR) a tolerance. Charakteristika pacientů je uvedena v tab. 1. Studie prokázala významné prodloužení mediánu PFS v případě kombinace nivolumab/kabozantinib ve srovnání se sunitinibem (16,4 vs. 8,3 měsíce; HR 0,58, 95% CI 0,49–0,70). Podobně bylo významně prodlouženo i OS ve prospěch kombinace (46,5 vs. 35,5 měsíce; HR 0,79; 95% CI 0,65–0,96). Kombinace také významně prokázala vyšší ORR (55,7 vs. 27,4 %), z toho 13,9 % bylo kompletních. Jenom 6,5 % pacientů na této kombinaci primárně progredovalo. Největší přínos kombinace ve srovnání se sunitinibem byl pozorován u pacientů

Tab. 1. Charakteristika pacientů v klinické studii CheckMate 9ER.

	Nivolumab/ kabozantinib	Sunitinib
věk		
medián (rozmezí), roky	62 (29–90)	61 (28–86)
region (%)		
Evropa, USA, Kanada	49	49
zbytek světa	51	51
IMDC skupina (%)		
dobrá	23	22
střední	58	57
špatná	19	21
kostní metastázy (%)	24	22
přítomnost sarkomatoidní složky (%)	11	13
předchozí nefrektomie (%)	69	71
exprese PD-L1 nad 1 % TC (%)	26	25

IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium, PD-L1 – ligand receptoru programované buněčné smrti, TC – nádorové buňky

Tab. 2. Nežádoucí účinky ve studii CheckMate 9ER.

Toxicita	Nivolumab/kabozantinib		Sunitinib	
	Celkem (%)	Grade 3–4 (%)	Celkem (%)	Grade 3–4 (%)
celková toxicita	98	68	93	55
průjem	60	7	46	5
hand-foot syndrom	39	8	42	8
hypertenze	34	13	35	13
únava	28	3	32	5
hypotyreóza	37	1	31	1
stomatitida	18	2	24	3
anemie	12	1	21	4
elevace ALT	28	6	8	1
kožní vyrážka	21	2	7	0

ALT – alaninaminotransferáza

ním postižením. Redukce z důvodu toxicity byla u kabozantinibu reportována v 62 %, redukce sunitinibu u 55 % pacientů. Celkem 11 % pacientů muselo léčbu kabozantinibem ukončit pro toxicitu, podobné procento ukončilo léčbu i v případě sunitinibu. Léčba nivolumabem byla ukončena u 10 % nemocných. Ukončení obou složek kombinace bylo popsáno u 7 % pacientů. Přehled toxicity je uveden v tab. 2.

Komentář ke studii

Výše zmíněná analýza navazovala na předchozí publikované výsledky [16,17]. I aktuální finální analýza potvrdila v kontextu předchozích výsledků jednoznačně významný přínos kombinace nivolumab/kabozantinib ve srovnání se sunitinibem na prodloužení PFS a OS, podobně i na vyšší procento ORR. Ve srovnání s jinými významnými studiemi (CLEAR, Keynote-426), které podobně hodnotily kombinaci IO + TKI ve srovnání se sunitinibem, má studie CheckMate 9ER delší medián sledování. S prodloužováním doby sledování je pozorováno nepatrné přibližování křivek ramen OS kombinace IO + TKI ve srovnání se sunitinibem (vyjádřeno vzestupem hodnoty HR). Významný vliv na prodloužení OS u kombinace nivolumab/kabozantinib přetrvává i při delším mediánu sledování. Rozdíl v mediánech přežití představuje 11 měsíců, HR činí 0,79. U pacientů ve střední/špatné prognostické skupině je rozdíl v účinnosti ve srovnání s kontrolním ramenem ještě významnější. Právě tato skupina pacientů bude patrně největším kandidátem pro podání kombinace nivolumab/kabozantinib. V ČR lze u pacientů v této prognostické skupině indikovat kombinaci pembrolizumab/lenvatinib na podkladě výsledků studie CLEAR [18]. Tato studie měla odlišnou charakteristiku nemocných. Ve studii CheckMate 9ER byli méně zastoupeni pacienti s dobrou prognózou (23 vs. 31 %), a naopak více zastoupeni pacienti se špatnou prognózou (19 vs. 9 %), méně pacientů podstoupilo nefrektomii (69 vs. 74 %) a poněkud více pacientů mělo ≥ dva metastaticky postižené orgány (80 vs. 72 %), bylo více jaterních (23 vs. 17 %) i plicních (74 vs. 70 %) metastáz. Nevýhodou kombinace pem-

ve střední/špatné prognostické skupině, jak v hodnocení PFS (21,4 vs. 12,8 měsíce; HR 0,67; 95% CI 0,46–0,97), tak i při stanovení OS (43,9 vs. 29,2 měsíce; HR 0,74; 95% CI 0,60–0,92), podobně i při stanovení ORR (52,6 vs. 23 %). U dobré prognostické skupiny byl prokázán příznivý vliv kombinace na prodloužení

PFS, celkové přežití významně prodlouženo nebylo. V analýze PFS podle lokalizace metastatického postižení byl popsán největší benefit nivolumabu/kabozantinibu nad sunitinibem u skupiny pacientů s kostním procesem (HR 0,43; 95% CI 0,30–0,64), významný vliv byl ale prokázán i u pacientů s jaterním či plic-

brolizumab/lenvatinib je absence dat při delším sledování. Nabízí se proto otázka, zda příznivý vliv na OS bude nadále přetrvávat, i vzhledem k překřížení křivek OS mezi kontrolním a experimentálním ramenem (rozdíl v mediánech OS byl téměř totožný, dokonce o 0,6 měsíce delší pro sunitinib). Nutno ale připomenout, že stanovení OS nebylo primárním cílem studie. Dalším rozdílem je dávkování kabozantinibu a lenvatinibu. Ve studii CheckMate 9ER je úvodní dávka kabozantinibu racionálně snížena na 40 mg, ve studii CLEAR není dávka lenvatinibu 20 mg při zahájení léčby redukována. Toto může být zatíženo vyšší toxicitou, čehož důkazem je i vyšší procento ukončení (25,6 vs. 11 %) či redukce (68,8 vs. 62 %) dávky. Výhodou vyšší vstupní dávky lenvatinibu může být vliv na dosažení ORR, zvláště u symptomatických pacientů s rozsáhlým postižením.

Kromě kombinace IO + TKI máme v léčbě pacientů s mRCC vestřední/špatné prognostické skupině i možnost kombinace ipilimumab/nivolumab. Data klinické studie CheckMate 214 jsou již značně zralá s mediánem sledování 8 let [19]. Vliv této kombinace na OS byl jednoznačně opakovaně prokázán. Na rozdíl od kombinace IO + TKI pro kombinaci IO + IO byla pozorována méně významná změna v hodnotách HR v průběhu sledování, což odpovídá i klinické zkušenosti dlouhotrvajících dosažených remisí onemocnění. Problematickou skutečností kombinace ipilimumab/nivolumab je, že přibližně 20 % pacientů primárně progreduje. Zdá se proto, že skupina nemocných s rychlým průběhem onemocnění, bez předchozí nefrektomie, se symptomatickým onemocněním či metastatickým postižením jater nebo skeletu bude spíše profito-

vat z kombinace IO + TKI. Výhodou kombinace IO + IO je nižší výskyt toxicity stupně 3–4 ve srovnání s daty kombinací IO + TKI. Zde ale můžeme dávky TKI redukovat, a tedy zachovat kombinaci, kdežto v případě IO + IO redukce dávky možná není.

Závěrem lze jednoznačně poukázat na přínos kombinace nivolumab/kabozantinib u pacientů s mRCC. Studie CheckMate 9ER prokázala přínos této kombinace na ukazatelích přežití a dosažení a trvání klinické odpovědi i při mediánu sledování nad 5 let. Výhodou kombinace je i přijatelná toxicita související s úvodní dávkou kabozantinibu 40 mg. Zvláště u pacientů s větším rozsahem onemocnění, bez provedení nefrektomie, symptomatickým onemocněním, viscerálním postižením či kostním metastatickým procesem bude kombinace nivolumab/kabozantinib představovat primárně zvažovanou léčebnou možnost.

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. Kaelin WG. The von Hippel-Lindau tumour suppressors protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 865–873. doi: 10.1038/nrc2502.
3. Richter J, Dvořák J. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Klin Onkol* 2018; 31(2): 110–116. doi: 10.14735/amko2018110.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2): 115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369(8): 722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
6. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma.

N Engl J Med 2019; 380(12): 1116–1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.

8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1814–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016.

9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.

10. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5794–5799. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809.

11. Plana D, Palmer AC, Sorger PK. Independent drug action in combination therapy: implications for precision oncology. *Cancer Discov* 2022; 12(3): 606–624. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0212.

12. Yakes FM, Chen J, Tan J et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2011; 10(12): 2298–2308. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.

13. Tannir NM, Schwab G, Grunwald V. Cabozantinib: an active novel multikinase inhibitor in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(2): 14. doi: 10.1007/s11912-017-0566-9.

14. Zhou L, Liu XD, Sun M et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 2016; 35(21): 2687–2697. doi: 10.1038/onc.2015.343.

15. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 591–597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398.

16. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 829–841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982.

17. Motzer RJ, Powles T, Burotto M et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(7): 888–898. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00290-X.

18. Motzer R, Alekseev B, Rha SY et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(14): 1289–1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.

19. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024; 35(11): 1026–1038. doi: 10.1016/j.annonc.2024.07.727.

Metastatický karcinom pankreatu – nový směr k lepší péči v první linii?

Karcinom pankreatu se vyvíjí dlouhou dobu skrytě a asymptomaticky. Onemocnění proto bývá ve většině případů diagnostikováno až v pokročilých stadiích. Prognóza pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu (mPDAC) zůstává mimořádně nepříznivá, a to navzdory pokrokům v systémové léčbě. Pozornost se aktuálně soustředí na to, jak léčbu mPDAC zahájit s co nejvyšším možným účinkem, a zvýšit tak šanci pacientů na prospěch z terapií druhé linie a linií vyšších.

Toto téma rezonovalo celým sympoziem pořádaným s podporou společnosti Servier v rámci programu červencového kongresu ESMO GI. Předsedající prof. Thomas Seufferlein, PhD, z Universitätsklinikum Ulm, Německo, úvodem připomněl poměrně neradostná epidemiologická data. V Evropě bylo v roce 2020 diagnostikováno 140 116 nových případů karcinomu pankreatu a 132 134 pacientů na toto onemocnění v daném roce zemřelo. Věkově standardizovaná incidence onemocnění činila 7,8/100 000 a mortalita 7,2/100 000. V příštích letech a desetiletích se v Evropě i celosvětově očekává další kontinuální nárůst incidence a mortality, a to jak u mužů, tak u žen.

Jak dále uvedl prof. Seufferlein, karcinom pankreatu má ze všech onkologických onemocnění nejnižší míru úspěšnosti klinických studií. Během posledních 10 let jich selhalo 20, uspěly jen tři – jedna s olaparibem v udržovací léčbě a dvě s pegylovaným liposomálním irinotekanem v první linii (studie NAPOLI-3) a v druhé a dalších liniích léčby (studie NAPOLI-1). „Pegylovaný liposomální irinotekan tedy u mPDAC jako dosud jediný lék disponuje důkazy o své účinnosti v první i druhé a vyšších terapeutických liniích,“ zdůraznil prof. Seufferlein.

Proč byl irinotekan „zabalen“ do lipozomu

Připomeňme, že jedním z klíčových faktorů vzniku rezistence karcinomu slinivky břišní vůči léčbě, vč. klasického irinotekanu, je jeho specifické nádorové mikroprostředí s výraznou desmoplazií, které přispívá k hypoxii, imunosupresi a omezené penetraci cytotoxických látek do nádoru. Pegylovaný liposomální irinotekan (Nal-IRI) byl cíleně navržen

tak, aby tyto bariéry dokázal lépe překonat. Oproti irinotekanu má lepší farmakokinetiku, prodloužený biologický poločas a vyšší schopnost akumulace v nádorové tkáni. Enkapsulace v pegylovaném lipozomu chrání účinnou látku, umožňuje její selektivní distribuci do nádorového stromatu a snižuje systémovou toxicitu. Nal-IRI tak přináší potenciál ke zlepšení terapeutické účinnosti u pacientů s mPDAC prostřednictvím lepší penetrace a retence v nádorovém mikroprostředí.

Výsledky Nal-IRI z klinické studie NAPOLI-3 zohlednila 9. dubna letošního roku i Evropská společnost klinické onkologie (ESMO) v expresní aktualizaci svých doporučení pro léčbu metastatického karcinomu pankreatu v první linii (obr. 1). Podle aktuálního znění jsou pro pacienty s pokročilým onemocněním, kteří jsou v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0–1), bez jaterních abnormalit (hladina bilirubinu < 1,5násobek horní hranice normálu) a bez závažných komorbidit, doporučeny jako prvoliniové chemoterapeutické režimy trojkombinace:

- FOLFIRINOX (irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou) s úrovní důkazů a silou doporučení IA a s hodnotou skóre klinického přínosu ESMO-MCBS 5 (oproti gemcitabinu) nebo
- NALIRIFOX (pegylovaný liposomální irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou) s úrovní důkazů a silou doporučení IA a s hodnotou ESMO-MCBS 2 (oproti gemcitabinu s nab-paklitaxelem).

U těchto pacientů lze také použít gemcitabin s nab-paklitaxelem (IB, ESMO-MCBS 3 oproti gemcitabinu).

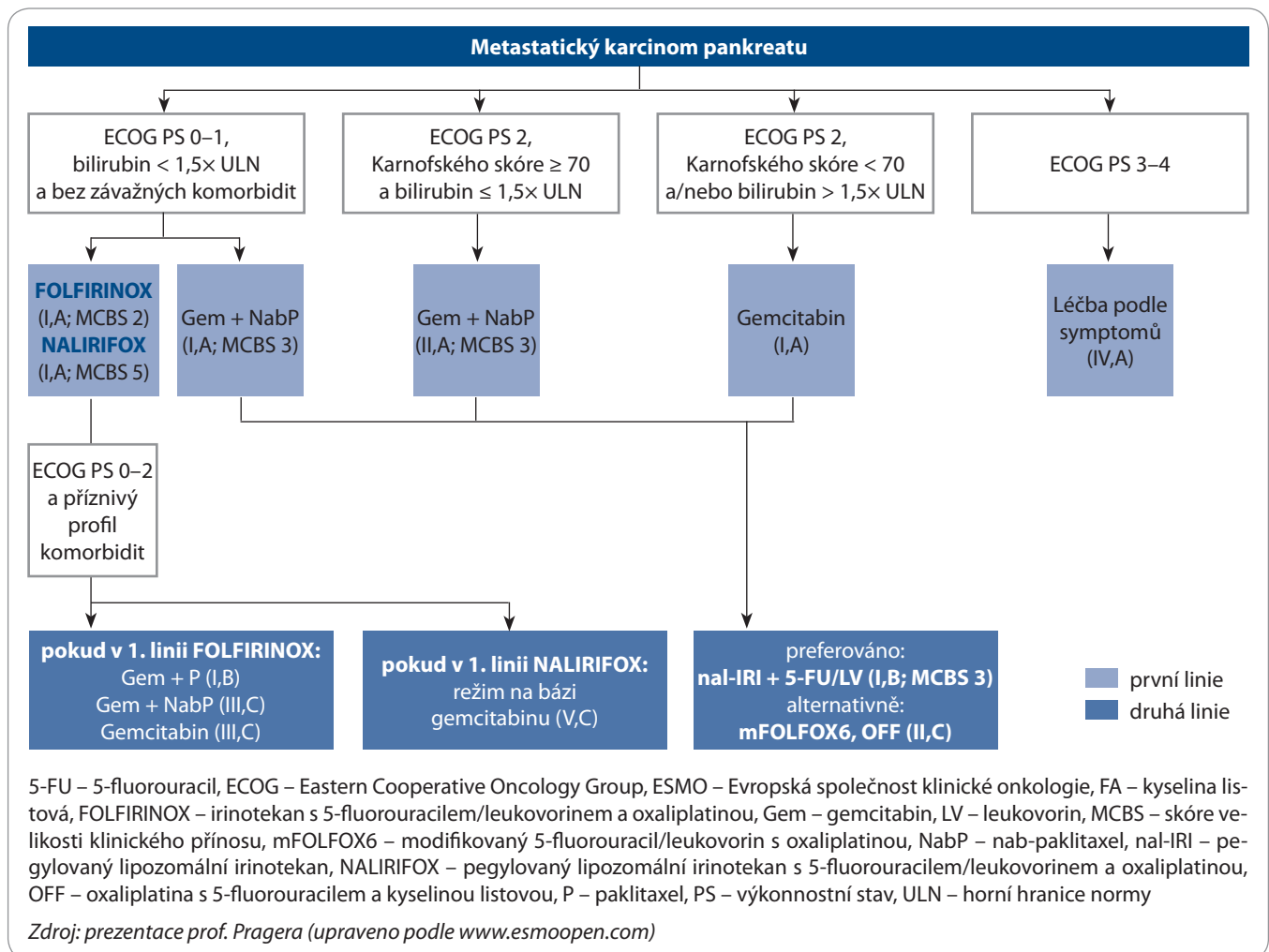
S doporučením IA figuruje NALIRIFOX i v amerických doporučeních National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pro management a léčbu mPDAC v první linii a na stejné pozici figuruje i v Modré knize České onkologické společnosti ČLS JEP.

Kontroverze první linie léčby mPDAC

Další část sympozia byla koncipována jako duel mezi dvěma pohledy na aktuální možnosti prvoliniové léčby metastatického karcinomu pankreatu. V roli obhájkyň dlouhodobě užívaného režimu FOLFIRINOX se představila Dr. Cindy Neuzilletová, PhD, z Institut Curie, Paříž, Francie. Advokátem režimu NALIRIFOX byl prof. Gerald Prager z Universitätsklinik für Innere Medizin I, Vídeň, Rakousko. Jejich názorový souboj řídil a usměrňoval předsedající prof. Seufferlein.

Dr. Neuzilletová se nejprve vrátila před již zmíněnou aktualizací guidelines ESMO z letošního dubna, kdy první linii léčby pacientů s mPDAC v dobrém výkonnostním stavu a bez jaterních abnormalit ovládal FOLFIRINOX, a to od zveřejnění výsledků studie PRODIGE 4 v r. 2011. V ní FOLFIRINOX oproti gemcitabinu prodloužil medián celkového přežití (OS) na 11,1 vs. 6,8 měsíce a snížil relativní riziko úmrtí o 43 % (poměr rizik HR 0,57). Z dnešního pohledu má tato studie své limity, ale o tom více v dalším průběhu duelu.

Na základě výsledků studie MPACT se v roce 2013 k možnostem léčby první linie u pacientů v o něco horším výkonnostním stavu připojil dublet gemcitabinu s nab-paklitaxelem (Gem + NabP) s dosaženým mediánem OS 8,5 měsíce oproti 6,5 měsíce s gemcitabinem samotným (HR 0,72).



Obr. 1. Doporučení ESMO pro management metastatického karcinomu pankreatu (po expresní aktualizaci z 9. dubna 2025).

„FOLFIRINOX je tedy pro nás něco jako starý známý přítel, na kterého jsme zvyklí. Víme, co od něj očekávat, a umíme jej s jistotou používat,“ konstatovala Dr. Neuzilletová. A protože její rolí v duelu bylo přinášet argumenty ve prospěch režimu FOLFIRINOX, uvedla výsledky metaanalýzy účinnosti chemoterapeutických režimů v první linii léčby mPDAC (Nichetti et al., JAMA Netw Open 2024). Analyzováno bylo celkem 2 581 pacientů užívajících v klinických studiích Gem + NabP, FOLFIRINOX nebo NALIRIFOX. Doba přežití bez progresu onemocnění (PFS) činila 5,7 měsíce pro Gem + NabP, 7,3 měsíce pro FOLFIRINOX a 7,4 měsíce pro NALIRIFOX. Celkové přežití pak ve stejném pořadí dosahovalo 10,4, resp. 11,7, resp. 11,1 měsíce.

„Oba triplety tedy byly vždy účinnější než Gem + NabP, ale mezi nimi navzájem

byly výsledky prakticky stejné. A kdyby se hodnotila i finanční toxicita, ve prospěch režimu FOLFIRINOX oproti NALIRIFOX by při srovnatelné účinnosti svědčila jeho nižší cena,“ uzavřela Dr. Neuzilletová.

OPRAVDU JSOU OBA TRIPLETY VE SVÉ ÚČINNOSTI STEJNÉ?

„Tak jednoduché to není,“ nesouhlasil se svou „soupečkou“ prof. Prager. Připomněl, že v tom, co bylo řečeno o první linii léčby, chybí přímé srovnání režimu FOLFIRINOX nebo modifikovaného režimu mFOLFIRINOX s kombinací Gem + NabP. Taková data nebyla dlouho k dispozici, až loni byly publikovány výsledky randomizované klinické studie fáze II PASS-01 (Knox et al., J Clin Oncol. 2024).

„Pravděpodobně byste řekli, že mFOLFIRINOX musel být v přímém souboji s Gem + NabP určitě lepší, ale vyšlo to nako-

nec úplně jinak,“ konstatoval prof. Prager. V mediánu PFS byl patrný jasný trend k nižší účinnosti režimu mFOLFIRINOX (4 měsíce) oproti Gem + NabP (5,5 měsíce), HR 1,39. „To zároveň znamená, že Gem + NabP je pravděpodobně mnohem lepší, než jsme si až dosud mysleli,“ dodal prof. Prager.

Uvedl i výsledky analýzy dat od téměř 300 pacientů z rakouského registru (Riedl et al., Eur J Cancer 2021), z nichž vyplývá, že Gem + NabP se svou účinností v první linii paliativní léčby mPDAC v klinické praxi triplet FOLFIRINOX vyrovná.

Vyšší účinnost Gem + NabP v přímém srovnání s trojkombinací mFOLFIRINOX potvrdila i japonská studie GENERATE (Ohba et al., Annals of Oncology 2023), ačkoli to její autoři původně vlastně neměli v úmyslu. Cílem totiž bylo potvrdit předpokládanou lepší účinnost v Japon-

Gemcitabin (PFS = 5 652, OS = 6 917 pacientů)	0,67 (0,59–0,77)	0,66 (0,56–0,78)	0,56 (0,45–0,70)	0,40 (0,25–0,65)	0,46 (0,32–0,66)
0,62 (0,54–0,72)	Gem + NabP (PFS = 2 553, OS = 2 578 pacientů)	0,98 (0,83–1,16)	0,83 (0,70–0,98)	0,60 (0,38–0,94)	0,68 (0,48–0,95)
0,55 (0,47–0,65)	0,88 (0,75–1,04)	FOLFIRINOX (PFS a OS = 954 pacientů)	0,85 (0,66–1,08)	0,61 (0,38–0,99)	0,69 (0,47–1,01)
0,43 (0,34–0,54)	0,69 (0,58–0,83)	0,78 (0,61–1,00)	NALIRIFOX (PFS a OS = 383 pacientů)	0,72 (0,45–1,16)	0,82 (0,56–1,20)
0,35 (0,22–0,55)	0,56 (0,36–0,87)	0,63 (0,39–1,02)	0,81 (0,50–1,30)	PAXG (PFS a OS = 42 pacientů)	1,14 (0,65–2,00)
0,32 (0,22–0,47)	0,52 (0,36–0,74)	0,59 (0,40–0,87)	0,75 (0,51–1,12)	0,93 (0,52–1,64)	Gem + NabP střídavě s FOLFOX (PFS a OS = 78 pacientů)

OS
 PFS
 komparátor
 číselné hodnoty = HR (95% CI)

CI – interval spolehlivosti, FOLFOX – 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin; FOLFIRINOX – irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou, HR – poměr rizik, NabP – nab-paklitaxel, NALIRIFOX – pegylovaný liposomální irinotekan s 5-fluorouracilem/leukovorinem a oxaliplatinou, OS – celkové přežití, PAXG – nab-paklitaxel, gemcitabin ± kapecitabin/oxaliplatin, PFS – přežití bez progresse

Zdroj: prezentace prof. Pragera (upraveno podle Mastrantoni et al., Lancet Oncology 2024)

Obr. 2. Srovnání chemoterapeutických režimů 1. linie u inoperabilního lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu pankreatu. Systematický přehled a Bayesova síťová metaanalýza.

sku hojně užívaného režimu S-IROX, přičemž mFOLFIRINOX i Gem + NabP byly podávány v kontrolních ramenech. „Ale Gem + NabP si opět vedl numericky nejlépe s mediánem OS 17,1 měsíce, což je o měsíc déle, než činí obecně průměrná doba přežití mPDAC, oproti 14 měsícům s režimem FOLFIRINOX a 13,6 měsíce s režimem S-IROX. Vítězem ve studii GENERATE se tedy stává dublet Gem + NabP, nikoli trojkombinace FOLFIRINOX,“ oznámil ve stylu předávání filmových Oscarů prof. Prager.

Zato NALIRIFOX (na rozdíl od režimu FOLFIRINOX) podstoupil přímý souboj s Gem + NabP již ve své registrační studii pro první linii léčby mPDAC NAPOLI-3 (Wainberg et al., Lancet 2023). „A v tomto případě máme vítěze jasně, protože s režimem NALIRIFOX dosáhl medián OS 11,1 měsíce oproti 9,2 měsíce s Gem + NabP, HR 0,83, a medián PFS 7,4 vs. 5,6 měsíce, HR 0,69,“ konstatoval prof. Prager. NALIRIFOX se tak stal zá-

roveň prvním lékem, který v první linii u mPDAC prodloužil OS ve srovnání se standardní léčbou Gem + NabP, nikoli se samotným kontrolním gemcitabinem.

V této souvislosti je dobré vrátit se ještě jednou ke studii PRODIGE 4 s režimem FOLFIRINOX. Z dnešního pohledu byla poměrně malá (171 pacientů z jedné země, konkrétně z Francie) a zařazení účastníků bylo limitováno horní věkovou hranicí 75 let. Naproti tomu do NAPOLI-3 bylo zařazeno 770 pacientů z celého světa a bez omezení věkem. NALIRIFOX se navíc od (m)FOLFIRINOX odlišuje nejen užitím pegylovaného liposomálního irinotekanu oproti konvenčnímu irinotekanu, ale také nižší dávkou oxaliplatiny (60 mg/m² ve studii NAPOLI-3 vs. 85 mg/m² ve studii PRODIGE 4). I v tom spočívá vysvětlení vynikající účinnosti s příznivějším bezpečnostním profilem režimu NALIRIFOX ve srovnání s (m)FOLFIRINOX.

V této souvislosti prof. Prager uvedl, že na konci loňského roku vyšel mi-

mořadně zajímavý systematický přehled a síťová analýza (Mastrantoni et al., Lancet Oncology 2024) shrnující všechny studijní výsledky gemcitabinu, Gem + NabP a režimů FOLFIRINOX i NALIRIFOX (obr. 2). V tomto nepřímém srovnání vychází NALIRIFOX v ukazateli OS lépe oproti gemcitabinu (HR 0,56), Gem + NabP (HR 0,83) i režimu FOLFIRINOX (HR 0,85, v tomto případě numericky, bez statistické významnosti). V ovlivnění PFS byly výsledky ještě lepší – HR 0,43 oproti gemcitabinu, HR 0,69 oproti Gem + NabP a HR 0,78 (bez statistické významnosti) oproti režimu FOLFIRINOX.

„To podle mne jasně dokazuje, že v tripletu NALIRIFOX máme pro pacienty s mPDAC k dispozici nový, lepší léčebný režim první linie,“ dodal prof. Prager a pokračoval: „Ostatně dá se to demonstrovat i na nepřímém srovnání s výsledky režimu mFOLFIRINOX, který dosud nebyl moc studován, v podmínkách klinické

praxe. Z různých publikovaných analýz vycházejí mediány OS dosažené při jeho reálném praktickém použití mezi 9 až 12 měsíci. To mne osobně tedy příliš nepřesvědčuje, zejména pokud se podíváte také na míru dosažení celkových léčebných odpovědí 20–30 %, zatímco NALIRIFOX v NAPOLI-3 měl 42 %. Uznávám, že vycházet z podobných porovnání je ošemetné, ale právě proto jsou pro nás data z reálné klinické praxe nesmírně cenná, protože pokrývají mnohem heterogennější skupinu nemocných oproti silně selektované populaci v klinických studiích,” uvedl prof. Prager.

PROFILY TOXICITY OBOU TRIPLETŮ SE OD SEBE VÝRAZNĚ LIŠÍ

Jak si stojí FOLFIRINOX a NALIRIFOX, pokud jde o spektrum nežádoucích účinků? Touto otázkou vrátil prof. Seufferlein pomyslný míč opět k Dr. Neuzilletové hrající v dresu FOLFIRINOX. Ta konstatovala, že možná nižší účinnost tohoto tripletového režimu ve studiích šla na vrub i jeho nežádoucím účinkům závislým na dávce. „Víme ale, že podpůrnou léčbou např. faktory stimulující kolonie granulocytů můžeme snížit riziko febrilní neutropenie, a také máme možnost upravit dávkování, aniž bychom tím ohrozili účinnost léčby z hlediska PFS i OS,” zdůraznila Dr. Neuzilletová. K tomu jsou k dispozici důkazy mj. z analýzy (Jung et al., *Ther Adv Med Oncol* 2023), do které bylo zahrnuto 37 studií s více než 2 000 pacienty užívanými mFOLFIRINOX ve 12 různých dávkovacích schématech – bylo jich tolik proto, že tato trojkombinace nedisponuje jednotným protokolem snižování dávky. Výsledkem bylo potvrzení podobné účinnosti, ale nižší toxicity režimu mFOLFIRINOX oproti FOLFIRINOX v plné dávce.

Také retrospektivní observační studie z klinické praxe v pěti evropských zemích (Taleb et al., *ESMO Open* 2020) přinesla srovnatelné výsledky účinnosti (medián OS 16 měsíců pro mFOLFIRINOX vs. 15 měsíců pro FOLFIRINOX).

„Naše křivka učení je dostatečně dlouhá na to, abychom věděli, jak s režimem FOLFIRINOX v praxi zacházet a jak se vypořádat s toxicitou. Redukce dávky je něco, co už jsme si osvojili, aniž bychom tím ohro-

žili výsledky pacientovy léčby,” vyjádřila své přesvědčení Dr. Neuzilletová.

Prof. Prager hájící barvy NALIRIFOX ovšem oponoval tím, že důležité je něco jiného, totiž odlišný profil toxicity této nově schválené trojkombinace. „NALIRIFOX z tohoto úhlu pohledu prostě není jen další alternativou k režimu FOLFIRINOX,” zdůraznil. I když se jedná o trojkombinaci chemoterapie, je podle dat ze studie NAPOLI-3 dokonce méně hematotoxická než dublet Gem + NabP.

Také riziko dalších nežádoucích účinků stupně ≥ 3 , zejména neuropatie, bylo ve srovnání s Gem + NabP nižší. Více bylo naopak případů průjmu, nevolnosti a zvracení.

Jak připomněl prof. Prager, existuje i poolovaná analýza bezpečnostních výsledků režimů NALIRIFOX, FOLFIRINOX a Gem + NabP z klinických studií fáze III (Nichett et al., *J Clin Oncol* 2023), která favorizuje NALIRIFOX z hlediska nejnižšího rizika výskytu nežádoucích účinků stupně ≥ 3 , pokud jde o neutropenii, febrilní neutropenii, trombocytopenii a periferní neuropatii. Pouze závažných průměrů bylo významně více (20 % v NAPOLI-3).

O bezpečnosti léčby však často více než randomizované studie vypovídá klinická praxe – prof. Prager proto odkázal na data z rakouského registru prezentovaná během letošního kongresu ESMO GI Friedrichem et al. (Abstrakt 271P). Mezi nežádoucími účinky stupně ≥ 3 souvisejícími s léčbou režimem NALIRIFOX figurují sestupně hypokalemie (14 %), neutropenie (7 %), únava (4 %) a anemie (2 %). „V porovnání s NAPOLI-3 je zajímavých jen 7 % závažných průměrů. Myslím, že to je přijatelné množství, které umíme zvládnout,” uvedl prof. Prager a dodal, že v rakouském registru při léčbě režimem NALIRIFOX se dosud nevyskytla ani jedna závažná periferní neuropatie.

KVALITA, NA KTERÉ ZÁLEŽÍ

„Studie NAPOLI-3 se také zabývala kvalitou života pacientů léčených režimem NALIRIFOX, nebo Gem + NabP,” navázal dalším tématem opět prof. Prager s tím, že se podle jeho názoru jedná o velmi důležitý cílový parametr. „Protože pokud léčíte lépe, také kvalita života vašeho pacienta je lepší a prodloužíte mu dobu do definitiv-

ního zhoršení jeho celkového stavu,” zdůraznil – a i v tomto případě je podle něj možno označit za vítěze NALIRIFOX.

Ve studii NAPOLI-3 byla kvalita života hodnocena samotnými pacienty pomocí standardizovaného dotazníku EORTC QLQ-C30 (Melisi et al., *ESMO* 2023, Poster 1619P). Medián doby do definitivního zhoršení skóre celkového zdravotního stavu (GHS) byl 15,7 měsíce pro NALIRIFOX vs. 12,2 měsíce pro Gem + NabP, HR 0,74 (trend bez statistické významnosti, nicméně, jak zdůraznil prof. Prager, prodloužení kvalitního života o tři měsíce má pro pacienty s mPDAC velkou hodnotu). Po 6 měsících došlo k definitivnímu zhoršení skóre GHS u 26,4 % pacientů ve skupině s režimem NALIRIFOX a u 31,7 % pacientů ve skupině s Gem+NabP.

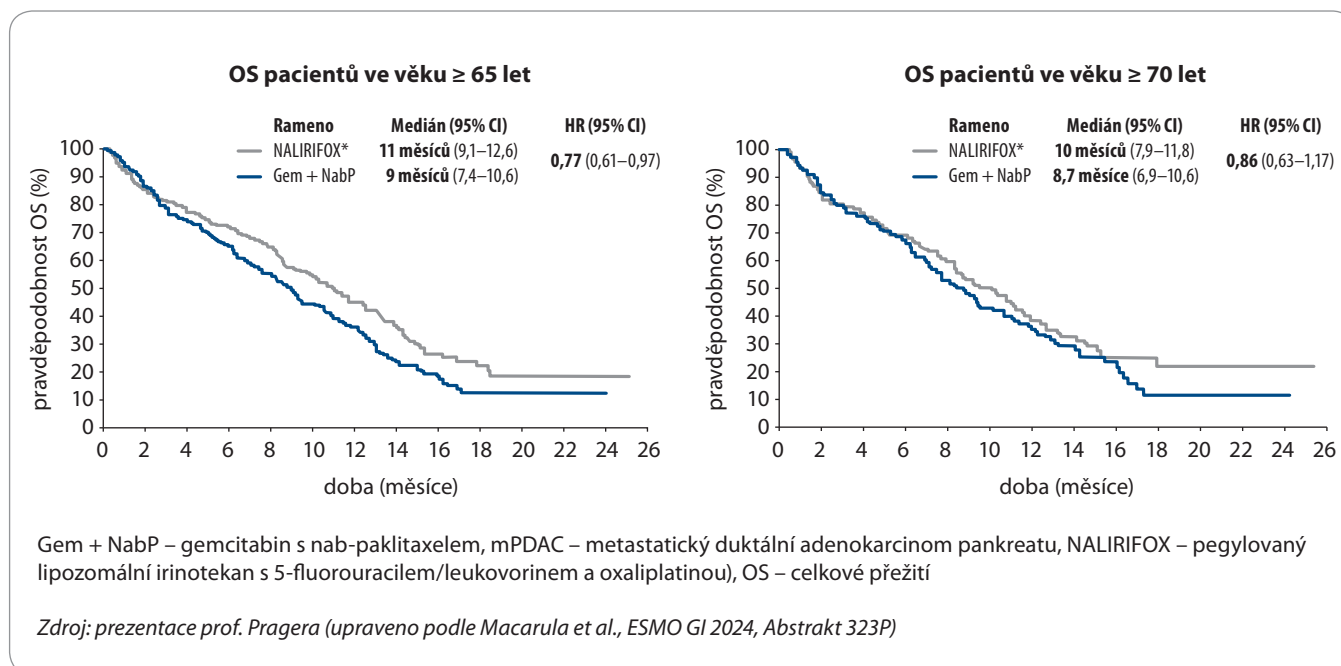
Dr. Neuzilletová navázala tím, že v souvislosti s režimem FOLFIRINOX byly studovány výsledky následné udržovací redukované léčby, a to i s ohledem na kvalitu života. Studie fáze III PRODIGE 35-PANOPTIMOX (Dahan et al., *J Clin Oncol* 2021) hodnotila strategii „stop-and-go”, tedy přerušování podávání oxaliplatin plus udržovací léčbu leukovorinem a 5-fluorouracilem (LV5FU2) po indukční chemoterapii režimem FOLFIRINOX u pacientů s mPDAC, s cílem omezit neurotoxicitu a prodloužit dobu bez progresu.

Pacienti byli randomizováni do tří ramen – buď k 6měsíční léčbě FOLFIRINOX, nebo ke 4 měsícům režimu FOLFIRINOX a poté udržovací léčbě leukovorinem s fluorouracilem (LV5FU), nebo k sekvenčnímu podávání gemcitabinu a FOLFIRI po 2 měsících.

Udržovací léčba LV5FU2 po 4 měsících indukčního režimu FOLFIRINOX negativně neovlivnila OS v porovnání 6měsíční plnou léčbou OS (10,1 vs. 11,2 měsíce) a s ohledem na kvalitu života může být vhodnou alternativou ke kontinuálnímu režimu FOLFIRINOX.

JAKÝ REŽIM ZVOLIT U STARŠÍCH PACIENTŮ S mPDAC?

Dr. Neuzilletová musela konstatovat, že pro FOLFIRINOX nejsou u sedmdesátníků a starších specifická data o účinnosti k dispozici, v retrospektivní analýze (Taleb et al., *ESMO Open* 2020) byla



Obr. 3. Celkové přežití starších pacientů s mPDAC ve studii NAPOLI-3 – léčba první linie.

hodnocena jen jedna společná kategorie > 65 let věku. „Máme však data z observačních studií z reálné klinické praxe, FOLFIRINOX a zejména mFOLFIRINOX u starších pacientů přináší podobné výsledky jako u těch mladších. Samozřejmě je často třeba s ohledem na toxicitu upravit dávkování, ale je to proveditelné,“ dodala dr. Neuzilletová.

Naproti tomu NALIRIFOX, jak uvedl prof. Prager, disponuje analýzou účinnostních a bezpečnostních výsledků u pacientů starších 65 let a ještě starších ze studie NAPOLI-3 (Macarula et al., ESMO GI 2024, Abstrakt 323P). Ze 770 randomizovaných pacientů jich bylo 50,1 % ve věku ≥ 65 let a 28,2 % ve věku ≥ 70 let. Medián OS při léčbě režimem NALIRIFOX vs. Gem+NabP u pacientů ≥ 65 let činil 11 vs. 9 měsíců (HR 0,77), a dokonce i u ≥ 70 let byl 10 vs. 8,7 měsíce (HR 0,86) (obr. 3).

„Dobrou zprávou je, že nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se u starších pacientů nevyskytovaly častěji než v celkové léčené populaci. U nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, které vedly k přerušení léčby, také nevidíme žádný rozdíl mezi staršími pacienty a celkovou populací,“ zdůraznil prof. Prager.

Prof. Seufferlein poté formuloval závěry vyplývající z celého duelu: „Guide-

lines ESMO pro léčbu mPDAC první linie byly nedávno aktualizovány tak, aby zahrnuly nejnovější data, a na jejich základě doporučují se stejnou silou a úrovní důkazů vedle již zavedeného režimu FOLFIRINOX užití trojkombinace NALIRIFOX. Při volbě terapeutického režimu mPDAC, který by měl být v první linii vždy ten nejúčinnější pro daného pacienta, je třeba zohlednit také bezpečnost. Podpurná léčba je v této souvislosti velmi důležitá. Klíčové jsou zkušenosti z reálné klinické praxe, protože u použití režimu NALIRIFOX v první linii léčby mPDAC jsme stále na začátku učební křivky, ale výsledky jsou již nyní velmi slibné.“

Kazuistika: NALIRIFOX v léčbě mPDAC – a co si z ní odnést?

Prof. Jörg Trojan z Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Německo, v další části sympozia prezentoval případ 69letého muže. Letos v lednu se dostavil se zhoršujícími se bolestmi břicha a úbytkem hmotnosti (–10 kg). Jak uvedl, obtíže trvaly již 4 měsíce. Pacient neměl žádné významné komorbidity, jeho výkonnostní stav byl hodnocen jako ECOG PS 0.

Provedené vyšetření výpočetní tomografií (CT) s kontrastní látkou ukázalo

nádor s primárním ložiskem v těle slinivky břišní a s difúzním šířením do jater. Ultrazvukem navigovaná biopsie prokázala středně diferencovaný duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC).

Molekulární vyšetření neodhalilo absenci v expresi proteinů k opravě chybného párování bází (mismatch repair – MMR), nádor byl tedy klasifikován jako MMR proficientní. Byla potvrzena mutace RAS (KRASG12D), z biomarkerů byla vysoce zvýšená hladina nádorového antigenu CA19-9 (> 10 000 U/ml). Diagnóza byla uzavřena jako mPDAC.

Při následné terapeutické rozvaze se prof. Trojan s kolegy řídili především podle prioritizace cílů léčby, které u daného pacienta s ohledem na stadium onemocnění spočívalo především v symptomatickém zlepšení. Toho lze z vyšší pravděpodobností dosáhnout s nejúčinnějším režimem podávaným v první linii. Vzhledem k tomu, že NALIRIFOX byl ve studii NAPOLI-3 spojen s nejvyšší celkovou mírou odpovědí (41,8 %) i kontroly onemocnění (67,6 %), rozhodli se právě pro něj.

Během podávání režimu NALIRIFOX se u pacienta při druhém cyklu projevila neutropenie stupně 3 vyžadující podávání faktoru stimulujícího kolonie granu-

locytů (G-CSF) filgrastimu, dále průjem stupně 1 (v prvních 3 dnech cyklu) zvládnutelný loperamidem. Od třetího cyklu byly dávky oxaliplatinu a Nal-IRI sníženy o 20 % a pokračovala podpora G-CSF. Během pátého cyklu se projevil opět průjem stupně 1 s potřebou podávání loperamidu a na konci sedmého a osmého cyklu polyneuropatie stupně 1.

Léčebná odpověď byla při prvním restagingu na začátku dubna hodnocena jako stabilní onemocnění s mírným zmenšením nádoru, při druhém na konci května jako částečná remise.

Došlo k poklesu CA19-9 (na 8 671 U/ml v březnu a na 1 918 U/ml v květnu), pacient dosáhl symptomatického zlepšení s občasnými mírnými bolestmi břicha a stabilizace tělesné hmotnosti. Délka PFS u něj v současné době již přesáhla 6 měsíců a léčba režimem NALIRIFOX dále pokračuje s podporou G-CSF a 20% snížením dávky oxaliplatinu a Nal-IRI, což podle dostupných dat (*Patel, ASCO-GI 2025, Abstrakt 716, Poster H4*) obecně nemá vliv na účinnost. Jak závěrem připomněl prof. Trojan, i z této kazuistiky vyplývá, že při podávání režimu NALIRIFOX bývá pro zvládnutí nežádoucích účinků a úspěšné zajištění pokračování léčby často vyžadována podpůrná léčba G-CSF a antidiaroiiky.

První poznatky z praxe – zrodil se nový standard pro dosud neléčené pacienty s mPDAC?

Na závěr zavedl doc. Holger Rumpold z Ordensklinikum Linz, Rakousko, účastníky sympozia ještě jednou do světa rakouské klinické praxe a představil jim podrobněji výsledky recentně prezentované retrospektivní analýzy účinnosti a bezpečnosti režimu NALIRIFOX v první linii léčby mPDAC (*Rumpold, data on file; Friedrich et al., ESMO GI 2025, Abstrakt 271P*), z níž již v úvodním duelu částečně čerpal prof. Prager.

Studie proběhla ve spolupráci pěti rakouských center a zahrnovala původně 119 pacientů, z nichž 39 bylo z analýzy vyloučeno, zejména pro lokálně pokročilé, nikoli metastatické onemocnění.

Medián věku zbývajících 80 pacientů vhodných k analýze byl 62 let. Většina z nich byla ve výkonnostním stavu ECOG

PS 0, pouze dva měli ECOG 2. Tím se analýzovaní pacienti z klinické praxe lišili od populace ve studii NAPOLI-3, kde převládal ECOG PS 1. Medián počtu podaných cyklů NALIRIFOX byl 5,5, druhou linii léčby, většinou Gem + NabP, podstoupilo 54 % pacientů. „*Obě tato čísla jsou více než srovnatelná s tím, co známe ze studie NAPOLI-3,*“ uvedl doc. Rumpold a dodal: „*Za pozornost ovšem stojí, že léčbu třetí linie v naší retrospektivní studii podstoupilo již jen 13 % zařazených pacientů, taková je realita klinické praxe. Proto jsem přesvědčen, že je mimořádně důležité, abychom volili tu nejúčinnější kombinaci hned na začátku, protože během léčby dochází ke ztrátě pacientů.*“

Nežádoucí účinky jakéhokoli stupně byly ve studii z klinické praxe při léčbě režimem NALIRIFOX zaznamenány u 95 % pacientů, avšak závažné toxicity stupně 3 nebo 4 se vyskytly pouze u 22,5 % z nich. „*Incidence závažných nežádoucích účinků tedy byla výrazně nižší oproti studii NAPOLI-3, kde činila 71 %. Náš lepší výsledek byl pravděpodobně dán retrospektivním charakterem analýzy a také zkušeností zdravotníků ze zapojených center,*“ domnívá se doc. Rumpold.

Dobře známým a popsáním nežádoucím účinkem režimu NALIRIFOX je průjem, který byl v praxi hlášen u 50 % pacientů, ale závažných případů stupně ≥ 3 bylo jen 7 % (ve studii NAPOLI-3 20 %). „*I tak je nutno na jeho epizody myslet a pacienty dobře edukovat, optimálně jim při odchodu dát do kapsy rovnou jedno balení loperamidu,*“ doporučil doc. Rumpold.

Snížení dávky pro nežádoucí účinky bylo potřeba u 37,5 % pacientů z klinické praxe (oproti 54 % ve studii NAPOLI-3, nejčastěji bylo nutno redukovat oxaliplatinou kvůli výskytu neuropatií, které ovšem byly jen nižšího stupně. „*To, že mezi neuropatiemi nebyla prakticky žádná stupně 3–4, je důležitá informace, pokud budete po režimu NALIRIFOX ve druhé linii zvažovat dublet Gem + NabP, který také do určité míry neuropatie působí,*“ poznamenal doc. Rumpold.

V retrospektivní analýze z reálné klinické praxe nebyl zaznamenán žádný případ závažné neurotoxicity a nedošlo k žádnému úmrtí souvisejícímu s léčbou.

Z důvodu závažnější toxicity vyžadovalo 13 % pacientů hospitalizaci.

Pokud jde o klinické výsledky, míra kontroly onemocnění (disease control rate – DCR), tedy částečných odpovědí a stabilizace onemocnění, dosáhla v retrospektivní analýze z rakouské klinické praxe první linie léčby mPDAC režimem NALIRIFOX 57,5 %, částečných remisí bylo 37,5 %.

Medián OS činil v celé skupině 80 analyzovaných pacientů 11,15 měsíce, což koresponduje s výsledkem studie NAPOLI-3, a medián doby do selhání léčby (time to treatment failure – TFS), tedy do zahájení léčby první linie do zahájení léčby druhé linie, dosáhl 5,66 měsíce.

Mezi uvedenými 80 pacienty však bylo 13, kteří by nesplňovali kritéria pro zařazení do NAPOLI-3 (dva s ECOG 2, osm s bilirubinem > 3 mg/dl, tři s Hb < 9 g/dl, jeden s albuminem $< LLN$, jeden s trombocytopenií < 100 G/l a jeden se zvýšenou hodnotou INR). U nich byly výsledky horší, byť jen numericky, bez statistické významnosti. Pokud se tedy posuzovalo jen 67 pacientů z reálné praxe, kteří odpovídali zařazovacími kritérii do studie NAPOLI-3, byl medián jejich OS 12,79 měsíce (lepší než ve studii), DCR dosáhla 59,7 % a medián TFS 6,05 měsíce.

Důležitým poznatkem je skutečnost, že věk pacientů nad 65 let ani nad 70 let sám o sobě v reálné klinické praxi není prediktorem nižší účinnosti léčby režimem NALIRIFOX.

To nejdůležitější z analýzy rakouského registru tedy doc. Rumpold zrekapituloval v následujících větách. Bezpečnostní profil režimu NALIRIFOX byl v prostředí běžné klinické praxe plně srovnatelný s výsledky studie NAPOLI-3, ve výskytu závažných případů periferní neuropatie (0 vs. 3 %) a průjmu (7 vs. 20 %) byl i lepší. Celkový počet závažných nežádoucích účinků stupně 3 a více byl v klinické praxi nižší (22,5 vs. 71 %).

Výsledky celkového přežití byly v klinické praxi numericky srovnatelné s NAPOLI-3, zejména u pacientů, kteří by splňovali kritéria pro zařazení do této studie (12,79 vs. 11,1 měsíce).

Doc. Rumpold zdůraznil, že považuje za opodstatněné a užitečné sledovat a porovnávat údaje o výsledcích režimů

NALIROFOX, FOLFIRINOX a Gem + NabP v reálné klinické praxi.

„NALIRIFOX představuje novou možnost léčby mPDAC v první linii. Tento režim prokázal klinické přínosy s přijatelným bez-

pečnostním profilem, který je v souladu se známými nežádoucími účinky jednotlivých složek, ze kterých se skládá. Důkazy z jeho reálného použití v klinické praxi potvrzují účinnost a příznivý profil toxicity

přípravku NALIRIFOX,“ uzavřel celé symposium prof. Prager.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Na čem závisí dlouhodobé přežívání některých pacientů s mPDAC léčených Nal-IRI

Retrospektivní multicentrická studie NALLONG se zaměřuje na dlouhodobě přežívající pacienty s mPDAC léčené režimy obsahujícími lipozomální irinotekan. Cílem je identifikovat klinické faktory spojené s delším přežitím a zhodnotit vliv předchozí léčby konvenčním irinotekánem a provedené pankreatektomie.

V průběhu letošního kongresu ESMO GI byla prezentována analýza (Ueno *et al.*, Abstrakt 293P), zahrnující 163 pacientů z pěti zemí (Rakousko, Belgie, Německo, Japonsko a Jižní Korea) rozdělených podle hypotézy do tří podskupin:

- s předchozí léčbou konvenčním irinotekánem (n = 21),
- superrespondéři s poměrem PFS při léčbě Nal-IRI oproti předchozí léčbě $\geq 2,8$ (n = 44),
- po pankreatektomii vč. Whippleovy operace provedené před léčbou Nal-IRI (n = 60).

Pacienti s předchozí konvenční léčbou irinotekánem (průměrný věk 59,3 roku) měli převážně metachronní onemocnění (90,5 %) a většina z nich měla primární nádor hlavy pankreatu (71,4 %). medián doby celkového přežití od diagnózy mPDAC, resp. od zahájení léčby Nal-IRI byl v této podskupině 31,3 měsíce, resp. 15 měsíců.

Superrespondéři (průměrný věk 64,6 roku) měli často přítomnou mutaci RAS/KRAS (61,9 %) a medián OS od diagnózy mPDAC činil 34,3 měsíce, resp. 27,1 měsíce od zahájení Nal-IRI.

Pacienti s provedenou resekci nádoru (průměrný věk 64 let) měli převážně metachronní onemocnění (80 %) a většina z nich (82,1 %) měla přítomno jediné metastatické ložisko, nejčastěji v játrech (45 %), a primární nádor byl převážně v hlavě pankreatu (61,7 %). V této podskupině dosáhl medián OS 42,2 měsíce od diagnózy mPDAC, resp. 19,3 měsíce od zahájení léčby Nal-IRI.

Prezentovaná analýza potvrdila existenci superrespondérů s výjimečně dlouhým přežitím v klinické praxi. Předchozí léčba konvenčním irinotekánem neměla negativní vliv na účinnost Nal-IRI. Naopak se zdá, že předchozí pankreatektomie může být spojena s delším celkovým přežitím. Výsledky tak mj. i podporují význam personalizovaného přístupu k terapii mPDAC.

Nová doporučení NCCN pro odvykání kouření u onkologických pacientů

Americká Národní onkologická síť (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) představila letos v květnu na své výroční konferenci aktualizovanou verzi Doporučení pro klinickou praxi týkajících se zanechání kouření u onkologických pacientů. Poprvé v nich zaujala odborný postoj i k existenci alternativních bezdýmných výrobků pro užívání tabáku/nikotinu a k uplatnění konceptu snižování škod (harm reduction).

Všechna doporučení uvedená v následujícím přehledu spadají do kategorie 2A, tzn. jsou založena na nižší úrovni důkazů, ale existuje pro ně jednotný konsensus panelu NCCN ($\geq 85\%$ shoda), že daná intervence je vhodná, není-li uvedeno jinak.

Obecné principy doporučení NCCN pro odvykání kouření

Panel NCCN doporučuje, aby léčby závislosti na tabáku byla nabízena všem kuřákům s nádorovým onemocněním bez ohledu to, zda jsou rozhodnutí s kouřením přestat, nebo ne.

Terapeutické plány by měly zahrnovat:

- motivační strategie založené na důkazech a behaviorální terapii,
- farmakoterapii založenou na důkazech,
- těsné sledování s opakováním léčby, bude-li potřeba,
- pochopení existence odstupňovaného kontinua rizika pro různé produkty obsahující nikotin.

Pro zanechání kouření používají kuřáci i výrobky obsahující nikotin, které nespálují tabák, jako jsou elektronické cigarety (e-cigarety) či nikotinové sáčky. Tyto produkty nejsou schváleny Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako prostředek pro odvykání kouření. Primárním cílem poskytovatelů zdravotní péče by ale mělo být, aby jejich pacienti dosáhli úplné a trvalé abstinence od kouření konvenčních cigaret.

Obecně platí, že zásady léčby závislosti na tabáku jsou obdobné pro všechny formy užívání tabáku/nikotinu. Proto se doporučení NCCN pro odvykání kouření vztahují nejen na produkty spalující tabák (např. cigarety, dýmky, doutníky, vodní dýmky, doutníčky), ale také

na e-cigarety (vaping) a bezdýmné tabákové výrobky (např. nikotinové sáčky).

Následující doporučení se týkají léčby závislosti na tabáku u pacientů s onkologickým onemocněním i těch, kteří nádorové onemocnění překonali. Zanechání kouření má zdravotní přínos i po stanovení diagnózy rakoviny – bez ohledu na lokalizaci, stadium nebo prognózu onemocnění – ve smyslu zlepšení výsledků onkologické léčby, snížení rizika recidivy primárního nádoru a vzniku sekundárních nádorů. Pro pacienty s karcinomem není nikdy pozdě přestat kouřit a přesvědčit se o zdravotním přínosu.

Závislost na tabáku je chronické recidivující onemocnění.

Klinická doporučení

- Kombinace farmakologické léčby a behaviorální terapie je nejúčinnějším přístupem k dosažení a udržení abstinence od kouření anebo k omezení kouření u těch, kteří nejsou připraveni přestat kouřit úplně.
- Nejúčinnějšími farmakoterapeutickými přístupy jsou substituční nikotinová terapie (NRT) kombinující dlouhodobé působení (nikotinové náplasti) a krátkodobé působení (nikotinové pastilky, žvýkačky, nosní spreje) a/nebo vareniklin.
- Behaviorální terapie je nejúčinnější, pokud probíhá ve více sezeních. Minimem je alespoň krátké poradenství. Telefonické linky pro odvykání kouření jako zdroj krátkého behaviorálního poradenství mohou mít přidanou hodnotu, zejména při nižší dostupnosti specializovaných služeb.
- Do zdravotnické dokumentace pacienta se doporučuje zaznamenávat jeho aktuální kuřácký status. Zdravotní záznamy by měly být v pravidelných

intervalech aktualizovány pro indikaci změn v kuřáckém statutu, pro sledování počtu uskutečněných pokusů o odvykání kouření a využitých možností intervence. U všech pacientů procházejících odvykáním kouření by měl být zvažován screening karcinomu plic.

- Recidiva kouření a krátkodobé selhání jsou běžné a zvládnutelné. Zdravotníci, vč. specialistů na léčbu závislosti na tabáku, by měli tuto možnost s pacienty prodiskutovat a poskytovat jim poradenství a podporu, aby je povzbudili v pokračování abstinence od kouření. Krátkodobá selhání nejsou nutně indikací k vyzkoušení jiné metody. K dosažení dlouhodobého zanechání kouření může být zapotřebí více než jeden pokus s použitím stejné terapie. Zdravotníci by měli pacienty vždy poučit, aby při léčbě závislosti na tabáku užívali léky v předepsaném režimu a po celou dobu trvání terapie.
- Léčba závislosti na tabáku je nedílnou součástí onkologické léčby a měla by probíhat napříč celým kontinuem onkologické péče. Při zvažování nejlepšího přístupu k léčbě závislosti na tabáku během péče na konci života je třeba brát ohled na preference a hodnoty samotného pacienta.
- Existuje kontinuum produktů podle míry rizika zdravotních škod od těch nejškodlivějších (cigarety a jiné výrobky spalující tabák) po méně škodlivé bezdýmné výrobky obsahující nikotin (např. e-cigarety, produkty nahřívající tabák, orální tabák snus a nikotinové sáčky). Na základě randomizovaných klinických studií a metaanalýz přibývá důkazů, že e-cigarety jsou účinným nástrojem pro odvykání kouření. Nicméně jsou návykové

a obsahují a produkují škodlivé chemické látky. Poskytovatelé zdravotní péče by měli pro odvykání kouření důsledně podporovat používání farmakoterapie založené na důkazech. U pacientů, kteří se rozhodnou pro odvykání kouření pomocí alternativních (bezdýmných) nikotinových produktů, je hlavním principem podpora úplného zanechání kouření cigaret. Některé alternativní bezdýmné tabákové výrobky jsou Centrem pro tabákové výrobky FDA klasifikovány jako tabákové výrobky s modifikovaným rizikem (modified risk tobacco products – MRTPs). To ale není totéž co schválení FDA pro léčbu závislosti na tabáku.

Zásady pro alternativní přístupy k léčbě kouření

Obecná doporučení

- Nabídněte motivační a behaviorální podporu všem pacientům, kteří se pokoušejí přestat kouřit, bez ohledu na to, jakou metodu (metody) k tomu využívají.
- U pacientů, kteří nejsou schopni nebo ochotni přestat kouřit, je jednou z možných strategií omezení kouření s cílem přestat kouřit úplně.
- Podporujte využívání přístupů založených na důkazech, aby nedocházelo ke zpoždění v dosažení abstinence.
- Pacientům využívajícím alternativní přístupy i nadále poskytujte podporu během pokusů o odvykání kouření.
- Recidiva kouření a selhání jsou běžné. Připomínejte pacientům, že k dosažení dlouhodobé abstinence je často zapotřebí opakované využívání metod založených na důkazech.

Snižování škod – harm reduction

- Na trhu existuje široká škála produktů, jako jsou bezdýmné tabákové výrobky (např. orální tabák snus) a nikotinové výrobky bez obsahu tabáku (nikotinové sáčky), které lze používat jako alternativy kouření.

Některé z těchto výrobků jsou Centrem pro tabákové výrobky FDA klasifikovány jako. Bylo stanoveno, že MRTPs jsou méně škodlivé než kouření cigaret. Aktuální seznam MRTPs je možno najít na internetových stránkách FDA (www.fda.gov/tobacco-products/advertising-and-promotion/modified-risk-granted-orders). Výrobky MRTPs ale nejsou prostředky pro odvykání kouření schválenými Centrem pro hodnocení a výzkum léčiv FDA.

- Dlouhodobé účinky MRTPs na zdraví nejsou dosud známy, nicméně úplný přechod od kouření cigaret k MRTPs může snížit výskyt rakoviny a dalších onemocnění souvisejících s kouřením.
- Současné kouření cigaret a užívání alternativních tabákových výrobků může být škodlivější než kouření samotné a mělo by se od něj aktivně odrazovat.
- U pacientů, kteří se rozhodnou pro alternativní bezdýmné produkty při odvykání kouření, by se zdravotníci měli zaměřit především na podporu úplné a dlouhodobé abstinence od kouření konvenčních cigaret.

Elektronické cigarety (vaping)

- E-cigarety jsou výrobky, které nespálují tabák, ale dodávají nikotin prostřednictvím vdechování zahřátého aerosolu. Používání e-cigaret se často označuje jako vaping (vapování).
- FDA může autorizovat prodej některých e-cigaret, ale žádnou elektronickou cigaretu dosud neschválila jako prostředek k odvykání kouření.
- Existuje stále více důkazů z randomizovaných klinických studií a systematických přehledů, že e-cigarety jsou účinné při odvykání kouření.
- E-cigarety jsou návykové a obsahují a produkují škodlivé chemické látky.
- Pokud pacient již díky vapování přestal kouřit konvenční cigarety, měli by jej poskytovatelé zdravotní péče podporovat v pokračování abstinence od kouření. Jakmile pacient získá větší jis-

totu, že si dlouhodobou abstinenci od kouření udrží, může mu poskytovatel zdravotní péče doporučit, aby přestal používat i e-cigarety, ale nikdy ne za cenu rizika návratu ke kouření cigaret.

- Dlouhodobé účinky vapování na zdraví nejsou známy. Aerosoly z e-cigaret však obsahují podstatně nižší koncentrace škodlivých a potenciálně škodlivých látek než kouř z konvenčních cigaret (vznikající spalováním tabáku).
- Optimální metody pro odvykání vapování nejsou v současné době známy. Z toho důvodu se poskytovatelům zdravotní péče doporučuje, aby při odvykání od užívání e-cigaret postupovali podle pokynů pro léčbu závislosti na tabáku, vč. behaviorální terapie a farmakoterapie.
- EVALI (poškození plic spojené s používáním e-cigaret) se v minulosti vyskytlo u pacientů, kteří vapovali e-cigarety kontaminované acetátem vitamínu E přidaným do odpařovacího roztoku (e-liquidu) spolu s nelegálními drogami. Nejednalo se o tedy o schválené komerční produkty.

Další alternativní metody

- V současné době neexistují dostatečné důkazy podporující při odvykání kouření použití přírodních alternativních metod (např. hypnózy, akupunktury, doplňků stravy apod.), ať už samostatně, nebo v kombinaci se standardními metodami léčby závislosti na tabáku.
- Předchozí neúspěšné pokusy o odvykání pomocí standardních terapií nejsou důvodem pro použití neprokázaných alternativních přístupů, protože k dosažení abstinence může být nutné několik pokusů s využitím metod založených na důkazech.
- Data o účinnosti intervencí založených na tělesném cvičení jsou velmi omezená a nekvalitní.

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

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Reliable detection of CNS lymphoma-derived circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid using multi-biomarker NGS profiling: insights from a real-world study

Navrkalova V, Mareckova A, Hricko S et al.

[online]. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-025-00777-z>.



Diagnostika primárních nebo sekundárních lymfomů centrálního nervového systému (central nervous system lymphoma – CNSL) představuje výzvu pro klinickou praxi. Standardní zobrazovací metody a biopsie mají navzdory zavedeným doporučením své limity z hlediska přesnosti, invazivity i proveditelnosti. Proto je pro správnou diagnostiku a léčbu těchto agresivních lymfomů potřeba nalézt vhodné biomarkery a vyvinout analytické metody pro rutinní použití. Cílem této prospektivní studie bylo zhodnotit využití detekce cirkulující nádorové DNA (ctDNA) jako minimálně invazivního přístupu pro diagnostiku CNSL v podmínkách reálné klinické praxe.

Od 56 pacientů s CNSL bylo odebráno celkem 164 vzorků plazmy, mozkomíšního moku (cerebrospinal fluid – CSF) a nádorové tkáně za účelem analýzy nádorové DNA pomocí diagnostického panelu LYNX, který umožňuje pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) cílenou detekci genových mutací, chromozomálních aberací a přestaveb antigenních receptorů.

Rozsáhlá genetická heterogenita CNSL byla zpřesněna s pomocí získaných integrovaných molekulárních dat. Jako nejčastější byly potvrzeny mutace v genech *MYD88*, *PIM1* a *KMT2D* a zároveň byla prokázána přítomnost širokého spektra chromozomálních aberací, což odráží vysokou genomickou komplexitu těchto nádorů. Analýza ctDNA založená na současném testování více cílů dosáhla podstatně vyšší míry detekce infiltrace CNS (90 %) než sledování pouze jediné varianty v genu *MYD88* (46 %). Využitelnost CSF jako analytického materiálu výrazně předčila plazmu při použití běžně používaného (nikoli ultrasenzitivního) NGS panelu. Navíc byla senzitivita průkazu CNS infiltrace z CSF významně vyšší oproti standardní průtokové cytometrii (91 vs. 21 %; $p < 0,001$). Pravděpodobnost detekce primárního nebo sekundárního postižení CNS lymfomem se zvyšuje při použití paralelní analýzy volné DNA (cfDNA) a buněčné DNA z CSF.

Tato prospektivní studie prokázala, že sekvenování ctDNA z likvoru pomocí rutinně používané a cenově dostupné NGS metody je proveditelné a diagnosticky přínosné i bez nutnosti analyzovat nádorovou tkáň. Nabízí vyšší citlivost detekce CNS postižení lymfomem než standardní laboratorní techniky analyzující buňky. Pro zvýšení diagnostického záchytu CNSL je vhodné současné testování více cílů a také nastavení odběrů likvoru v adekvátním množství. Analýza tzv. tekuté biopsie představuje méně invazivní a vysoce informativně hodnotné doplnění konvenčních metod diagnostiky CNSL, zvláště v případech nedostupnosti nádorové tkáně. Tento přístup může sehrát klíčovou roli v diagnostice, sledování a péči o pacienty s CNS lymfomy.

Balinatunfib: a clinical oral small molecule TNF α inhibitor

Dömling A, Holak TA.

ChemMedChem 2025; 20(14): e202500258. doi: 10.1002/cmdc.202500258.



Zánětlivá reakce je průvodním znakem většiny onemocnění, vč. nádorových. Její účinná farmakologická kontrola je proto velmi žádoucí. Klíčovým cytokinem podílejícím se na zánětlivých a autoimunitních onemocněních, jako jsou revmatoidní artritida či idiopatické střevní záněty, je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α). Ačkoli biologické léky na bázi monoklonálních protilátek proti TNF α přinesly revoluci v léčbě zánětlivých onemocnění, mají současně i některé nevýhody, mezi které patří jejich nedostatečná penetrace hematoencefalickou bariérou, nutnost parenterálního podávání a imunogenicita.

Recentní studie poukazují na potenciál využití malých syntetických molekul cílících na TNF α prostřednictvím stabilizace asymetrické, pro receptory inkompetentní trimerní konformace.

Balinatunfib (označovaný také jako SAR441566) je perorálně dostupná malá molekula navržená tak, aby s využitím uvedeného mechanismu zabránila vazbě TNF α na jeho receptory. V preklinických modelech balinatunfib snižuje zánět srovnatelně s biologickými léky, ale vyhýbá se problémům spojeným s terapií na bázi velkých proteinů. Tato alosterická strategie spočívá ve stabilizaci vzácně se vyskytující, konformačně pozměněné formy TNF α , čímž dochází k bloádě shlukování receptorů a následné prozánětlivé signalizace.

Perorální podání má praktické výhody z hlediska compliance pacientů k léčbě a může usnadnit distribuci léčiva do míst, která jsou velkým molekulám monoklonálních protilátek méně přístupná, např. do centrálního nervového systému.

Balinatunfib a příbuzné sloučeniny prokázaly, že malé molekuly mohou dosáhnout vysoké afinity a inhibice signalizace TNF α , založené na konformační změně. Tím se otevírají možnosti pro novou třídu perorálně podávaných léků v oblasti léčby zánětlivých stavů a onemocnění zprostředkovaných TNF α .

Integrative miRNOME profiling reveals the miR-195-5p-CHEK1 axis and its impact on luminal breast cancer outcomes

Boušková V, Ehrlichová M, Spálenková A et al.

Mol Oncol 2025; [in press]. doi: 10.1002/1878-0261.70077.



Luminální typ charakterizovaný pozitivní expresí estrogenního receptoru (ER⁺), představuje nejčastější a zároveň nejvíce heterogenní formu karcinomu prsu (breast cancer – BC) u žen.

Autoři v rámci studie stanovili hladiny exprese všech mikroRNA (miRNom) ve 101 vzorcích ER⁺ BC a identifikovali 25 miRNA asociovaných s proliferativními markery. Pomocí komplexních analýz *in silico* jako kandidátní geny ovlivňující proliferaci ER⁺ BC prioritizovali *CHEK1*, *CDC25A* a *CCNE1*, přičemž jako jejich potenciální regulátory byly identifikovány dvě miRNA z klastru miR-497–195.

V kohortě 217 pacientek byla potvrzen významná souvislost mezi vysokou expresí *CHEK1* a kratší dobou přežití bez relapsu (relaps free survival – RFS) u pacientek s luminálním karcinomem prsu, zejména podtypu A, léčených adjuvantní chemoterapií. U pacientek léčených neoadjuvantní terapií byla ve vztahu k RFS pozorována opačná role hsa-miR-195-5p. Následně autoři potvrdili *in vitro* účinek hsa-miR-195-5p v inhibici exprese *CHEK1*. Specifický inhibitor Chk1 rabusertib (LY2603618) navíc významně zvýšil účinnost doxorubicinu v buněčných liniích ER⁺ i ER⁻.

Zjištění podtrhují význam exprese *CHEK1* jako prognostického biomarkeru a zároveň potvrzují potenciál jeho inhibice jako součásti cílené terapie u vybraných pacientek s ER⁺ karcinomem prsu.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 24. 6. 2025 v MOÚ naleznete na www.linkos.cz.

Zemřel primář MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

V požehnaném věku 97 let nás nedávno opustil primář MUDr. Zdeněk Mechl, CSc. (1928–2025). Ještě donedávna byl nejstarším pamětníkem historie brněnského onkologického ústavu na Žlutém kopci. Narodil se ještě sedm let před jeho vznikem. S jeho jménem jsou spojeny samotné počátky oboru klinické onkologie, protinádorové medikamentózní léčby a jejího zavádění do praxe a také tuzemský vývoj nových cytostatik. Svou profesní kariéru zahájil v Ostravě v roce 1953, ale již od roku 1957 pracoval v brněnském Masarykově onkologickém ústavu. Kromě klinické práce se brzy zapojil také do výzkumu a vývoje v laboratorních ústavu ve spolupráci s prof. Zbyňkem Bradou, který později odešel do USA, a poté s prof. Janem Kovaříkem, který v ústavu dále vedl výzkumnou činnost. Známa je jeho přímá spolupráce s Ing. Františkem Kisseem a úspěšnou brněnskou farmaceutickou firmou Lachema, která vedla k výrobě tuzemských cytostatik – cisplatiny, karboxyplatiny, methotrexátu, prokarbazinu a tamoxifenu a skončila až s likvidací českomoravského farmaprůmyslu po roce 1989.

Byl jedním z velmi aktivních zakladatelů časopisu *Klinická onkologie* a také pravidelných Brněnských onkologických dnů. Obojího hojně využíváme dodnes. V 70. letech se zasloužil o ustavení samostatného lékařského oboru klinická onkologie. Vydával metodické listy *Chemotherapy Oncologica*, jejichž zdařilým metodickým potomkem je nyní periodicky aktualizovaná Modrá kniha protinádorové chemoterapie. Již před několika dekádami experimentoval v praxi s imunoterapií u maligního melanomu. Dlouho před sametovou revolucí byl hlavním spojovacím článkem naší zahraniční spolupráce nejen směrem na východ, ale též třeba do Itálie, do renomovaného milánského onkocentra, a rozvíjel tam též kontakty s firmou Farmitalia. V důsledku toho ústav participoval nejen na uznávaných mezinárodních klinických studiích, ale měl záhy přístup třeba k tehdy novým antracyklinům.



Zdeněk Mechl byl mužem akce, směřování a vize. V letech 1992–1998 se spolu s mladšími kolegy z ČR podílel ještě na vybudování moderního onkologického centra v Kuvajtu. Do vysokého věku pak také spolupracoval s onkologickými týmy v brněnských fakultních nemocnicích a se zájmem sledoval rozvoj onkologického ústavu. Jako seniorní komentátor aktuálního onkologického dění byl vždy vítaným a energizujícím oživením soudobých onkologických konferencí.

Tolik formálnější popisná část nekrologu a nyní ještě pár vlastních vzpomínek a osobních pocitů, získávaných v ústavu od konce 70. let. Vnímám to tak, že nám odešla legenda moravské a středoevropské onkologie. Mladší kolegyně a kolegové, kteří ho neznali, ani nevědí, že se jim hezky pracuje a se zájmem skotačí v mentálním prostoru onkologického ústavu, který po léta formoval také primář Zdeněk Mechl. Kdyby býval působil dále na západ, třeba při Vltavě, byl by nepochybně záhy jmenován docentem, profesorem, doktorem věd, radcem ministrů a činitelů dobou přináše-

ných a odnášených. Takto jich pouze velký zástup přežil. Pro nás v Brně byl vždy „jen“ primářem, ale zato v plném významu tohoto slova, tedy prvním v řadě našich onkologů a primárním hybatelem oboru klinické onkologie už od 60. let. Byl studnicí nápadů, myšlenek, poznatků, malých i velkých projektů, rychle se pohybujícím sportovcem na více trajektoriích. Fyzicky ho zpomalila až poslední léta jeho dlouhého plodného života. Myšlení a sdílení mu však vždycky šlo – po celý život až do jeho konce. Byl nadán velkým společenským charismatem, takže v kontaktu s ním jako by se zvedal teplý vítr s vírem čerstvého vzduchu. Jeho nadšení pro onkologické novinky až do jeho odchodu nebralo konce. Neskrývám, že jsem ho měl jako nepřehlédnutelnou a akční osobnost velmi rád a choval k němu respekt s pocitem mladičkého onkoeléva a žáka, což mi kromě mladosti zůstalo. Primář Mechl vstoupil do etapy onkologie snící – tehdy o nových protinádorových léčích, kterých bylo zprvu jen pár, ale i jeho zásluhou se jejich arzenál rychle

rozdělával. Velmi se zasloužil o instalaci lékových klinických studií do ústavu jako poté už pevné součásti práce. V dobách, kdy jsme plaše zkoumali stav světa jen na zeměpisné mapě, byl už v osobním kontaktu s polovinou Evropy a inicioval návštěvy představitelů evropské onkologie v Brně už v době, kdy to bylo výjimečné a nesnadné. K jeho přátelům patřili Umberto Veronesi a Natale Cascinelli z milánského onkologického institutu, Sandor Eckhart z Budapešti a mnoho dalších známých odborníků, zvláště z východoevropských zemí. Zvláště srdečné vazby vždy rozvíjel se Slováky, s akademikem Wiliamem Thurzem a s profesory Kozou a Švecem z Bratislavy, ale organizoval i radostné odborné kontakty mimo metropole, jako byla třeba skupina BRKO (Brno, Košice). Samotné Brno, ale i celá onkologicky tehdy ještě dosti vlažná Česká republika, byly pro jeho ideje a ideály, řekněme, malým prostorem. Přímých a nepřímých žáků měl mnoho, určitě s úctou i úsměvem vzpo-

mínají. Primář Mechl byl velmi přátelský a kooperativní, aktivně rozvíjel vazby s radioterapií, chirurgií, diagnostickými obory a koordinátory onkologického výzkumu, myšlenka multidisciplinarity onkologie mu byla vlastní. V mysli mi trvale uvízla jeho dávná letmá rada: „Pane kolego, spoléhejte především sám na sebe.“ Primář Mechl odešel symbolicky v proliferačním a kvetoucím období roku, a tak si i vzpomínám, že měl rád vodní kosatce a vysazoval je sám u bazénku, který býval kdysi též odpoledním diskuzním místem lékařů v dolíku mezi ústavem a tehdejší Bakešovou nemocnicí. Dnes je již zasypán, ale kolem i na jeho základech a kořenech vyrůstá mnohé a nové. Z posledních setkání vím, že primář Mechl byl tomu rozvoji velmi rád. Ostatně sdílel s tehdejšími ostatními otci zakladateli ústavu onu programovou instrukci pro nás a příští: „Nenechejte to tady zpustnout!“

Snad primář Mechl velkoryse přehlédne, že ho zde na věčnost provází

nekrolog od obyčejného chirurga, byť onkologicky atestovaného a s dychtivým zájmem o obor, a nikoli kvalifikovanější pojednání od jeho kolegů klinických onkologů, které sám vychovával nebo nepřímo odborně ovlivnil. Nicméně věřím, že až přijde čas, ještě spolu moji omluvu na věčnosti probeleme, ať už v onkoráji, nebo v onkopěkce, případně v mixu obojího, jak je tomu i v pozemském životě. Anebo v čekárně očištění, kde nás očistí a zhodnotí jiní, nejspíše nějaká komise, jak je zvykem. Myslím totiž, že primář Mechl by nadšeně souhlasil, že i ve smutku má být spíše veselo a zejména že má být stále jasno o vizi a směřování k něčemu vyššímu, trvalejšímu a lepšímu, jak se svým typickým nasazením a gestem nabádá na přiložené historické fotografii.

Čest, a zejména onkočest jeho památce!

*prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav v Brně*

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

Richard Werner – 150 let od narození

Na začátku tohoto roku jsme oslavili 90. výročí zahájení provozu Masarykova onkologického ústavu, který je od r. 1935 významným onkologickým centrem v České republice a postupně se stává ústavem celoevropského významu. Shodou okolností si letos připomínáme i jubilejní 150. výročí narození prvního ředitele ústavu (Dům útěchy) prof. Richarda Wernera (1875–1945).

I když se narodil 22. 7. 1875 ve Frývaldově, dnešní Jeseník, jako první dítě v rodině židovského obchodníka, nikdy se nenaučil mluvit dobře česky (ani během vojenské služby v letech 1900–1901, kterou absolvoval v Posádkové nemocnici v Brně). A to mu za jeho působení v Brně oponenti často vytýkali, zvláště při výběrovém řízení na místo prvního ředitele onkologického ústavu v Brně. Medicínu vystudoval na univerzitě ve Vídni, promován byl 7. 7. 1899. Pak pracoval na chirurgické klinice v Heidelbergu pod vedením prof. Czerného a už v r. 1906 získal habilitaci s prací na téma biologické a terapeutické účinky radiačního záření. Richard Werner, chirurg, byl také nadšenec, stejně jako doc. Bakeš, zakladatel Masarykova onkologického ústavu, pro léčbu rakoviny radioaktivním zářením,

především v kombinaci s chirurgickými výkony. Tedy slovy prof. Žaloudíka se jednalo o tzv. „osvíceného chirurga“.

V r. 1910 se stal vrchním lékařem Samaritenhausu v Heidelbergu a v r. 1912 byl jmenován profesorem chirurgie na univerzitě v Heidelbergu. Přestože mu nebylo ani 40 let, zažíval vrchol své akademické dráhy. Univerzitní prostředí v Německu působilo na rozdíl od německé politiky tolerantně, svobodně a liberálně. Nad tím, že je Richard Werner Žid a původem občan rakousko-uherské monarchie, se nikdo nepozastavoval. Důležité byly jeho schopnosti a zásluhy o vědu a humanitu. Po úmrtí svého mentora, prof. Czerného, převzal Richard Werner v r. 1916 vedení kliniky. Vojenskou službu během 1. světové války absolvoval v Moravské Ostravě, Přemysli a Litvě. I ve válce se projevil jako výborný lékař; armáda mu udělila několik vyznamenání, včetně Řádu Červeného kříže.

Po válce se plně projevilo zapálení prof. Wernera pro léčbu nádorů pomocí kombinované léčby, kterou prosazoval. V této oblasti bádál a publikoval. V r. 1927 svolal rentgenologickou konferenci do Wiesbadenu a zanedlouho stanul v čele ústředního výboru pro výzkum rakoviny v Německu. Ve své profesní praxi se z chirurga stal radioterapeut. V letech 1929 a 1930 prof. Wernerovi

vyšly dvě nejen pro Německo významné a obsáhlé práce s názvem Význam organizace léčby radiem v boji proti rakovině a na konferenci v Praze prezentoval přednášku „O současném stavu radioterapie“.

Prof. Werner byl jedním ze zakladatelů odborného časopisu pro radioterapii Strahlentherapie, který vychází od r. 1912 dodnes a v záhlaví nese Wernerovo jméno. Četné publikace z radioterapie prezentují jeho široký vědecký záběr a perspektivní pohled na problémy léčby zhoubných nádorů. Richard Werner publikoval celkem 116 odborných prací; už v r. 1905 i na téma radiobiologie záření; prováděl i pokusy na králících a morčatech. Werner byl vynikající klinik a vědec, a také dobrý přednášející i učitel. Navrhoval nové léčebné postupy, např. velké tumory doporučoval nejdříve zmenšit ozařováním, a pak teprve operovat.

Do Brna se chtěl schovat před nacistickými árijskými zákony v Německu, neboť byl židovského původu. Bohužel po obsazení Československa byl v roce 1942 odeslán do Terezína. Proti jeho deportaci do Terezína pracovníci onkologického ústavu z pochopitelných důvodů jejich postihu veřejně neprotestovali. A bohužel také po válce se řadu let na jeho význam „jaksi“ pozapomnělo.

Richard Werner zemřel v Terezíně 8. 2. 1945, kremace byla provedena hned druhý den, 9. 2. 1945. Německá důslednost nám zanechala i číslo hrobu: 34, oddělení 8. A také číslo transportu: 628, U 28. 1. 1942, Brno–Terezín. Jeho sestra, Elise Munková, byla deportována ve stejný den a měla štěstí, věznění a válku přečkala.

V proslovu při otevření Domu útěchy prof. Werner pronesl: „Kéž by nám bylo dopřáno provést i splnit v tomto krásném domě vše to, co nás opravňuje a naplňuje k nejkrásnějším nadějím, a co bychom také rádi uskutečnili na našich pacientech.“

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.



Prof. Richard Werner.



Kámen zmizelého, položen 19. 4. 2020 před domem (Brno, Pekárenská 4), odkud byl prof. Werner 28. 1. 1942 deportován do Terezína.

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 Doležal, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlagler, 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, MD, 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 Mladosičiová, 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. 8. 2025



MĚNÍME PARADIGMA

NOVĚ HRAZENO
OD 1. 3. 2025¹

ENHERTU[®]
trastuzumab deruxtekan

VÝZNAMNĚ PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ

PACIENTEK S METASTAZUJÍCÍM HER2-low KARCINOMEM PRSU
(IHC1+ NEBO IHC2+/ISH-), PO PŘEDCHOZÍ LÉČBĚ CHEMOTERAPIÍ²⁻⁴

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Enhertu 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje trastuzumab deruxtekan 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabu deruxtekanu o koncentraci 20 mg/ml. **Terapeutické indikace:** HER2-pozitivní karcinom prsu: Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří podstoupili jeden nebo více programů na bázi anti-HER2. **HER2-low a HER2-ultralow karcinom prsu:** Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory (HR), nízkou hladinou HER2 (HER2-low) nebo ultranízkou hladinou HER2 (HER2-ultralow), kteří podstoupili alespoň jednu endokrinní léčbu v režimu pro metastazující karcinom a kteří nejsou v další linii léčby považováni za vhodné kandidáty pro endokrinní léčbu. Dále je přípravek Enhertu v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem prsu s nízkou hladinou HER2 (HER2-low), kteří předtím podstoupili chemoterapii v režimu pro metastazující karcinom, nebo u nichž došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní chemoterapie nebo do 6 měsíců od jejího ukončení. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC s aktivační mutací HER2 (ERBB2), jejichž stav vyžaduje systémovou léčbu po chemoterapii na bázi platiny s imunoterapií nebo bez ní. **Karcinom žaludku:** Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým HER2-pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ), kteří podstoupili program na bázi trastuzumabu. **Dávkování a způsob podání:** Karcinom prsu: Doporučená dávka Enhertu je 5,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus). **NSCLC:** doporučená dávka Enhertu je 5,4 mg/kg podávaná ve formě i.v. infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus). **Karcinom žaludku:** Doporučená dávka Enhertu je 6,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus). Pokud se u pacienta rozvinou příznaky reakce na infuzi, je možné zpomalit rychlost infuze, nebo infuzi přerušit. V případě závažných reakcí na infuzi je nutné léčbu Enhertu trvale ukončit. Enhertu je emetogenní, což zahrnuje opožděnou nauzeu a/nebo zvracení. Za účelem prevence nauzey a zvracení mají být pacienti před každou dávkou Enhertu premedikováni v kombinovaném režimu dvěma nebo třemi léčivými přípravky. Podrobné informace – viz SPC. **Úprava dávkování:** Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Enhertu. Podrobný popis úpravy dávkování – viz SPC. **Zvláštní populace:** Enhertu může být podáván pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin bez úpravy dávkování. Vzhledem k nedostatku údajů nelze stanovit případnou potřebu úpravy dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Enhertu může být podáván pacientům s lehkou poruchou jaterních funkcí. U pacientů se středním stupněm poruchy funkce jater není dostatek údajů a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Podrobné informace – viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Intersticiální plicní proces (interstitial lung disease; ILD)/pneumonitida: Při léčbě Enhertu byly hlášeny případy ILD a/nebo pneumonitidy. U 30,8 % pacientů s posouzenou ILD/pneumonitidou nebylo při mediánu sledování 280 dní zaznamenáno uzdravení. Byly pozorovány fatální případy. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili kašel, dyspnoe, horečku a/nebo jakékoli nové nebo zhoršující se respirační příznaky. Pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků ILD/pneumonitidy. Pacienti s podezřením na ILD/pneumonitidu mají být vyšetřeni rentgenologicky (přednostně CT), je třeba zvážit konzultaci s pneumologem. Podrobnosti k managementu toxicity viz SPC. Léčba Enhertu se má trvale ukončit u pacientů se symptomatickou ILD/pneumonitidou 2. nebo vyššího stupně. U pacientů s anamnézou ILD/pneumonitidy nebo u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je zvýšené riziko rozvoje ILD/pneumonitidy. **Neutropenie:** V klinických studiích s Enhertu byly hlášeny případy neutropenie, včetně febrilní neutropenie s fatálními následky. Před zahájením léčby, před každou dávkou a dále v případech, kdy je to klinicky indikováno, je nutno monitorovat krevní obraz. V závislosti na závažnosti neutropenie může být potřebné přerušování léčby nebo snížení dávky přípravku Enhertu – viz SPC. **Dysfunkce levé komory:** U pacientů léčených anti-HER2 terapií byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF). Standardní testování srdečních funkcí pro stanovení LVEF se má provádět před podáním Enhertu a v pravidelných intervalech v průběhu léčby, dle klinické indikace. Při poklesu LVEF je zapotřebí přerušit léčbu. Podrobnosti o managementu toxicity – viz SPC. Léčba přípravkem Enhertu má být trvale ukončena u pacientů se symptomatickým kongestivním srdečním selháváním (CHF). **Embryofetální toxicita:** Vzhledem k mechanismu účinku může podávání Enhertu těhotným ženám způsobit poškození plodu. **Pacienti se středně těžkou nebo s těžkou poruchou funkce jater:** u těchto pacientů má být Enhertu používán s opatrností (viz SPC). **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Při souběžném podání Enhertu s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A nebo OATP1B nebo transportéry P-gp, není potřeba žádná úprava dávky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby Enhertu a ještě nejméně 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby Enhertu a alespoň 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Podání Enhertu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném riziku pro plod před tím, než otěhotní. Během léčby Enhertu nebo v průběhu 7 měsíců po podání poslední dávky ženy nemají kojit. Mužští pacienti nesmí během léčby přípravkem Enhertu a alespoň 4 měsíce po poslední dávce mrazit nebo darovat sperma. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky v klinických studiích byly: nauzea, únava, zvracení, alopecie, anémie, neutropenie, zácpa, snížená chuť k jídlu, průjem, zvýšení hladiny aminotransferáz, muskuloskeletální bolest, leukopenie, a trombocytopenie. Další velmi časté nežádoucí účinky: infekce HCD, pneumonie, lymfopenie, hypokalemie, bolest hlavy, dysgezie, intersticiální plicní proces (ILD), dyspnoe, kašel, bolest břicha, stomatitida, dyspepsie, pyrexie, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti, snížená ejekční frakce. Časté nežádoucí účinky: pancytopenie, febrilní neutropenie, dehydratace, abdominální distenze, flatulence, gastritida, závrať, epistaxe, vyrážka, pruritus, hyperpigmentace kůže, zvýšení hladiny ALP v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, reakce spojené s infuzí, syndrom suchého oka a rozmazané vidění. Vybrané nežádoucí účinky: ILD/pneumonitida se vyskytovala u pacientů léčených Enhertu v klinických studiích (v dávce 5,4 mg/kg resp. 6,4 mg/kg). Většina případů byla 1. stupně a 2. stupně. Častější výskyt 3. stupně byl zaznamenán u pacientů léčených dávkou 6,4 mg/kg. Případy 4. stupně se vyskytly pouze u dávkování 6,4 mg/kg, kde byly hlášeny i fatální následky (5. stupeň). ILD/pneumonitida 5. stupně se vyskytla i u malého počtu pacientů léčených dávkou 5,4 mg/kg. Medián doby do nástupu ILD/pneumonitidy byl 5,5 měsíce (dávka 5,4 mg/kg) resp. 4,2 měsíce (dávka 6,4 mg/kg). (podrobně viz SPC). Podrobné informace o nežádoucích účincích – viz SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička 4 roky. Rekonstituovaný roztok 24 hodin (48 hodin při rekonstituci za aseptických podmínek) při teplotě 2 °C až 8 °C. Naředěný roztok v infuzních vácích s obsahem 5 % roztoku glukózy uchovávaný při pokojové teplotě (≤ 30 °C) 4 hodiny včetně přípravy a podání infuze nebo v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C 24 hodin. **Balení přípravku:** Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/20/1508/001 **Datum revize textu SPC:** 31. 3. 2025. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu po předchozí léčbě anti-HER2 terapií a s účinností od 1. 3. 2025 i u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-low karcinomem prsu, po předchozí léčbě chemoterapií. Uhradové podmínky v plném znění jsou k dispozici na www.sukl.cz. V ostatních registrovaných indikacích úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

REFERENCE: 1. Podmínky úhrady léčivého přípravku ENHERTU, www.sukl.cz; 2. Enhertu, Souhrn údajů o přípravku; www.SUKL.cz; 3. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20; 4. Modi S et al. Presented at: European Society for Medical Oncology 2023; October 20-24, 2023; Madrid, Spain. Presentation 3760.

HER2 - lidský receptor typu 2 pro epidermální růstový faktor; **IHC** - imunohistochemie; **ISH** - hybridizace in situ; **mBC** - metastazující karcinom prsu.

NENECHTE JE ČEKAT. Použijte CABOMETYX® včas.

Nejpozději ve 2. linii



Darujte jim čas.

 **CABOMETYX™**
(cabozantinib) tablets

 **IPSEN**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: CABOMETYX 20 mg, 40 mg nebo 60 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg, 40 mg nebo 60 mg. **INDIKACE:** jako monoterapie k léčbě pokročilého karcinomu ledvin v první linii u dospělých se středním nebo špatným rizikovým profilem a u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor. V kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů. Jako monoterapie k léčbě hepatocelulárního karcinomu u dospělých, kteří byli dříve léčeni sorafenibem. Jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem štítné žlázy, refrakterním nebo nezpůsobilým k léčbě pomocí radioaktivního jódu, u kterých došlo k progresi během předchozí systémové léčby nebo po ní. K léčbě dospělých pacientů s neresekovatelnými nebo metastazujícími, dobře diferencovanými extrapankreatickými a pankreatickými neuroendokrinními nádory, u kterých došlo k progresi onemocnění po alespoň jedné předchozí systémové léčbě jiné než léčbě analogy somatostatinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Tablety CABOMETYX a tobolky s obsahem onkocantinibu nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat. Monoterapie: doporučená dávka je 60 mg jednou denně. V kombinaci s nivolumabem: doporučená dávka přípravku CABOMETYX je 40 mg jednou denně v kombinaci s nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny. Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžadovat dočasné přerušení léčby a/nebo snížení dávky. Tablety se polykají celé, nerozdrčené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli nejméně 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ:** Protože se většina nežádoucích účinků projevuje na začátku léčby, lékař má pacienta pečlivě sledovat během prvních 8 týdnů léčby, aby posoudil, zda je odůvodněná úprava dávky. Je třeba věnovat pozornost těmto stavům, které mohou nastat: abnormality funkčních testů jater, jaterní encefalopatie, perforace a píštěle, gastrointestinální poruchy, tromboembolické příhody, hemoragie, aneurysmata a arteriální disekce, trombocytopenie, komplikace hojení ran, hypertenze včetně hypertenzní krize, osteonekróza, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, proteinurie, syndrom posteriori reverzibilní encefalopatie, prodloužení QT intervalu, porucha funkce štítné žlázy, abnormality biochemických laboratorních testů. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY:** Opatrnosti je třeba dbát při současném použití se silnými inhibitory CYP3A4 (ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grepový džus), substráty P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol či tolvaptan) a s inhibitory MRP2. Je potřeba se vyhnout dlouhodobému souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital) nebo rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. Účinek cabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nevyšetřoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou. V případě kombinace s warfarinem mají být sledovány hodnoty INR. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** **Těhotenství:** Kabozantinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu cabozantinibem. **Kojení:** Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby cabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Z neklinických bezpečnostních hodnocení vyplývá, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou cabozantinibem. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastější pozorované nežádoucí účinky v monoterapii byly: anémie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hypomagnezemie, hypokalemie, hypoalbuminemie, hypokalcemie, dysgeuzie, bolest hlavy, závrať, hypertenze, hemoragie, dysfonie, dyspnoe, kašel, průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, vyrážka, bolest v končetinách, artralgie, únava, zánět sliznic, astenie, periferní edém, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT a AST, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi. Kompletní seznam nežádoucích účinků při použití v monoterapii a v kombinaci s nivolumabem viz úplné SPC. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **VELIKOST BALENÍ:** 30 tablet (HDPE lahvička). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Ipsen Pharma, 70 rue Balard, 75015 Paris, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/16/1136/002, EU/1/16/1136/004, EU/1/16/1136/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** červenec 2025. **Ke dni publikace tohoto materiálu je výdej přípravku vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen ze zdravotního pojištění.** Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku a s podmínkami uhrady.