

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Špecifická liečby cytostatikami u geriatrických pacientov

Cancer patients admitted to intensive care unit – a six-year retrospective analysis

Stereotaktická radioterapie (SIMT FSRT) mozgových metastáz u pacienta s ALK pozitívnym adenokarcinomem pľúc



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

5

DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých
6 týdnů
400 mg

každé
3 týdny
200 mg

KEYTRUDA®
- možnost flexibilního
dávkování¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIb, IIc nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (na) paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; ⁹ v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii k léčbě dospělých s neresekovatelným jiným než epiteloidním maligním mezoteliomem pleury; 10. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 12. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 13. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 15. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 16. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 17. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 18. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 19. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 20. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 21. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 22. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 23. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii u primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; 24. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 25. v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia IIIA - IVA dle FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu; 26. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 27. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-positivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 28. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 29. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let vyše s CHL nebo pacientů od 12 let vyše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumabu vedotinu, pokud jsou podány ve stejný den. U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacienti léčení přípravkem KEYTRUDA kombinovaně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresi nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresi nemoci se doporučují léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích uvidíte u přípravku (SPC). **Dávkování přípravku KEYTRUDA v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžné použití léčiva. Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodu. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitní zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytl imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnutelné hormonální substituací. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. ⁴ U pacientů s již existujícím autoimunitním onemocněním (AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již existujícího AID. Kromě toho byla častá vzplanutí základního AID, ale většina z nich byla mírná a zvládnutelná. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s CHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce močových cest, anémie, myalgie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v končetině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalcémie, hyponatremie, letargie, suché oči, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujících imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s CHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normální doba nemá být delší než 2 až 8 °C nebo než 12 hodin při pokojové teplotě, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna nebo dvě injekční lahvičky. Jedna 10ml lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/15/1024/002; EU/1/15/1024/003. **Datum poslední revize textu:** 19. 6. 2025. RCN 00028006-CZ. **Způsob vyjdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,10,11,14,17,18,19-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,21,22,24,26,27), více na www.sukl.cz.

*Věnujte prosím pozornost změnám v informacích o léčivém přípravku.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, Tel.: +420 277 050 000, dpoc_czechslovak@msd.com, www.msd.cz

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



Copyright © 2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA a přidružené společnosti. Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5, Česká republika, IČ: 028462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@msd.com, www.msd.cz
CZ-KEY-00996 (14.0), srpen 2025

Editorial

Ve dnech **3.–5. září 2025** se v Brně uskutečnily již **49. Brněnské onkologické dny (BOD)** a současně **39. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky**. Tato největší národní onkologická konference, tradičně pořádaná **Českou onkologickou společností ČLS JEP** a **Masarykovým onkologickým ústavem**, potvrdila i letos své mimořádné postavení v rámci české onkologické komunity.

Program konference byl mimořádně pestrý – zahrnoval **157 vyzvaných přednášek, 123 volných sdělení, 58 posterů** a přivítal **2 433 účastníků**, včetně **více než 100 zahraničních hostů**. Zúčastnilo se také **730 nelékařských zdravotnických pracovníků**, jejichž odborná konference probíhala paralelně a nabídla řadu edukačních sekcí tematicky zaměřených na *prevenci, screeningové programy, výživu, roli case managera v péči o onkologického pacienta i na rozvoj kompetencí a vzdělávání nelékařských zdravotnických profesí*.

Doprovodná *Konference laboratorní diagnostiky v onkologii* nabídla přehled nejnovějších poznatků v oblasti **molekulární diagnostiky, biomarkerů a laboratorních aspektů precizní onkologie**. Významná účast odborníků z oblasti laboratorní medicíny potvrdila rostoucí důležitost mezioborové spolupráce pro moderní onkologii.

Úvodní den zahájila tradiční edukační sympozia věnovaná *onkogynologii a multidisciplinárnímu Gliomeetingu*, který si dlouhodobě drží silnou účast i prestiž. Sekce určená *praktickým lékařům a neoncologům* nabídla aktuální

přehled možností *paliativní péče, nutriční podpory a psychiatrické či psychologické péče o onkologické pacienty*. Velký zájem vzbudil i blok *Data a informatika v onkologii*, který se zaměřil na efektivní sběr dat pro *Národní onkologický registr* a na budoucnost informačního zázemí screeningových programů.

Čtvrteční odborný program se tradičně věnoval hlavním onkologickým diagnózám – **karcinomu prsu, nádorům plic, gastrointestinálním, urogenitálním a gynekologickým malignitám**. Zazněla i aktuální témata z oblasti **radioterapie, imunoterapie a intervenční radiologie**. Pozornost byla věnována rovněž **prevenci a časné detekci zhoubných nádorů**, včetně přednášek o *chemoprevenci, výživových faktorech s karcinogenním potenciálem* či nových možnostech *multicancer early detection testů (MCED)*.

Novinkou letošního ročníku bylo *Onko kino*, které nabídlo praktické ukázky chirurgických výkonů a zákroků doprovázené odborným komentářem a diskusí. Tento formát se setkal s mimořádně pozitivním ohlasem a přinesl nový rozměr edukačních aktivit konference.

I letošní ročník se konal pod záštitou **Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO)**, což dokládá vysokou odbornou úroveň a mezinárodní přesah celé akce. Součástí programu byl také již **pátý ročník International Brno Oncology Days (IBOD)**, který potvrdil význam stře- doevropské spolupráce. Účast přijali renomovaní odborníci z **Lipska, Vídně, Lovaně, Osla, Padovy, Londýna, Var-**

šavy a Říma, přičemž nejpočetnější zastoupení měli tradičně kolegové ze Slovenska. Program *IBOD* se zaměřil na *precizní medicínu, gastrointestinální nádory a vzácné diagnózy, včetně endokrinních a neuroendokrinních tumorů*. Nechyběly ani tradiční formáty *Breaking News* a *Meet the Experts*, které umožnily mladým onkologům konzultovat kazuistiky se světovými odborníky.

Zvláštní pozornost byla letos věnována *mezigeneračnímu propojení odborníků a podpoře mladých lékařů a vědců* prostřednictvím bloků *Case Reports* a *Clinical Research*. Velký ohlas vzbudila také *psychoonkologická konference* s podtitulem *Resilience 2.0 – odolnost v systému péče*, přinášející inspirativní propojení teorie a klinické praxe.

Závěrečný společenský večer, který tradičně poskytl prostor pro přátelská setkání a ocenění významných osobností české onkologie, uzavřel letošní mimořádně úspěšný ročník.

49. Brněnské onkologické dny tak uzavřily pátou dekádu své existence a potvrdily, že představují nejen odborné, ale i společenské fórum, které propojuje onkology, výzkumníky, nelékařské pracovníky, laboratorní specialisty i patientské organizace. S nadějí a očekáváním se již nyní upíráme k příštímu, jubilejnímu **50. ročníku**, který se uskuteční v roce **2026** a bezpochyby bude důstojnou oslavou tradice i pokroku české onkologie.

Za organizační výbor:
doc. MUDr. Radka Lordick
Obermannová, Ph.D., MOÚ, Brno

Obsah | Contents

Editorial	331
PŘEHLEDY REVIEWS	
Monoklonální gamapatie klinického významu – nový skupinový název pro choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Změna přístupu k nemaligním gamapatiím	336
Monoclonal gammopathy of clinical significance – a group name for diseases caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains. A change in the approach to non-malignant gammopathies Adam Z., Řehák Z., Krejčí M., Boichuk I., Pour L.	
Nutrition of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation	345
Výživa pacientov podstupujúcich transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek Kašperová B., Mego M., Čierniková S., Ševčíková A., Kašperová S., Vranovský A., Drgoňa Ľ.	
Změny v přístupu k analýze a hodnocení dědičných patogenních variant <i>TP53</i>	358
Changes in the approach to the analysis and evaluation of inherited pathogenic <i>TP53</i> variants Konečná B., Krutílková V., Kleiblová P., Macůrek L., Kleibl Z.	
Špecifiká liečby cytostatikami u geriatrických pacientov	368
Characteristics of cytostatic therapy in geriatric patients Oláh P., Rejleková K.	
Význam tvorby umenia v procese liečby u žien s karcinómom prsníka	377
The role of art-making as a part of treatment in women with breast cancer Zbiňovská E., Hobzová H.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Cancer patients admitted to intensive care unit – a six-year retrospective analysis	381
Onkologičtí pacienti přijatí na jednotku intenzivní péče – šestiletá retrospektivní analýza Kraft Rovere R., Pires de Souza M. E., Rodrigues Chamse Ddine Y., Hilgert S. F., Cidral D. L., Efraim Stein C., de Lima A. S.	

OPDIVO®
(nivolumab)

VELKÉ PLUS PRO ONKOLOGICKÉ PACIENTY v monoterapii nebo jako kombinovaná léčba



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumab 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace*:** Melanom: v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem a 2 cykly chemoterapie na bázi platiny v první linii u dospělých bez EGFR nebo ALK. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD L1 $\geq 1\%$. **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 jícne (EC nebo GEJ):** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální jícne (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 (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny 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. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **Neoadjuvantní nebo metastazující UC v 1. linii:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg (30 min) každé 4 týdny. **Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců a u léčby NSCLC v kombinaci, MPM v kombinaci, adenokarcinomu žaludku, GEJ nebo jícnu v kombinaci, UC v kombinaci a RCC v kombinaci s kabozantinibem po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepříjemné 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, hyperglykemie, 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, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalémie a hyperkalemie. **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 koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a trnavé modrým, resp. šedým odtrhovacím víčkem; 12 ml nebo 24 ml koncentrátu ve 25ml injekční lahvičce s uzávěrem a modrým, resp. červeným odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-004. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 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.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

CT-guided microwave ablation of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney – a case report 386

CT-navigovaná mikrovlnná ablace renálního karcinomu v podkovovité ledvině – kazuistika

Papagianni A., Balomenos V., Sfakianaki E., Arkoudis N., Palialexis K., Papakonstantinou O., Filippiadis D.

Precizní medicína v hematoonkologii – léčba refrakterního mnohočetného myelomu s masivním extramedulárním postižením BRAF/MEK inhibitory 390

Precision medicine in hemato-oncology – treatment of refractory multiple myeloma with massive extramedullary involvement using BRAF/MEK inhibitors

Štork M., Kotašková J., Ondroušková E., Borský M., Marečková A., Sendlerová N., Mayerová J., Brada M., Boichuk I., Menšíková K., Adam Z., Krejčí M., Sandecká V., Jelínková Z., Krtička M., Nekuda V., Bilčíková M., Hrabčáková V., Vojtková L., Jarošová M., Šlampa P., Pour L.

Stereotaktická radioterapie (SINT FSRT) mozkových metastáz u pacienta s ALK pozitivním adenokarcinomem plic 398

Stereotactic radiotherapy (SINT FSRT) of brain metastases in a patient with ALK-positive lung adenocarcinoma

Hnidáková L., Pospíšil P., Garčic J., Grell P., Belanová R., Hynková L., Maistryšzinová J., Bílek O., Turčáni P., Burkoň P., Slávik M., Šlampa P., Kazda T.

AKTUALITY Z NÚVR | NUVR REPORTS 401

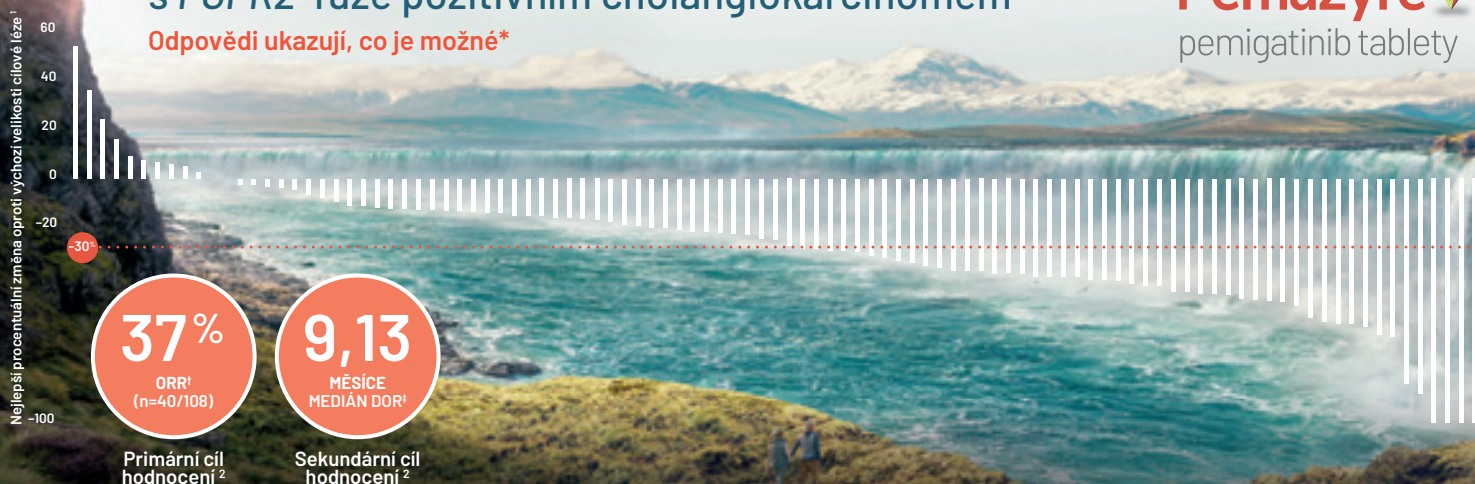
AKTUALITY Z KONGRESU | CONGRESS REPORTS

Od první volby k vyšším liniím: jak optimálně vystavět sekvenční léčbu mCRC 404

Cílená inovace pro vhodné pacienty s FGFR2-fúze pozitivním cholangiocarcinomem

Odpovědi ukazují, co je možné*

Pemazyre
pemigatinib tablety



* Odpověď nádoru byla hodnocena nezávislou revizní komisí podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) verze 1.1.1.² Červeně tečkovaná čára označuje mezni hodnotu pro PR (~30 %).

¹ ORR: 37,0 % (95% CI: 27,94–46,86); CR: 2,8 % (n=3); PR: 34,3 % (n=37).²

² Medián DOR: 9,13 měsíce (95% CI: 6,01–14,49).²

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

1. Abou-Alfa GK, et al. Lancet Oncol. 2020;21:671–84 (DCO: 22 March 2019); 2. PEMAZYRE® (pemigatinib). Summary of Product Characteristics. 2023 (DCO: 8 July 2021).

Obrázek 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. Obrázek je pouze ilustrativní; přesné záznamy vodopádového grafu naleznete na: <https://www.pemazyre.eu/gb/hcp/efficacy>

Monoterapie přípravkem Pemazyre je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiocarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterého došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie.

Incyte

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 fibroblastového růstového faktoru (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 FGFR 2 musí být znám před zahájením léčby přípravkem Pemazyre. Hodnocení pozitivitu fúze FGFR 2 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 progresi 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 nebo 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. **Hyperfosfatémie:** hyperfosfatémie je farmakodynamický účinek, který se očekává při podávání pemigatinibu. Doporučení pro léčbu hyperfosfatémie zahrnují omezení fosfátů ve stravě, podávání léčby snižující hladinu fosfátů a v případě potřeby úpravu dávky. Další podrobnosti viz SmPC. **Hypofosfatémie:** v případě výskytu hypofosfatémie 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 zákalové 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 progresující 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 klinicky 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:** hyponatémie, hyperfosfatémie, hypofosfatémie, dysgeuzie, suché oči, nauzea, stomatitida, průjem, zácpa, sucho v ústech, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, toxicita nehtů, alopecie, suchá kůže, artralgie, únava, zvýšená hladina kreatininu v krvi. **Časté:** serózní odchlípení sítnice, keratitis punctata, rozmazané vidění, trichiáza, 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 číslo:** EU/1/21/1535/001-006. **Datum první registrace:** 26. března 2021. **Datum posledního prodloužení registrace:** 16. února 2024. **Datum revize:** 02/2024. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:** Swixx Biopharma s.r.o., Hyberská 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 2

Monoklonální gamapatie klinického významu – nový skupinový název pro choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Změna přístupu k nemaligním gamapatiím

Monoclonal gammopathy of clinical significance – a group name for diseases caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains. A change in the approach to non-malignant gammopathies

Adam Z.¹, Řehák Z.², Krejčí M.¹, Boichuk I.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Do skupiny monoklonálních gamapatií se řadí jak maligní nemoci typu mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie, tak benigní proliferace plazmocytů či lymfoplazmocytů s tvorbou obvykle nevysoké koncentrace monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců. Pro stavy s nemaligní proliferací se používá termín monoklonální gamapatie nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS). **Cíl:** V posledních 25 letech se výrazně prohloubilo poznání různých forem nemocí, které jsou způsobeny produkty benigní lymfoplazmocytární či plazmocytární proliferace. Byly pro ně použity následující termíny: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of cutaneous significance, monoclonal gammopathy of neurological significance. V letech 2018–2020 byl mezinárodní hematologickou komunitou akceptován skupinový název monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS) pro všechny stavy, u nichž poškození organismu etiopatogeneticky souvisí s produkty uvedených buněčných klonů. V textu uvádíme přehled všech klinických jednotek, které do této skupiny patří, a stručně etiopatogenezi a léčbu těchto chorob. **Závěr:** MGCS je nový termín, který si zaslouží začlenění do nové Mezinárodní klasifikace nemocí, což by pomohlo zlepšit epidemiologické informace o těchto velmi vzácných chorobách. V léčbě MGCS se používají stejné postupy jako při léčbě maligních gamapatií. Pacienti s MGCS jsou diskriminováni, protože jejich diagnózy nejsou začleňovány do registračních studií nových léků. Proto lze cílenou léčbu použít pouze se schválením plátce zdravotní péče.

Klíčová slova

monoklonální gamapatie klinického významu – monoklonální gamapatie nejistého významu – monoklonální imunoglobulin – volné lehké řetězce

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.cz,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 8. 2025
Přijato/Accepted: 10. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025336

Summary

Background: The group of monoclonal gammopathies includes both malignant diseases, such as multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia, and benign proliferations of plasma cells or lymphoplasmacytic cells with the formation of usually low concentrations of monoclonal immunoglobulin and/or free light chains. The term monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is used for conditions with non-malignant proliferation. **Aim:** In the last 25 years, understanding of the various forms of diseases caused by products of benign lymphoplasmacytic or plasma cell proliferation has significantly increased. The following terms have been used for them: monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal gammopathy of cutaneous significance, monoclonal gammopathy of neurological significance. In the years 2018–2020, the international hematology community accepted the group name monoclonal gammopathy of clinical significance for all conditions in which organ damage is etiopathogenetically related to the products (MGCS) of these cell clones. The text presents an overview of all clinical units that belong to this group and briefly discusses the etiopathogenesis and therapy of these diseases. **Conclusion:** MGCS is a new term that deserves to be incorporated into the new International Classification of Diseases, which would help improve epidemiological information about these very rare diseases. The same drugs used to treat malignant gammopathies are used in the treatment of MGCS. Patients with MGCS are discriminated, because their diagnoses are not included in the registration studies of new drugs. Therefore, targeted treatment can only be used with the approval of the healthcare payer.

Key words

monoclonal gammopathy of clinical significance – monoclonal gammopathy of undetermined significance – monoclonal immunoglobulin – free light chains

Úvod

Monoklonální gamapatie je termín, pod nějž jsou zahrnovány jak maligní choroby (mnohočetný myelom a Waldenströмова makroglobulinemie), tak i nemaligní stavy s tvorbou monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců.

Poznání maligních gamapatií, mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie je věnováno podstatně více pozornosti, a tedy i publikací než poznání skupiny nemocí, u nichž je monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce tvořen malým buněčným klonem, který ještě nezískal vlastnosti maligní buněčné populace. Proto tímto klonem tvořené patologické bílkoviny mají obvykle nízkou koncentraci, která zůstává dlouhodobě stabilní.

Nemaligní gamapatie z pohledu Jana Waldenströma vypadala benigně, proto ji nazval benigní gamapatií. Robert Kyle však prokázal, že až tak benigní není, protože v průběhu života dochází u malé části nositelů této odchylky k transformaci do maligní choroby, a tak změnil název z benigní gamapatie na monoklonální gamapatii nejistého významu.

Z dnešního pohledu představují tyto nemaligní gamapatie prekancerózu s možnou transformací do maligní gamapatie, a proto je jejich nositelům nabízeno sledování, jehož cílem je včasná detekce transformace do maligní choroby a včasné zahájení léčby – dříve než

dojde k nevratnému poškození nemocného maligní chorobou.

V roce 2025 se tyto nemaligní gamapatie již dělí na jednu velkou skupinu, monoklonální gamapatii nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS), a jednu početně malou, ale neskonale pestrou skupinku chorob se zastřešujícím názvem monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS).

MGUS vyjma rizika transformace do maligní choroby svému nositeli nijak závažněji neubližuje (osoby jsou asymptomatické), a proto nevyžaduje léčbu, jen sledování s cílem včasné detekce případné transformace a včasné zahájení léčby.

Buňky, které jsou podkladem MGCS, mají biologicky podobný nemaligní charakter jako buňky MGUS, ale jimi tvořený monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce způsobuje patologické změny organismu, které mohou způsobit i smrt. Proto tyto choroby, ačkoliv jsou z pohledu proliferace benigní, vyžadují cílenou léčbu potlačující tento patologický klon. Současné dělení nemaligních gamapatií ilustruje schéma 1.

Buňky, které jsou podkladem MGCS, mají biologicky podobný nemaligní charakter jako buňky MGUS, ale jimi tvořený monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce způsobuje patologické změny organismu, které mohou způsobit i smrt. Proto tyto choroby, ačkoliv jsou z pohledu proliferace benigní, vyžadují cílenou léčbu potlačující tento patologický klon. Současné dělení nemaligních gamapatií ilustruje schéma 1.

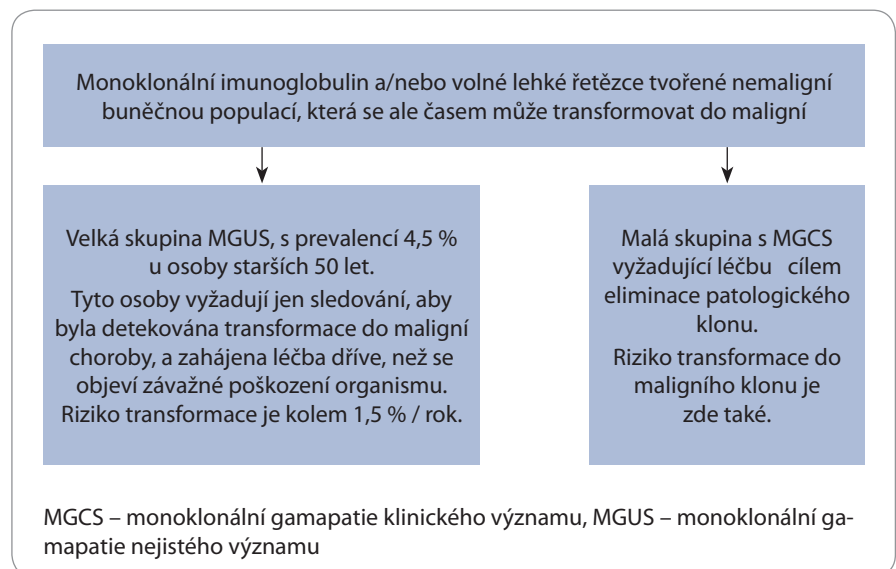


Schéma 1. MGUS versus MGCS.

To je zásadní změna úhlu pohledu na nemaligní gamapatie.

Vývoj poznání nemaligních monoklonálních gamapatií

Termín monoklonální gamapatie se používá pro klinické stavy, u nichž lze laboratorně prokázat přítomnost monoklonálního imunoglobulinu a/nebo klonální expanzi volných lehkých řetězců v séru a/nebo v moči.

Maligní choroby spojené s monoklonální gamapatií svým destruktivním vlivem na organismus na sebe upozornily již dávno, a tak se v medicínské literatuře objevil popis mnohočetného myelomu již v 19. století a popis Waldenströmovy makroglobulinemie počátkem 20. století.

Skutečnost, že monoklonální imunoglobulin může být přítomen také u osob bez projevů výše uvedených chorob, byla rozpoznána mnohem později než uvedené maligní nemoci.

V 60. letech minulého století začal používat Jan Waldenström termín benigní monoklonální gamapatie pro popis vyšetřovaných osob, u nichž laboratorně prokázal přítomnost monoklonálního imunoglobulinu při absenci klinických příznaků i morfologického průkazu maligní choroby typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie nebo jiné maligní lymfoproliferace. První publikace s tímto termínem jsme našli z roku 1964 [1].

V roce 1978 navrhl Robert Kyle změnu termínu benigní monoklonální gamapatie na nový termín monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS, viz výše). Ve své práci popsal sledování skupiny 241 osob s benigní monoklonální gamapatií, která se v mnohých případech transformovala v průběhu sledování v mnohočetný myelom (MM), v morbus Waldenström nebo v AL-amyloidózu. Frekvence transformací MGUS v maligní chorobu byla v tomto souboru 1,5 % za rok. Vzhledem k nejisté budoucnosti lidí s „benigní“ monoklonální gamapatií navrhl Kyle používat právě termín MGUS [2]. Tento je trvale používán a dnes již má i svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (D-478).

Vývoj poznání na mezinárodní úrovni se odrazil s určitým zpožděním také

v domácích publikacích. První popis benigní monoklonální gamapatie se v české literatuře objevil v pohnutém roce 1968, a to s termínem benigní monoklonální hyperglobulinemie [3].

První přehledovou publikaci o tom, že u monoklonálních gamapatií jsou poškozeny ledviny, vydali Špička et al. v roce 1995 [4] a v roce 1998 vychází popis ukládání lehkých řetězců v ledvinách ve formě amorfních hmot [5]. Tyto práce jsou u nás jedny z prvních, které poukazují na poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci.

V roce 2001 popsali Bradwell et al. ekonomicky přijatelnou metodu stanovení volných lehkých řetězců v séru [6].

V roce 2010 byl definován termín monoklonální gamapatie nejistého významu tvořená pouze lehkými řetězci (light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance – LC-MGUS). Tato odchylka byla definována jako abnormální poměr volných lehkých řetězců v séru při absenci kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu a zvýšení koncentrace postiženého volného řetězce (involved free light chain – FLC) nad horní limit normy [7]. Později bylo toto kritérium doplněno o odpad Bence-Jonesovy bílkoviny v moči: odpad do 0,5 g/24 hodin, čímž se LC-MGUS odlišuje od jednotky zvané idiopatická Bence-Jonesova proteinurie (Bence-Jonesova bílkovina $\geq$ 0,5 g/24 hodin), která je již spojena s podstatně vyšším rizikem transformace do MM [7].

V letech 2000–2020 se podstatně rozšířilo poznání velmi pestrých forem poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem. Četné popisy případů a malých sérií pacientů dokumentovaly skutečnost, že klonální plazmatické buňky či lymfoplazmocytární buňky mohou v některých případech produkovat pro organismus toxický monoklonální imunoglobulin (M-Ig), který může poškozovat člověka, i když počtem buněk a pomalou proliferací jde o malý nemaligní klon, který by pro svoji nepočetnost a nevelkou koncentraci monoklonálního imunoglobulinu nevyžadoval žádnou léčbu.

Již téměř před 20 lety, v roce 2006, vydal profesor Giuseppe Merlini v ča-

sopise Blood článek s názvem Dangerous small B-cell clone. V něm upozornil na někdy přehlíženou skutečnost, že nebezpečný malý nemaligní klon, odvozený z B-línie, produkuje pro člověka toxický monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce, které mu ubližují a případně jej zabíjí [8]. Pro tyto případy již v roce 2006 doporučil léčbu vedoucí k potlačení těchto buněčných klonů, i když nevykazují známky maligní proliferace. Pro tuto léčbu použil termín clone oriented therapy.

V letech 2000–2025 byly popsány další nové formy (klinické jednotky) poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem či jeho částmi. Zjistilo se, že nejčastěji jsou monoklonálním imunoglobulinem poškozeny ledviny, kůže anebo nervový systém, a pro tyto nejčastější formy vznikla skupinová pojmenování, která se objevují v medicínské literatuře:

- monoclonal gammopathy of cutaneous significance [9–11];
- monoclonal gammopathy of renal significance [12–14];
- monoclonal gammopathy of neurological significance [15,16].

V roce 2018 kolektiv odborníků zaměřených na oblast monoklonálních gamapatií, mezi nimiž byl opět Robert Kyle z Mayo Clinic a další známé osobnosti z USA a Evropy, navrhl nový zastřešující termín monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS). Tento název vznikl jako mezinárodní konsenzus odborníků na monoklonální gamapatie [17].

Termín MGCS je skupinový název pro mnoho klinických jednotek a patologických stavů, v jejichž etiopatogenezi má zásadní roli monoklonální imunoglobulin nebo jeho části a u nichž se osvědčila léčba potlačující tvorbu toxického monoklonálního imunoglobulinu (clone oriented therapy).

Návrh nové klinické jednotky MGCS byl poprvé zveřejněn v roce 2018 v časopise Blood [17]. Edukační kniha vydávaná pravidelně u příležitosti sjezdů Americké hematologické společnosti obsahovala v roce 2020 kapitolu věnovanou této jednotce [18]. Je psána s typickou didaktickou důsledností její au-

torky Angely Dispenzieri. Termín MGCS byl tedy v roce 2020 akceptován Americkou hematologickou společností [18].

Poměrně velký počet publikací na téma MGCS, který se objevil po roce 2020, signalizuje přijetí tohoto skupinového označení mezinárodní odbornou veřejností.

V roce 2024 byl skupině nemocí řazených do kategorie MGCS věnován další článek v edukační knize Americké hematologické společnosti [19], protože tento termín je spojen se změnou léčebného přístupu k nemaligním gamapatiím.

Vývoj poznání nemaligních monoklonálních gamapatií shrnuje tab. 1.

Definici termínu MCS uvádí tab. 2.

Etiopatogeneze poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci

Ferland et al. v první publikaci z roku 2018 rozčlenili jednotku MGCS dle známého či předpokládaného etiopatogenetického mechanismu poškození organismu na tyto podskupiny:

- poškození organismu vzniká vlivem de-
pozit monoklonálního imunoglobulinu
nebo jeho částí ve formě amorfni, kry-
stallické, mikrotubulární nebo fibrilární;
- poškození organismu vzniká protilát-
kovou aktivitou monoklonálního imu-
noglobulinu namířenou proti tkáňo-
vým antigenům (autoantigenům);

- poškození organismu vzniká tvorbou
imunitních komplexů, jejichž součástí
je monoklonální imunoglobulin, s ná-
slednou aktivací komplementu;
- poškození organismu vzniká zvýše-
nou tvorbou cytokinů (interleukinů),
přičemž monoklonální imunoglobulin
s touto zvýšenou tvorbou nějak sou-
visí; podrobnější patofyziologie těchto
procesů není známa;
- etiopatogeneze poškození organismu
zatím vůbec není známa [17].

Dělení popsaných jednotek spadajících pod skupinové označení MGCS obsahuje tab. 3A a 3B. Druhé možné dělení MGCS je dle dominující orgánové či

Tab. 1. Vývoj poznání a terminologie pro přítomnost monoklonálního imunoglobulinu či klonálních volných lehkých řetězců bez přítomnosti maligního onemocnění.

Waldenström, 1960 [1]	benigní monoklonální gamapatie
Kyle, 1978 [2]	monoklonální gamapatie nejistého významu – monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS (dg. MKN-10: D-472)
Bradwell et al., 2001 [6]	nově zavedl stanovení volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chain – FLC) v séru do klinické praxe
Dispenzieri et al., 2010 [7]	monoklonální gamapatie nejistého významu z lehkých řetězců – light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance – LC-MGUS (dg. MKN-10: D-472)
Lipsker, Claveau et al., Berk-Krauss et al., Leung et al., Amaador et al., Visentin et al., Mani et al., 2010–2020 [9–16]	prohloubilo se poznání různých forem poškození organismu monoklonálním imu- noglobulinem, získány zkušenosti s „clone oriented therapy“ a vznikla skupinová označení: • monoclonal gammopathy of renal significance, • monoclonal gammopathy of neurological significance, • monoclonal gammopathy of cutaneous significance
Ferland et al., 2018 [17]	skupina odborníků z Mayo Clinic a Evropy navrhla nový zastřešující termín: monoklo- nální gamapatie klinického významu – monoclonal gammopathy of clinical signifi- cance – MGSC) návrh charakterizovali jako nový koncept s terapeutickou implikací
Dispenzieri et al., 2020, Iberri et al., 2024 [18,19]	kapitoly v edukačních knihách Americké hematologické společnosti s názvem Mono- clonal Gammopathy of Clinical Significance – MGCS z let 2020 a 2024

Tab. 2. Definice monoklonální gamapatie klinického významu (MGCS) [17].

- V histologickém a cytologickém vyšetření kostní dřeně není nález odpovídající morfologickým kritériím MM či MW anebo jiné maligní lymfoproliferaci, počet klonálních plazmocytů je, stejně jako u MGUS, nižší než 10 %.
- Je přítomna kompletní molekula M-Ig nebo alespoň klonální lehké řetězce.
- V etiopatogenezi poškození organismu byla prokázána klíčová role monoklonálního imunoglobulinu. V případech potlačení jeho produkce reparační mechanismy vedou k ústupu patologických změn.

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, MM – mnohočetný myelom, MW – Waldenströмова makroglobulinemie

Tab. 3A. Monoklonální gamapatie klinického významu způsobená depozity kompletní molekuly monoklonálního imunoglobulinu anebo její části v organizované anebo neorganizované formě. Upraveno dle [17].**Organizovaná struktura depozit M-Ig**

klinická jednotka	ultrastruktura depozit	charakteristika vyvolávající monoklonální gamapatie	nejčastěji postižené orgány
systémová Al-amyloidóza	fibrilární	lambda LC 75 % kappa LC 25 % M-IgM < 10 %	srdce v 80 %, ledviny v 70 %
typ I kryoglobulinémie	mikrotubulární nebo krystalická	M-IgG nebo M-IgM	kůže, ledviny, periferní nervy
imunotaktoidní glomerulopatie	mikrotubulární	CLL – like klonální proliferace v 50 %	ledviny
získaný Fanconiho syndrom	krystalická	kappa FLC > 90 % část VK1	ledviny, proximální tubulopatie
histiocytóza s ukládáním krystalů	krystalická	kappa FLC	ledviny, kornea, klouby, lymfatická tkáň
krystalová keratopatie	krystalická	M-IgG	kornea

Neorganizovaná struktura depozit M-IgM

MIDD		LCDD: (pouze FLC, v 80 % kappa VK1 a VK4 HCDD: trun- cated HC obvykle gama 1 a gama 3 LHCCD: FLC + trun- cated HC	ledviny v 100 % depozita v glomerulární a bazální membráně, játra v 30 %, srdce v 30 %
proliferativní glomerulonefri- tida s depozity monoklonálních IgG (PGNMID)	neorganizovaná depozita	obvykle M-IgG3	ledviny
macroglobulinosis		M-IgM	kůže (dermis)

CLL – chronická lymfatická leukemie, GOMMID – glomerulonefritida s organizovanými mikrotubulárními depozity M-IgM, HCDD – heavy chain deposition disease, LCDD – light chain deposition disease, LHCCD – light and heavy chain deposition disease, MIDD – monoclonal immunoglobulin deposition disease

tkáňové lokalizace poškození, to je uvedeno v další publikaci z Mayo Clinic [20]. Překvapující pestrost klinických projevů ilustruje schéma 2.

Průkaz souvislosti poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem je v běžném klinickém provozu možný jen v některých případech. U chorob, které jsou tvořeny depozity monoklonálního imunoglobulinu, je vždy základem stanovení diagnózy odběr patologické tkáně, morfologické vyšetření a přesná typizace depozit. Zde pomůže stanovení izotypu lehkého řetězce a podtřídy monoklonálního imunoglobulinu jak v séru, tak v patologické depozici.

U chorob, které mají jiný patofyziologický mechanismus než vznik depozit,

je přesné stanovení diagnózy obtížnější. Pokud se předpokládá imunitní proces, kterého se účastní monoklonální imunoglobulin, používají některá zahraniční pracoviště purifikaci monoklonálního imunoglobulinu a stanovení jeho afinity k potenciálním autoantigenům. To ale není náplní práce našich standardních nemocničních laboratoří. V některých případech pomáhá stanovení celkové aktivity komplementu a jeho jednotlivých složek. CH50 je test na zjištění celkové aktivity komplementu. Aktivita je udávána jako množství séra potřebného k lýze 50 % buněk. Nízká hodnota CH50 a C4 složky komplementu signalizují aktivaci klasické dráhy pomocí imunitních komplexů. To je prokaza-

telné u kryoglobulinemie II., ale i I. typu a u normolipemické xantomatózy. V případě γ -HCDD (heavy chain deposition disease) dochází taktéž k aktivaci komplementu klasickou cestou.

Nízká koncentrace C3 složky komplementu je typická pro alternativní cestu aktivace komplementu a může být přítomna u trombotické mikroangiopatie asociované s monoklonálním imunoglobulinem (thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy) [17].

V případech, kdy patofyziologické mechanismy nejsou známy, se souvislost usuzuje z epidemiologických dat. Za průkaz souvislosti patologického procesu s monoklonální gamapatií se také

Tab. 3B. Monoklonální gamapatie klinického významu a její projevy způsobené vazbou M-Ig na autoantigeny a dalšími mechanismy. Upraveno dle [17].

Protilátkové aktivity			
	Mechanismus	Hlavní charakteristika monoklonální gamapatie	Nejčastěji postižené orgány
smíšená kryoglobulinemie typu II	monoklonální IgM se váže na polyklonální IgG	M-IgM	imunitními komplexy způsobená vaskulitida s poškozením kůže, ledvin periferních nervů
získaný angioedém, získaný deficit C1 inhibitoru	C1 inhibitor	M-IgM	angioedém
von Willebrandova choroba	protilátka proti vWF aj.	M-IgM	krvácení
bulózní kožní onemocnění	vazba M-IgA na dermoepidermální junkci	M-IgA,	kožní puchýře typu pemphigu
nemoc chladových aglutininů	vazba M-IgM na erytrocyty	M-IgM	chladem indukovaná intravaskulární hemolýza
IgM periferní neuropatie	vazba M-IgM na antigeny periferních nervů (MAG)	M-IgM	ataxická polyneuropatie
aktivace CAP	nejasný mechanismus, zřejmě M-Ig namířený proti regulačnímu proteinu	M-IgG	ledviny
Nejasná souvislost M-Ig s nadprodukcí cytokinů			
POEMS syndrom	VEGF	lambda LC téměř vždy, v 50 % M-IgA, osteosklerotická kostní ložiska	periferní nervy ve 100 %, ale i další manifestace
Zatím neobjasněné mechanismy			
capillary leak syndrome		M-IgG, vzácně M-IgA	systémové
TEMPI syndrom		M-IgG	systémové
neutrofilní dermatóza		M-IgA > 80 % vyjma Sweet syndromu; do této kategorie patří pyoderma gangrenosum, Sweet syndrom, subkorneální pustulózní dermatóza a erythema elevatum diutinum	kožní projevy různého typu
získané onemocnění cutis laxa		M-IgG často společně s gama HCDD	kožní, ale i další lokalizace, plíce a trávicí trakt
skleromyxedém		M-IgG	kůže a další lokalizace
skleredém		M-IgG	pouze kůže
syndrom Schnitzlerové	získaná autoinflamatorní choroba s deregulací IL-1	M-IgM	kůže, systémové příznaky + osteosklerotická ložiska
sporadic late onset nemaline myopathy		dominantně M-IgM	
	poškození kosterních svalů		

CANOMAD – chronická ataktická neuropatie, oftalmoplegie, monoklonální imunoglobulin (IgM), chladové aglutininy, disialosylóvé protilátky, CAP – complement alternative pathway, HCDD – heavy chain deposition disease, IL-1 – interleukin 1, MAG – glykoprotein asociovaný s myelinem, M-Ig(A/G/M) – monoklonální imunoglobulin, POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, TEMPI – teleangiektáza, erytrocytóza, monoklonální gamapatie, perinefrické kolekce tekutin, intrapulmonární zkraty, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, vWF – von Willebrandův faktor

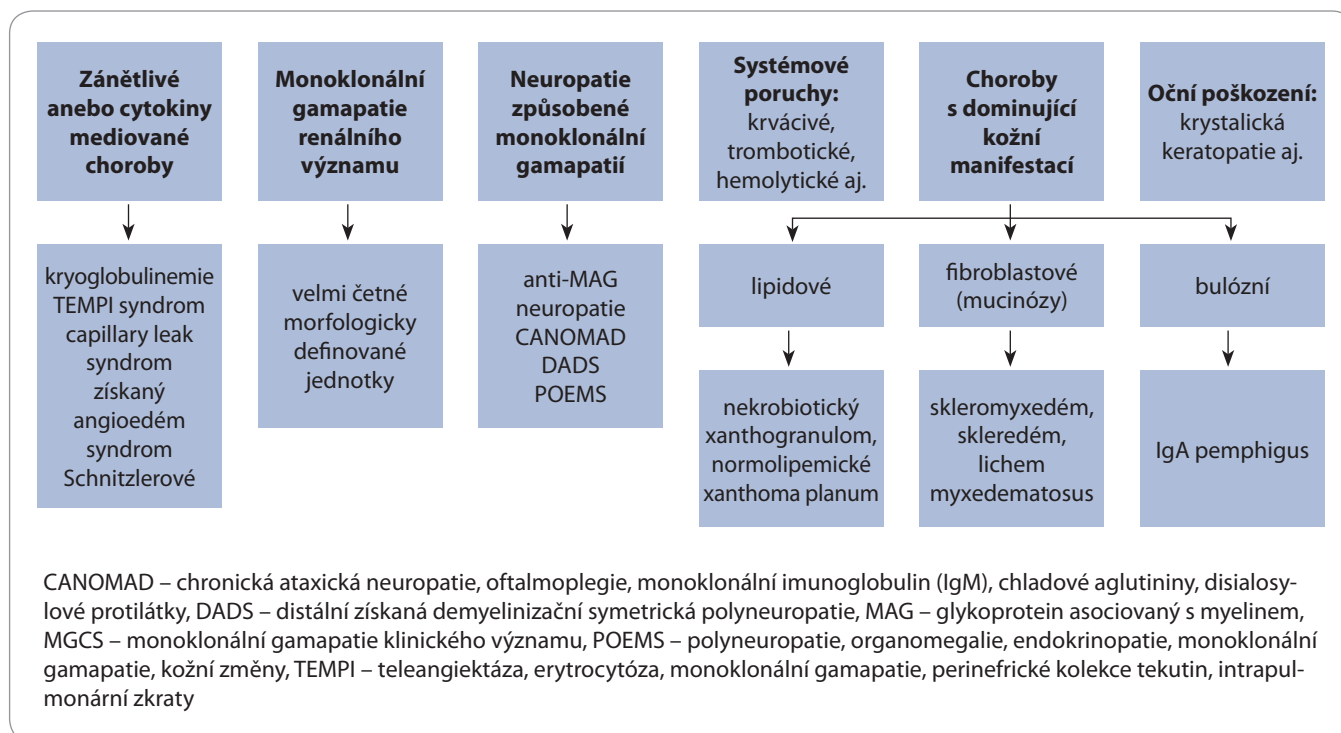


Schéma 2. Choroby řazené pod skupinové označení MGCS [17,18].

považuje ústup procesu či jeho vymizení po potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců účinnou léčbou.

V dalších textech jsou stručně charakterizovány jednotlivé formy poškození dle jejich orgánové či tkáňové lokalizace. MGCS a podobně i MGUS se mohou vyvíjet směrem k maligní proliferaci (schéma 3).

Epidemiologie

Pacienti s MGCS tvoří podstatně menší skupinu ve srovnání s osobami s MGUS. Vyjma AL-amyloidózy, jejich počet není zmapován epidemiologickými studiemi. Recentní publikace z roku 2023 popisuje incidenci AL-amyloidózy v jednotlivých zemích Evropy a v USA od 0,8 do 1,3/100 000 osob, bez většího rozdílu mezi USA a evropskými zeměmi [21]. Zbývající formy MGCS již patří do kategorie velmi vzácných nemocí. Ilustrovat četnost těchto velmi vzácných chorob lze následujícími analýzami.

Frekvence poškození ledvin mezi pacienty s MGUS

Epidemiologická studie z Mayo Clinic zahrnovala 21 463 osob starších 50 let.

Jejím cílem bylo získat informace o prevalenci LC-MGUS, která byla stanovena na 0,8 % obyvatel ve věku ≥ 50 let. Prevalenci klasického MGUS + LC-MGUS stanovili na 4,2 % v populaci ve věku ≥ 50 let. Překvapivým a zásadním zjištěním bylo, že 30 ze 129 pacientů (tj. 23 %) s LC-MGUS mělo diagnostikováno poškození ledvin. Příčina poškození ledvin a souvislost s LC-MGUS nebyla v této práci zkoumána [7]!

Autoři z Innsbrucku ve skupině 2 935 osob s diagnózou MGUS již cíleně analyzovali frekvenci výskytu poškození ledvin souvisejícího s FLC anebo s M-Ig. Poškození ledvin odpovídající monoklonální gamapatii renálního významu prokázali u 44 z 2 935 (1,5 %) osob kontrolovaných pro MGUS. Z těchto 44 pacientů bylo 20 (46 %) pacientů s IgG-MGUS, 11 (25 %) pacientů s IgM-MGUS, 3 (7 %) pacienti s IgA-MGUS, 1 (2 %) pacient s IgD MGUS a 9 (21 %) pacientů s LC-MGUS [22].

Frekvence syndromu Schnitzlerové mezi pacienty s monoklonální gamapatií typu IgM

Podobnou formu screenování určité formy poškození v souboru osob sledovaných pro MGUS má další studie z Mayo

Clinic. V letech 1972–2010 zde evidovali pouze 16 pacientů s diagnostikovaným syndromem Schnitzlerové. Ve sledování však měli 4 103 pacientů s MGUS typu IgM (MGUS-IgM). Když v tomto souboru osob s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM provedli screening syndromu Schnitzlerové, tak odhalili dalších 46 nových případů, u nichž hematolog tento problém dříve přehlížel. Celkem tedy syndrom Schnitzlerové postihl 62 osob ze souboru 4 103 sledovaných pro monoklonální imunoglobulin typu IgM, tedy 1,5 % [23]!

V obou citovaných studiích byla stejná frekvence (prevalence) poškození monoklonálním imunoglobulinem u osob sledovaných pro MGUS, která činila 1,5 % [22,23].

Při cíleném pátrání bude frekvence poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci vyšší, než je praxe.

Diagnostika

Diagnostika těchto chorob ve většině případů vyžaduje biopsii poškozené tkáně. Je nutné, aby kliník upozornil patologa na tuto možnost a požádal jej, aby souvislost s gamapatií cíleně hledal [24].

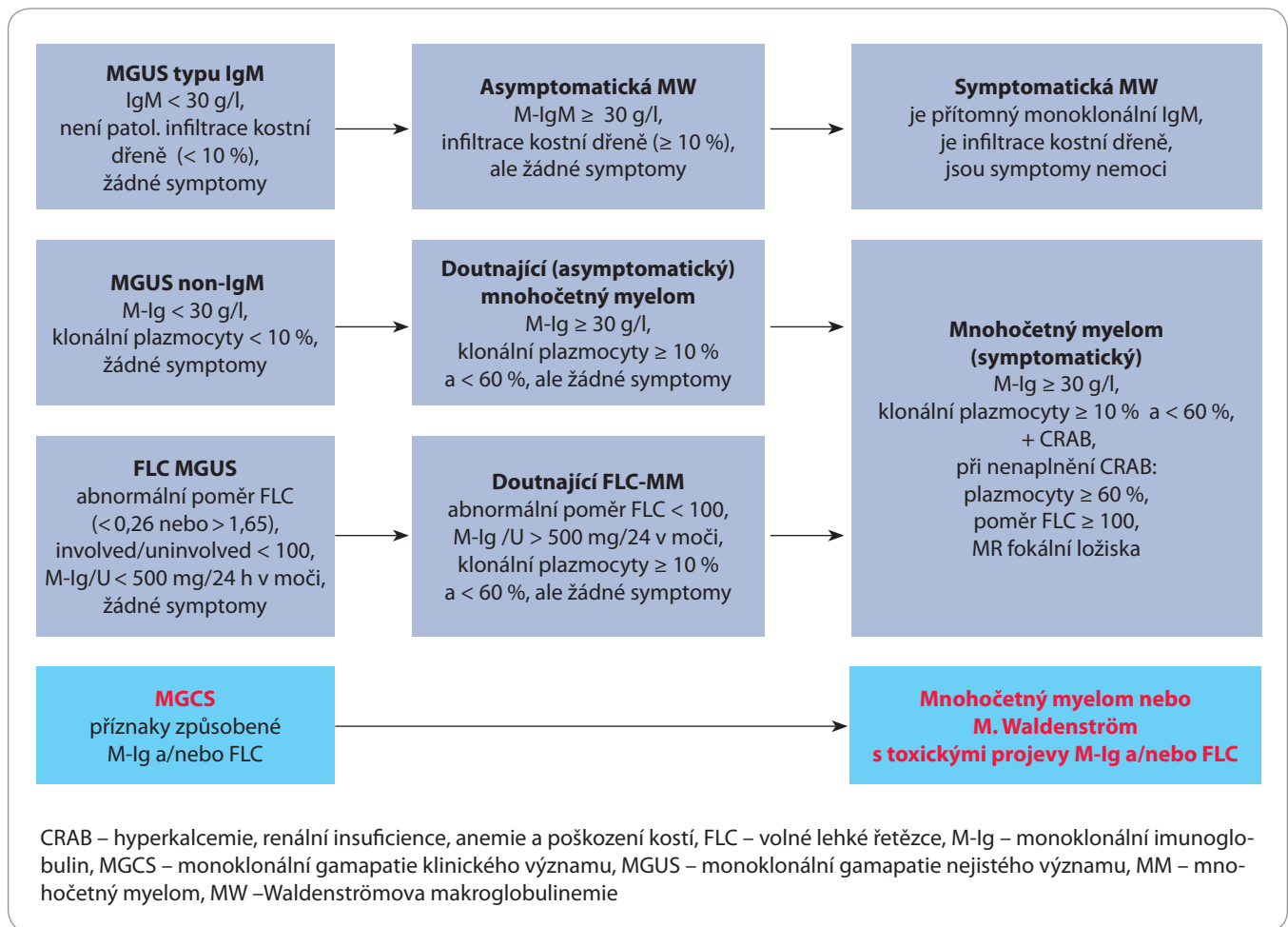


Schéma 3. Zprvu nemaligní gamapatie se mohou transformovat do maligní choroby.

V diagnostice MGCS mají velmi důležitou roli zobrazovací vyšetření, vč. PET/CT zobrazení s použitím fluorodeoxyglukózy FDG-PET/CT a také zobrazení pomocí NaF-PET/CT, které má potenciál odhalit ložiska akcelerované kostní novotvorby. Ta jsou typická třeba pro syndrom Schnitzlerové, POEMS syndrom a osteosklerotický myelom [25].

Léčba

Diagnóza MGCS má jasné terapeutické konsekvence. Patologické stavy, které jsou řazeny do této skupiny nemocí, by se měly léčit stejně jako maligní gamapatie – s cílem dosažení kompletní remise, vymizení tvorby toxického monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců [19].

Formou randomizované klinické studie to bylo prokázáno jenom pro AL-amyloidózu, protože tato nemoc je

z této skupiny nejčastější. V tomto případě přidání monoklonální protilátky daratumumabu ke klasické léčbě bortezomibem, cyklofosfamidem a dexametazonem výrazně zlepšilo léčebné výsledky. Ve skupině s daratumumabem dosáhlo kompletní hematologické remise 53,3 % léčných, zatímco ve skupině bez daratumumabu pouze 18,1 % nemocných [26]. Zásadní přínos daratumumabu pro tuto nemaligní gamapatii potvrdila i další studie [27]. Tyto závěry lze extrapolovat i pro léčbu dalších chorob ze skupiny MGCS, u nichž je nutné zastavení produkce toxického monoklonálního imunoglobulinu. Vždy je nutno použít tu nejúčinnější léčbu.

U chorob, u nichž monoklonální imunoglobulin poškozuje organismus imunitním mechanismem, je druhou možností pravidelná udržovací léčba imunomodulačními dávkami nitrožil-

ních imunoglobulinů (intravenous imunoglobulins – IVIG). Efekt léčby imunomodulačními dávkami IVIG se vysvětluje inhibicí autoprotilátkové aktivity monoklonálního imunoglobulinu, modifikací funkce komplementu a ovlivněním buněčné odpovědi.

Závěr

Klinická jednotka MGCS nemá svůj kód v Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN), zatímco monoklonální gamapatie nejistého významu jej má (D470). Vytvoření kódu pro MGCS v nové MKN považujeme za důležité, aby byla možná evidence těchto nemocí. Je to také důležité pro správné vykazování léčby plátcům zdravotní péče. Počet jednotek, které lze zařadit do kategorie MGCS ve srovnání s rokem 1993, kdy jsme vydali první přehlednou práci na toto téma, se velmi výrazně zvýšil [28,29].

Velkým problémem je diskriminace pacientů s MGCS. Klinické studie registrované nové léky se věnují chorobám s dostatečnou incidencí, aby se náklady na výzkum a registrační studie firmám vrátily. Žádné registrační studie nových léků se nezajímají o malé počty nemocných, kteří mají benigní plazmocelulární či lymfoplazmocytní proliferaci, která svými produkty poškozuje člověka a vyžaduje tzv. clone oriented therapy. Účinnou léčbu novými léky lze těmto pacientům podat, pouze pokud ji pro konkrétního pacienta schválí plátcové zdravotní péče. Podkladem pro tyto žádosti jsou popisy případů či malých sérií pacientů, protože žádné randomizované studie s novými léky zde neexistují.

Proto považujeme za důležité, aby tato skupina nemocí co nejdříve získala svůj kód v MKN nemocí, a stala se tak viditelnou ve statistikách.

V dalších textech velmi stručně charakterizujeme poškození ledvin, poškození kůže a další formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem [24,30].

Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: MZ ČR – RVO 65269705 a Institucionální aktivity MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatura

- Waldenström J. The occurrence of benign, essential monoclonal (M-typ) non makromolecular hyperglobulinemie and its differential diagnosis IV studies in the gammopathies. *Acta Med Scand* 1964; 176: 345–365.
- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978; 64(5): 814–826. doi: 10.1016/0002-9343(78)90522-3.
- Englišová M, Engliš M. Benign monoclonal hyperglobulinemia. *Cas Lek Cesk* 1968; 107(8): 239–240.
- Špička I, Merta M, Cieslar P et al. Renal impairment in monoclonal gammopathies. Clinical study. *Cas Lek Cesk* 1995; 134(15): 478–481.
- Wohl P, Chadimová M, Engliš M et al. Light chain deposition disease as a cause of renal failure. *Cas Lek Cesk* 1998; 137(23): 721–724.
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001; 47(4): 673–680.
- Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375(9727): 1721–1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5.
- Merlini G, Stone J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108(8): 2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164.
- Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017; 31(1): 45–52. doi: 10.1111/jdv.13847.
- Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J* 2022; 12(4): 58. doi: 10.1038/s41408-022-00661-1.
- Berk-Krauss J, Rosenbach M. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance. *J Am Acad Dermatol* 2025; 2025: S0190-9622(25)02221-2. doi: 10.1016/j.jaad.2025.05.1432.
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120(22): 4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304.
- Leung N, Bridoux F, Batuman V et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(1): 45–59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
- Amaador K, Peeters H, Minnema MC et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med* 2019; 77(7): 243–254.
- Visentin A, Pravato S, Castellani F et al. From biology to treatment of monoclonal gammopathies of neurological significance. *Cancers (Basel)* 2022; 14(6): 1562. doi: 10.3390/cancers14061562.
- Mani AM, Devasia AJ, Nair A et al. Monoclonal gammopathies of "neurological significance": paraproteinemic neuropathies. *Can J Neurol Sci* 2021; 48(5): 616–625. doi: 10.1017/cjn.2020.278.
- Fernand 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.
- Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
- Iberri D, Liedtke M. MGCS: where do we stand today? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024; 2024(1): 482–488. doi: 10.1182/hematology.2024000572.
- Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018; 131(2): 163–173. doi: 10.1182/blood-2017-09-807560.
- Sabinot A, Ghetti G, Pradelli L et al. State-of-the-art review on AL amyloidosis in Western Countries: epidemiology, health economics, risk assessment and therapeutic management of a rare disease. *Blood Rev* 2023; 59: 101040. doi: 10.1016/j.blre.2023.101040.
- Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017; 9(2): 2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412.
- Jain T, Offord CP, Kyle RA et al. Schnitzler syndrome: an under-diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98(10): 1581–1585. doi: 10.3324/haematol.2013.084830.
- Adam Z, Kment M, Rohál T et al. Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Klasifikace dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group". *Trans Hematol Dnes* 2025. [In press]. doi: https://doi.org/10.48095/cctah-d2025prolekare.cz7.
- El Sadaney AO, Dutta A, Cook J et al. Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS) and related disorders: a review and the role of imaging. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(17): 1907. doi: 10.3390/diagnostics14171907.
- Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385(1): 46–58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631.
- Yohannan B, Rees M, Gertz MA et al. Improved survival with daratumumab-CyBorD compared with CyBorD as frontline therapy for AL amyloidosis. *Blood Neoplasia* 2025; 2(2): 100092. doi: 10.1016/j.bneo.2025.100092.
- Adam Z. Damage caused by monoclonal immunoglobulins and possibilities of therapy. 1. *Vnitr Lek* 1993; 39(8): 817–827.
- Adam Z. Damage caused by monoclonal immunoglobulins and possibilities of therapy. 2. 1993; 39(10): 1013–1021.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Změny hemostázy a další poruchy způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. *Klin Onkol* 2025; [in press]. doi: 10.48095/ccko2026001.

Nutrition of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation

Výživa pacientov podstupujúcich transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek

Kašperová B.¹, Mego M.², Čierniková S.³, Ševčíková A.³, Kašperová S.⁴, Vranovský A.¹, Drgoňa L.¹

¹ Department of Oncohematology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, and National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

² 2nd Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, and National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

³ Department of Genetics, Cancer Research Institute, Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovakia

⁴ 1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, and University Hospital Bratislava, Slovakia

Summary

Background: Haematopoietic stem cell transplantation is associated with increased demands for adequate caloric intake and heightened risk of macronutrient and micronutrient depletion. Carbohydrates, proteins, and fats represent a key source of energy and structural components for transplanted patients, who often have limited oral intake because of mucositis and loss of appetite and increased nutritional requirements due to catabolism, inflammation, and tissue regeneration. Deficiencies in vitamins and trace elements occurring in some patients play a crucial role in enzymatic reactions, antioxidant defense, immune function, and tissue repair. Preparative regimen also causes damage of the intestinal mucosa and, in combination with antibiotic therapy, reduces the diversity of the microbiome. According to the latest evidence, patient nutrition has an impact on the short- and long-term outcomes of transplantation. Recognition of malnutrition and catabolism in these patients is difficult in routine practice; closer analysis of body composition and early intervention by a clinical nutritionist may be helpful. Adequate nutrient replacement is an important aspect of maintaining nutritional balance and good recovery. **Aim:** The aim of this article is to provide an overview of nutrition, its specific components and nutritional disorders in oncology patients, as well as to summarize specific complications of aggressive treatment in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation and underline the need for early nutritional intervention in this group of patients.

Súhrn

Východiská: Transplantácia hematopoetických kmeňových buniek je spojená so zvýšenými požiadavkami na adekvátny príjem kalórií a rizikom vyčerpania makroživín a mikroživín. Z makroživín sú to sacharidy, bielkoviny a tuky, ktoré predstavujú kľúčový zdroj energie a stavebných zložiek pre transplantovaných pacientov často trpiacich obmedzeným príjmom potravy v dôsledku mukozitídy a stratou chuti do jedla, tiež zvýšenými nutričnými požiadavkami v dôsledku katabolizmu, zápalu a regenerácie tkanív. Nedostatok vitamínov a stopových prvkov zohráva zase kľúčovú úlohu v enzýmových reakciách, antioxidačnej obrane, imunitnej funkcii a regenerácii tkanív. Prípravový režim má tiež za následok poškodenie črevnej sliznice a v kombinácii s antibiotickou terapiou nepriaznivo znižuje diverzitu mikrobiómu. Podľa najnovších dôkazov má výživa pacientov vplyv na krátkodobé a dlhodobé výsledky transplantácie. Rozpoznanie malnutrície a katabolizmu u týchto pacientov je v bežnej praxi ťažké; užitočná môže byť podrobnejšia analýza zloženia tela a včasná intervencia klinického výživového poradcu. Primeraná náhrada živín je dôležitým aspektom udržiavania nutričnej rovnováhy a dobrého zotavenia. **Cieľ:** Cieľom tohto článku je poskytnúť prehľad o výžive, jej špecifických zložkách a nutričných poruchách u onkologických pacientov, ako aj zosumarizovať špecifické komplikácie agresívnej liečby u pacientov podstupujúcich transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek a zdôrazniť potrebu včasnej nutričnej intervencie u tejto skupiny pacientov.

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.



MUDr. Barbora Kašperová
Národný onkologický ústav
Klenová 1
833 10 Bratislava
Slovensko

Submitted/Obdržané: 17. 5. 2025

Accepted/Prijaté: 10. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025345

Introduction

The hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) procedure has undergone a major evolution since the 1990s and, due to its therapeutic potential, has become a routine treatment modality for a wide spectrum of malignant and non-malignant diseases. It allows the use of high doses of cytotoxic agents, sometimes in combination with radiotherapy, which provide sufficient immunoablation, antitumour effect and the creation of a 'compartment' in the bone marrow. The severe hematological toxicity is eliminated by the administration of stem cells, which helps to restore hematopoiesis. According to the recommendations of experts, it is important for every patient undergoing a bone marrow transplant to have supervision and individualized nutritional modification, ideally provided by a clinical nutritionist, who should be part of the transplant team [1]. The nutritional status of the patient is one of the prognostic indicators of transplantation success as indicated by studies, although only obesity, diabetes mellitus and liver damage, but not malnutrition, are evaluated by the HCT-Comorbidity Index (HCT-CI) scoring system [2]. An important fact in the assessment of nutritional status is that the BMI (body mass index) is not precise. Malnutrition may also be present in many patients with normal or elevated BMI, and more detailed body composition analysis is needed [3,4]. Patients are at increased risk of malnutrition due to the toxic effect of the preparative regimen, secondary due to severe infections, or graft versus host disease (GVHD), which occurs in approximately one-third of patients and can also affect GIT. It is essential to place strong emphasis on body composition and adequate intake of calories and structural nutrients in patients undergoing HSCT; however, micronutrients, namely vitamins and trace elements, should not be overlooked, as they play a critical role in immune function, enzymatic activity, engraftment of bone marrow and tissue regeneration.

Studies of lymphoma patients undergoing autologous HSCT have shown higher morbidity and mortality in case of malnutrition, with varying results in

case of overweight [5]. In a large retrospective analysis of 4,681 subjects, BMI was examined in correlation with transplant outcomes. Significantly higher risk of transplant-associated mortality (TRM) was seen in malnourished patients, which was not seen in patients with obesity or normal BMI. Overall mortality was higher in the malnourished group compared to patients with normal BMI and lower in overweight and obese patients compared to patients with normal weight. The results support the notion that obesity per se should not be a contraindication to autologous transplantation in patients with lymphoma [6]. In small retrospective studies, obesity in case of autologous transplantation was associated with a higher risk of mortality in patients with Non-Hodgkin's lymphoma and AML [7,8]. In 1087 multiple myeloma patients undergoing autologous HSCT with melphalan treatment, there was not negative impact of increased BMI on overall survival or mortality [9].

In case of allogeneic HSCT, weight loss and the risk of malnutrition are more frequent and more severe. This is due to the duration of neutropenia, the use of immunosuppressive therapy and the higher risk of severe infectious complications, catabolism, and the occurrence of GVHD [10]. In 2017, a new study by Baumgartner et al. published an analysis of randomized and observational studies about the role of nutrition, including a total of 18,617 patients undergoing allogeneic transplantation. Results from the most studies, including the largest ones showed a negative association between malnutrition and overall survival, a significant increase in transplant-related mortality, and a higher risk of disease relapse [11]. According to the study of 156 allogeneic transplant patients, major weight loss during hospitalization (> 7% of baseline) occurred in 15% of patients, moderate weight loss (2–7%) occurred in 58% of patients, and only 27% maintained weight. Large weight loss led to significantly higher incidence of fever, bacteremia, fungal infections, and higher in-hospital mortality or length of hospital stay [11]. According to a meta-

analysis in 2014 that evaluated the incidence of acute GVHD in allogeneic HSCT patients and concurrent overall survival in relation to overweight patients compared to non-overweight patients, the results showed a higher risk of acute GVHD and worse overall survival in overweight patients [12]. In another study enrolling 331 allogeneic transplant patients, higher BMI in patients (> 25 kg/m²) had no impact on overall survival or progression-free survival; however, overweight and obese patients had more frequent infections and longer hospital stays compared with patients with BMI in the normal range [13]. Similar results showed a study of 2,503 patients with allogeneic HSCT, that patients with underweight condition had significantly lower early and overall survival and greater NRM. Very obese patients had increased NRM, which was associated with the intensity of conditioning regimen [14]. Also allogeneic transplanted patients with acute myeloblastic leukemia had worse OS and higher NRM when obese or occurring weight loss [15]. The different results of the studies may probably be due to the different duration of follow-up, different ethnic group of patients, as well as the different approach of the centres to dose reduction in obese patients.

It is important to maintain a good nutritional status in the post-HSCT period as dysgeusia and inappetence may persist for 1–3 months after the procedure, which has a negative impact not only on the patient's quality of life but also on the prognosis [16]. With a weight loss of more than 10% of baseline in the first three months after allogeneic HSCT, a retrospective study of 145 patients found a higher risk of non-relapse mortality (NRM) compared with patients with lower weight loss. About 31% of patients had a weight loss of more than 10%, another third had a weight loss of 5–10%, and only 36% of patients lost less than 5% of weight in the first three months. Cumulative NRM at 2 years from day 90 was different in the three groups (27.3 vs. 8.5 vs. 3.8%). Overall survival at 2 years after day 90 was lower in patients who had major weight loss in the early phase after HSCT compared with patients who lost less than 5% weight (55.3 vs. 73.2%) [17].

This article aims to provide a structured overview of nutrition and its specific components in cancer patients in general, including the importance of macronutrients as key energy and structural sources during the catabolic and inflammatory phases. It also discusses common nutritional disorders such as malnutrition, sarcopenia, micronutrient deficiencies, and refeeding syndrome. Specifically, in patients undergoing HSCT, it focuses on nutritional needs and describes methods for nutritional screening, including validated tools and the importance of body composition assessment. The article further explores eating-related complications frequently encountered during HSCT, such as mucositis, taste alterations, gastrointestinal toxicity, and the impact of graft-versus-host disease on nutrient absorption. It also summarizes ongoing trials in this field. In addition, it outlines current strategies for nutritional support, covering oral, enteral, and parenteral nutrition. The final section emphasizes the importance of early nutritional intervention and outlines future directions in personalized and integrative nutritional care in the transplant setting.

Energy intake and the importance of macronutrients

Weight loss in oncology patients is primarily caused by an energy deficit, which occurs when energy expenditure exceeds intake. In cancer patients, energy demands are increased by the tumor itself and its aggressive growth, which is often accompanied by upregulated glycolysis. A greater tumor burden typically leads to greater energy losses. The body's response to the tumor – including immune activation, systemic inflammation, B-symptoms, and inefficient metabolic cycles – also contributes to elevated energy expenditure. Meta-analyses have shown that cancer patients have an energy expenditure approximately 8–9% higher than healthy individuals [18], although values may vary significantly between individuals. Currently, predictive equations are commonly used to estimate basal energy expenditure, and when calculating total energy expenditure in cancer patients, adjustments are made for disease-

related factors and physical activity levels [19]. Indirect calorimetry measures metabolic oxygen consumption and carbon dioxide output measured at rest, allowing energy expenditure to be calculated for a 24-hour period. To simplify the determination of BEV, equations have been developed that take into account age, height, weight, and gender, and have been compiled based on measurements of healthy individuals. For example, the Harris-Benedict (HB) equation, which is also recommended by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), is used [1]. However, in malnourished, obese or diseased patients, lower BEV values may be obtained with the HB equation, so if indirect calorimetry is possible, it should be preferred. The advantage over the HB equation is the detection of excessively high hypermetabolism and, conversely, unexpected hypometabolism. Approximately 50% of oncology patients are hypermetabolic, while around 20% are hypometabolic, suggesting that resting energy expenditure is generally elevated in this population. Despite this, studies show that physical activity levels are reduced in cancer patients, resulting in total energy expenditure similar to that of healthy individuals.

According to the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines, the recommended energy intake for cancer patients is 25–30 kcal/kg of body weight, and 30–35 kcal/kg for those with higher physical activity [20].

Compared to healthy individuals, cancer patients have increased protein requirements and a diminished ability to synthesize conditionally essential amino acids such as glutamine, cysteine, tyrosine, and arginine. Low protein intake has been associated with increased mortality and reduced performance status [21]. Therefore, during periods of metabolic stress, sufficient intake of high-biological-value protein – rich in essential amino acids and usable nitrogen – is crucial. A bolus intake of 30 g of such protein can stimulate muscle protein synthesis for 3–6 hours. Muscle protein synthesis also depends on physical activity; during immobility or bed rest, protein syn-

thesis declines and breakdown increases within 24 hours, potentially leading to anabolic resistance within a few days, reducing the muscle's sensitivity to dietary protein. Systemic inflammation and tumor-related catabolism further contribute to cancer cachexia. Anabolic processes can still be supported during precachexia through increased intake of protein and branched-chain amino acids, particularly leucine [22], as well as through anti-inflammatory therapy aimed at reducing systemic inflammation and oxidative stress [23].

According to professional society ESPEN, protein intake should reach at least 1 g/kg body weight, ideally 1.5 g/kg. Up to 2 g/kg in patients with immobility, systemic inflammation, or advanced age. In patients with significant deviations in BMI, weight correction should be applied when calculating protein needs, along with monitoring renal function [20].

Fat is the most energy-dense macronutrient, providing approximately 9 kcal per gram, and is well utilized in cancer patients, particularly when administered intravenously in those with significant weight loss. In patients with insulin resistance or type 2 diabetes, increasing fat intake can help reduce carbohydrate load. While healthy individuals are advised to consume 25–30% of total energy from fat, cancer patients with significant weight loss may benefit from fat intake of up to 40% of total energy [20]. Fatty acids differ in their metabolic effects depending on chain length and saturation; thus, in clinical nutrition, fat type not only contributes energy but also modulates inflammation and metabolism.

Carbohydrates primarily serve as an energy source, without providing essential nutrients. However, their absence may induce gluconeogenesis, leading to protein loss. In indigestible form – fiber, carbohydrates act as prebiotics that support microbiome diversity and promote healthy gastrointestinal transit. Carbohydrate intake should be gradual to ensure proper glucose utilization and to prevent hyperglycemia above 10 mmol/L, which is metabolically unfavorable. Hyperglycemia impairs immune function, increases infection risk, promotes oxida-

tive stress, and has been linked to higher morbidity and mortality in critically ill patients. In healthy individuals, 45–60% of energy intake should come from carbohydrates. In cancer patients – particularly those with insulin resistance – this percentage should be reduced in favor of healthy fats, potentially to a balanced 1 : 1 ratio, meaning approximately 40% of energy from carbohydrates [24].

Nutritional disorders and their relation to HSCT

Malnutrition

Malnutrition is defined as a deficiency of energy stores, proteins and nutrients, with a negative impact on the patient's organ function and clinical status, such as reduced wound healing, impaired immunity, reduced muscle strength and overall functional status of the patient. Malnutrition includes the categories: disease-associated malnutrition with or without inflammation and non-disease-associated malnutrition, such as that associated with starvation. Sarcopenia and frailty has been included in a separate group of disorders frequently associated with malnutrition [25].

Sarcopenia

Sarcopenia is defined by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWSOP2) as a syndrome characterized by progressive, generalized muscle disease associated with an increased risk of health complications such as falls, fractures, functional disability, etc. In sarcopenia, there is a deterioration in the quality of muscle mass associated with its loss. Primary sarcopenia is most often encountered in the aging process, preceded by a stage of frailty. Secondary sarcopenia is caused by pathological mechanisms and can be associated with disease, with reduced physical activity, with a deficiency of proteins in the diet. Muscle mass can be determined by direct precision methods such as dual X-ray absorptiometry (DXA) or imaging examinations by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). These methods are among the most accurate and are considered as reference methods, but they are also costly. An option is to examine body composi-

tion on the basis of a single CT scan from reference sites, e.g. at the level of the 3rd lumbar vertebra (L3) [20]. Indirect non-invasive methods such as bioelectrical impedance analysis (BIA) are more commonly used and more affordable [26]. Overweight/obese patients with chronic or acute illness, trauma, or unbalanced diets with high energy intake and nutrient deficiencies may acquire malnutrition. Similarly, sarcopenic obesity, due to intense catabolism of muscle mass in inflammation, trauma, with or without patient inactivity [27]. A higher proportion of visceral fat and the occurrence of metabolic syndrome associated with higher inflammatory activity were observed in patients after allogeneic transplantation. Laboratory findings include higher CRP, leptin, and adiponectin decrease. Leptin increases with proportional adipose tissue representation and modifies T regulatory lymphocytes, increasing the risk of GVHD [28]. Patients who have sarcopenia before HSCT have increased risk of longer hospitalizations, worsened 2-year overall survival, and increased risk of death because of infection or organ failure [29]. Another study showed, that sarcopenia during HSCT was affected by oral caloric intake during the preparation regimen and after transplantation [30].

Micronutrient disorders

The recommended daily allowance of nutrients is set for a healthy population and may not always meet the needs of an individual with a disease. Individual needs vary; micronutrient levels are not routinely tested. Specific deficiencies can have dramatic consequences, e.g., vitamin D deficiency can lead to osteoporosis, beri-beri or Wernicke-Korsakov syndrome caused by thiamine depletion. Micronutrient deficiencies can also lead to less pronounced problems that are not often thought of, such as poor wound healing, increased susceptibility to infection [31,32].

Patients with HSCT have impaired absorption of vitamins and trace elements, which may remain latent, unrecognized, but limiting the effect of nutritional intervention. Some standard parenteral nutrition formulations may not con-

tain vitamins and minerals, and therefore it is necessary to supplement them according to clinical guidelines, which usually does not contain vitamins and trace elements and needs to be supplemented [20]. With stress metabolism, the deficiency of vitamins B and C develops in just a few days because of limited stores in the body. These vitamins have an important role for the successful effect of nutritional support. Manifestations of deficiency include stomatitis, cheilitis, glossitis, and psychological irritability, which are easily missed in addition to the complications of the transplantation itself. This chapter focuses on the deficiency of clinically relevant micronutrients.

Thiamine, or vitamin B1, deficiency of which may develop within 2 weeks in critically ill patients despite substitution with normal doses, possibly earlier in malnutrition patients. It can manifest as heart failure, peripheral neuropathy, lactic acidosis and is involved in the development of the 'refeeding' syndrome, when it needs to be replaced in high doses [33,34].

In adult patients, zinc deficiency at the time of transplant onset has been described in almost half of patients. During transplantation, zinc deficiency develops with parenteral nutrition, due to increased urinary excretion. Further depletion occurs with diarrhoea, GIT disorders, use of certain drugs (penicillamine, thiazides) and increased zinc requirements for bone marrow regeneration and infectious complications [35].

In addition to bone metabolism, vitamin D is involved in reducing pro-inflammatory activity and cytokines in the body, differentiation of immune cells, blocking the proliferation of allogeneic T-lymphocytes. Because of its immunomodulatory effect, its deficiency is associated with a higher incidence of autoimmune and inflammatory diseases [36]. Some earlier studies have shown that low vitamin D levels increase the risk of GVHD, cytomegalovirus (CMV) infections, and reduce overall survival after HSCT. However, results vary. In a 2013 US study of 250 allogeneic transplant patients, low vitamin D levels (< 30 ng/mL) at day 100 post HSCT were associated with significantly higher

rates of bacterial infections, intensive care unit admissions and pulmonary consolidations, but not overall infection rates. In contrast to other studies, vitamin D levels did not affect the incidence of acute and chronic GVHD. Pre-transplant levels had no effect on mortality and disease recurrence, but low levels at day 100 significantly increased the risk [37]. In contrast, a more recent 2019 retrospective study with 316 enrolled allogeneic HSCT patients reported a higher incidence of severe chronic GVHD in patients with vitamin D deficiency. There was no correlation between more frequent infections, length of hospital stay, or neutrophil attachment. A lower risk of disease relapse was found in deficient patients, which the authors attributed to a possible effect of GVHD [38]. However, the correlation between the incidence of acute or chronic GVHD with vitamin D deficiency was not confirmed by a meta-analysis including 1335 patients from 2020 [39]. In allogeneic transplantation, vitamin D could change the immune response from pro-inflammatory to more tolerant immunity [40]. Its effect on immunity cannot be refuted, but further prospective studies are needed to properly understand its effect in modifying the course of transplantation and immunotherapy. Deficiency is common in HSCT patients, most commonly due to limited sun exposure, malabsorption, impaired renal and hepatic function, medications such as corticosteroids, anticonvulsants, immunosuppressants that increase vitamin D catabolism.

Calcium is an essential mineral that plays a role in numerous physiological processes, including bone metabolism, neuromuscular signaling, blood coagulation, and cellular signaling. One of the main causes of calcium metabolism disorders in the post-transplant population is long-term corticosteroid therapy, which is a part of treatment for both acute and chronic forms of GVHD. Glucocorticoids increase bone resorption and reduce intestinal calcium absorption, leading to a negative calcium balance and accelerated bone loss. Additionally, GVHD itself may contribute to calcium malabsorption due to damage to the intestinal mucosa [16].

Patients after HSCT are at high risk of developing osteopenia and osteoporosis, which are often asymptomatic until a pathological fracture occurs – most commonly involving the vertebrae, pelvis, or proximal femur. Studies have shown that 50–70% of patients after allogeneic HSCT experience reduced bone mineral density, with the highest risk occurring during the first year [41,42]. Contributing factors include physical inactivity, malnutrition, vitamin D deficiency, and hypoestrogenic or hypogonadal states. Therefore, calcium levels should be carefully monitored and supplemented, particularly in combination with vitamin D, which enhances its intestinal absorption. According to recommendations from expert organizations (e.g., EBMT and ESPEN), bone mineral density via DXA scan should be regularly assessed in high-risk patients, and preventive measures should be considered, including calcium and vitamin supplementation, hormone replacement therapy, or administration of bisphosphonates [1,20].

Refeeding syndrome

It is characterized by a severe disturbance in the body's electrolyte and fluid balance, which occurs when nutritional support is rapidly initiated in malnourished patients. Clinical symptoms may include fluid retention with peripheral edema, heart failure, arrhythmias, metabolic acidosis, respiratory insufficiency, delirium, encephalopathy, and other severe organ dysfunction. It usually occurs the first 4 days after initiation of nutritional support. Laboratory hypophosphatemia develops, which is responsible for most of the symptoms, and may also be associated with hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia. Diagnostic criteria include fluid imbalance, impaired glucose metabolism, hyperlactatemia, vitamin B1 deficiency, and most commonly electrolyte deficiency [43]. In at-risk patients, nutritional support should be initiated gradually, initially up to 50% of calculated caloric intake with escalation to full doses over 4–7 days. Careful monitoring of the condition is also important, and when symptoms begin, reduction of energy

intake, especially glucose, B vitamin replacement, with the most important vitamin – thiamine and electrolytes, monitoring of fluid balance [44].

Nutritional screening methods

According to the recommendations, every patient should undergo a nutritional screening before HSCT at the time of preparation for transplantation. For example, according to the Brazilian Transplant Group: if the patient has a higher risk of malnutrition, he/she should undergo follow-up examinations at intervals not exceeding 15 days; if he/she does not have a risk of malnutrition, at intervals up to 30 days. After admission to the transplant unit, a nutritional status assessment should be performed within 48 hours and every 7 days thereafter until discharge, possibly more frequently if the patient's condition requires it. For example, nutritional risk assessment within 24 hours of admission is a requirement for quality accreditation by the Joint Commission International (JCI) [45]. International expert groups such as ESPEN recommend that screening for malnutrition should be initiated prior to transplantation. Precise methods of determination are not defined. Among the validated screening methods, the Nutritional Risk Screening (NRS 2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Malnutrition Screening Tool (MST), Mini Nutritional Assessment (MNA), Subjective Global Assessment (SGA) and Patient-Generated SGA (PG-SGA) questionnaires are used. For practicality, the NRS 2002 questionnaire is the most commonly used, in line with the recommendations of the EBMT [1]. This method is suitable for hospitalized patients and has been developed using evidence-based medicine – analysis of randomized control trials. The NRS 2002 screening is divided into an initial and a final assessment. If the answer to any of the questions in the initial screening is “YES,” the final questionnaire must be completed. Every patient undergoing HSCT proceeds directly to the final screening, as the sub-question regarding the presence of a severe illness is answered affirmatively. The final questionnaire takes into account age,

BMI, changes in food intake over the past week, the severity of the oncological disease – which reflects the level of metabolic stress and its impact on nutritional status – and weight loss over the past three months. A score of 3 or more points indicates a nutritional risk [46]. The identification of an increased risk of malnutrition using a screening tool does not provide sufficient information to develop a comprehensive nutritional plan. ESPEN recommends a subsequent, more detailed and objective assessment to guide intervention. This includes a quantitative evaluation of food intake, muscle mass, symptoms and their impact on eating, physical activity, body composition, and the severity of any systemic inflammation. This assessment should be performed regularly [47]. Another score system – Controlling Nutritional Status (CONUT) – emerged as the most effective nutritional scoring system for predicting mortality in allo-HSCT patients [48].

Eating complications in patients with HSCT

One of the determinants of nutritional deterioration and the overall course of transplantation is the toxicity of the preparative regimen. Cytotoxic drugs act on rapidly dividing cells of GIT and cause discomforts such as: mucositis, xerostomia, dysgeusia, dysphagia, odynophagia, nausea and vomiting, constipation, anorexia, taste changes. The epithelial cells of the oral cavity are the first to be affected because of their rapid proliferation, which directly and most significantly affects the patient's food intake [49]. It has been described that symptoms can persist for up to 3 months after HSCT, and if the patient undergoes nutritional counselling prior to HSCT, better tolerance of treatment and fewer side effects are present [50]. Other factors of impaired GIT function are infectious complications (herpes simplex virus, cytomegalovirus, varicella zoster virus, mycoses, clostridial infection), GVHD, psychological factors.

Xerostomia

Subjective sensation of dryness in the oral cavity caused by lack of saliva, sub-

jectively perceived as discomfort in the mouth – pain, burning, difficulty swallowing. Saliva is composed of water, proteins and electrolytes, and is involved in speaking, swallowing, taste production, antimicrobial function, irrigation and protection of the teeth and mucosa of the upper digestive tract. Their deficiency/dysfunction can adversely affect oral mucositis. The prevalence of xerostomia in HSCT recipients is high in comparison to the general population and can last during the first year post-HSCT [51]. According to an analysis of the saliva composition of HSCT patients, a reactive inflammatory response was demonstrated early in the HSCT phase, which persisted for months. Day 7 of transplantation saw a decrease in secretory immunoglobulin A (IgA) and antioxidant levels, with recovery by 6 months after HSCT. Conversely, salivary antimicrobials and proinflammatory cytokines increased and remained elevated 6 months after HSCT [52].

Nutritional recommendations

Frequent sipping of small amounts of fluids, including during meals; stimulation of salivation by adding mint flavoring, lemon drops, acidic foods, candies, or papaya enzymes; preparing meals in a more liquid form, reducing caffeine intake, incorporating artificial saliva products such as mouth rinses or sprays [53].

Odynophagia

Painful swallowing with typical chest pain/burning caused by inflammatory erosions or ulcerations of the larynx/pharynx, of infectious etiology (herpes virus, candida, others), in acute GVHD, in reflux, drug-induced (tetracyclines, potassium), or in mucositis after chemotherapy/radiotherapy.

Nutritional recommendations

Administer analgesic treatment before meals; avoid irritating foods such as carbonated drinks, acidic foods, very dry or tough foods; avoid foods that are excessively hot or cold; follow a light, more liquid, and less spicy diet, with additional nutritional support depending on the severity of the condition [53].

Dysgeusia

Abnormal, often unpleasant perception of taste due to impaired taste bud function. Bitter taste is the first to be affected, then sweetness, and last the perception of salty taste. Patients often complain of a metallic taste, especially if a platinum-based chemotherapeutic is in treatment [45].

Nutritional recommendations

Enhance flavor perception using spices and lemon; avoid overly hot foods; avoid red meat and iron-rich foods, as they may worsen metallic taste perception [24].

Diarrhoea

In HSCT patients, it most commonly occurs as a result of damage to the intestinal mucosa by radiotherapy or chemotherapy, overuse of antibiotics, clostridial or other infectious colitis, acute GVHD, drug-induced damage (e.g. mycophenolate mofetil), as a result of neutropenic enterocolitis [54].

Nutritional recommendations

Reduce the intake of lactose (yogurt is often well tolerated; alternatively, use lactose-free dairy products), sucrose, sorbitol, fatty foods, caffeine, spicy and sweet foods, and foods that are excessively hot or cold, as they may stimulate peristalsis. Avoid foods with laxative effects or high fiber content. Rehydration should preferably be done with mineral solutions. Smaller, more frequent meals are recommended. Resting in a reclined position after meals is also advised. In the case of more severe diarrhea, it is advisable to rest the bowel for several hours by avoiding solid food and consuming only fluids, then gradually reintroduce a bland diet. If the diarrhea is prolonged or severe, it is often accompanied by dehydration and nutrient malabsorption, and therefore parenteral support is necessary [55].

Constipation

It does not cause nutritional losses itself, but is an unpleasant symptom for the patient, which can lead to other symptoms, e.g. loss of appetite, abdominal pain. Also, opioids, used in the treatment of pain and dyspnea, have this ad-

verse effect. Their receptors are found diffusely in GIT, they also act on central and peripheral receptors of the nervous system and cause inhibition of gastric, biliary and pancreatic secretion, reduce peristalsis and increase segment contractility. These effects cause longer contact of the intestinal contents with the mucosa and therefore higher absorption of water and electrolytes, thickening of the contents. Similarly, antiemetics from the setron group and reduced patient mobility may contribute to slowing peristalsis.

Nutritional recommendation

Increase fluid intake, as well as soluble and insoluble fiber, intake of vegetables and fruits, wholegrain bread, legumes, and juices with laxative properties (orange, papaya, prune). Physical activity should also be increased. In the case of severe constipation, the use of laxatives or enemas is appropriate [24].

Mucositis

This is a very common complication of HSCT occurring in up to 80% of patients, which affects the course of hospitalization, worsens the quality of life of patients, is associated with a higher incidence of infections, and increases the economic burden of the procedure. Higher administration of anti-infectives, parenteral nutrition, opioids, and prolonged hospitalization in patients with mucositis has been described [56,57]. Clinically, we know two symptom patterns, oral mucositis, which is characterized by erythematous to ulcerative lesions with edema and soreness in the oral cavity affecting speaking and eating. Another form is gastrointestinal mucositis, which affects the entire GIT and can manifest as anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain. We also know the division into direct mucositis, caused by cytotoxic treatment, for example caused by the chemotherapeutic drugs methotrexate and etoposide, which are excreted in saliva, and indirect mucositis, which occurs due to infection with gram-negative bacteria or mycosis. In patients with HSCT, mucositis most often developed between days 10-21 after chemotherapy admin-

istration [57]. According to a multicenter EBMT study of 197 patients with autologous HSCT and conditioning regimens BEAM (carmustine + etoposide + cytarabine + melphalan) and high-dose melphalan, severe mucositis occurred in 44% of patients. The median peak of discomfort was experienced on day 12, at the time of the onset of neutrophil recovery [58].

Prevention and treatment

It is not clearly defined. It is important to maintain good oral hygiene and dental health. Antibiotic prophylaxis did not reduce the colonization of microorganisms in the oral cavity, which is a key aspect of the onset of mucositis, and has not been proven effective [59]. Cryotherapy has been proved to be effective in preventing oral mucositis and that it may suppress the development of dysgeusia in patients, although further studies are needed. There were used, for example, flavored ice cubes, which the patient places in his mouth 30 minutes before starting the infusion and sucks on them for at least the entire duration of the infusion. No differences in efficacy were found between 2 and 6 hours of application, and no serious adverse effects of the procedure were reported. This is a simple method of prevention that utilizes vasoconstriction of the oral mucosa and a reduction in cell metabolism during peak drug concentrations in the blood, according to the guidelines of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Cryotherapy is recommended for patients undergoing autologous transplantation and high-dose melphalan [60]. The use of photomodulation (laser) therapy, which uses red and infrared radiation to reduce inflammation and promote regeneration, also appears promising. According to a meta-analysis of 396 patients undergoing HSCT, photobiomodulation therapy reduced the incidence of severe oral mucositis, with a protective factor 20% higher than in the control group [61]. The limiting factors are its higher price and availability. Palifermin – a recombinant human keratinocyte growth factor

– is recommended by the MASCC/ISOO group for reducing the incidence of severe oral mucositis in patients undergoing autologous transplantation and a preparatory regimen in combination with radiotherapy. It has also been approved for use in patients undergoing autologous transplantation with a preparatory regimen at risk of developing severe mucositis. Disadvantages include the price and, according to meta-analyses, a mild effect on reducing the risk of mucositis in autologous transplantation and ineffectiveness in allogeneic transplantation [62].

Anorexia

Defined as early satiety or loss of appetite, the etiology of which is not fully understood, contributed to adverse effects of treatment, infections, the cancer itself, depression, and changes in food preferences. It occurs in 40% of cancer patients. Appetite is regulated by cytokines and hormones. For example, neuropeptide Y and ghrelin are orexigenic hormones, and reduced levels have been found in animal models with tumors. Melanocortin is elevated in cancer patients and has anorexigenic activity. Similarly, some cytokines cause loss of appetite, such as TNF- α , interferon gamma, interleukin 1 and 6, which are secreted by tumors and during inflammation. The occurrence of anorexia is described in transplant patients most frequently between the 2nd and 3rd week after transplantation [63]. In long-term follow-up of patients after autologous and allogeneic transplantation, 65% still reported loss of appetite on day 50, with low compliance with recommended nutritional advice [64].

Nutritional recommendations

Eat smaller portions more frequently and slowly; enhance food flavor similarly to approaches used for dysgeusia; drink fluids preferably between main meals; increase the caloric and protein content of meals; add high-calorie snacks and nutritional supplements; provide psychological support and adequate patient education, consider gestagen hormone therapy, prokinetics, corticosteroid therapy for short period of time [24].

Nutritional support for transplant patients

An overview of the studies conducted is presented in Tab. 1.

The main goal of nutritional support is to bridge the period of insufficient food intake and prevent unwanted weight loss with its negative effects. Nu-

tritional support should be initiated in malnourished patients prior to HSCT to improve survival [72]. After determining the BEV, the value is multiplied

Tab. 1. Studies exploring nutritional interventions in patients undergoing HSCT.

Study	Study design	Purpose	Patients (n)	Results
Sheean et al., 2006 [55]	retrospective	assessment of the incidence of hyperglycemia and its effect on clinical outcomes in PN versus non-PN recipients	357 adults autologous or allogeneic transplantation	hyperglycemic days were more often in patients with PN, also infections rate doubled, they had significantly greater requirements for red cell and platelet transfusions.
Zama et al., 2021 [56]	metaanalysis	comparison of EN and PN for nutritional support during the neutropenic period after allo-HSCT		the incidence rates of acute graft-versus-host disease, aGVHD grade III–IV and gut aGVHD were lower in the EN group than in the PN group; no differences were found between the 2 groups with regard to the incidence of severe oral mucositis or overall survival at day +100
Inden et al., 2022 [57]	interventional	investigation of the early nutritional support (protein and caloric intake) and quality of life by measuring anthropometric measurements, BMI, grip strength, body composition, transthyretin levels.	26 allo-transplanted patients	significant positive correlations between the pre-transplantation transthyretin level and the 60-day post-transplantation QOL scores and significant negative correlations with "fatigue" and "pain" that indicated improvement.
Morello et al., 2022 [58]	prospective	exploring if an oral polymeric formulation enriched with TGF- β 2 (TE-OPF) can correct malnutrition	51 allo-transplanted patients	artificial neural network analysis suggested that inadequate TE-OPF intake, pneumonia, and sepsis significantly affected malnutrition 28 days after alloHSCT and survival 365 days after alloHSCT
Beana-Gómez et al., 2015 [59]	double-blind trial	evaluation of the antioxidant defense system in children, after HSCT, who were randomized to use a lipid emulsion with fish oil or soybean oil	14 children with HSCT	fish oil-containing emulsions in PN could improve the antioxidant profile by increasing levels of α -tocopherol in children after HSCT who are at higher risk of suffering oxidative stress and metabolic disorders.
Geng et al., 2024 [60]	interventional	assessment of the impact of comprehensive nutritional interventions on the well-being of individuals by measuring anthropometric measurements, laboratory nutritional findings	175 patients who underwent HSCT	HSCT led to a decline in nutritional status, but integrated nutritional interventions led to effective improvement.
Aoyama et al., 2019 [61]	retrospective investigative study	examination of the benefit of a nutritional support, nutritional education before the start of conditioning and emphasized oral nutrition in response to nutrition-related adverse events (loss of body weight, skeletal muscle mass and estimated basal energy expenditure)	82 patients undergoing allogeneic HSCT	the enhanced nutrition group had significantly improved energy intake amount, estimated basal energy expenditure sufficiency rate, parenteral nutrition duration, and oral energy intake over time; no difference in gastrointestinal GvHD grade and improved loss of weight rate compared with the control group

aGVHD – acute graft-versus-host disease, BMI – body mass index, EN – enteral nutrition, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation, PN – parenteral nutrition, QOL – quality of life, TGF- β 2 (TE-OPF) – oral polymeric formulation enriched with transforming growth factor β 2

by a disease correction factor to obtain the estimated total energy requirement (e.g., 1.5 for a patient with HSCT, 1.7 for a patient with GVHD GIT). The goal of nutrition set up this way is to keep the patient's weight stable, and if it needs to be increased, energy intake is increased by 5 kcal/kg/day, or disease correction factor by 0.2. Enteral (EN) or parenteral nutrition (PN) should be initiated in the case of allogeneic transplantation if oral intake is less than 60% for 3 consecutive days, or earlier in malnourished patients. It can be discontinued if the patient has been receiving more than 50% of oral nutrition for 3 consecutive days, followed by supplementation with oral nutritional supplements. Along with parenteral nutrition, vitamin and trace element supplementation according to the recommended daily doses should not be forgotten. In the case of GVHD, vitamin and trace element deficiencies are common, therefore regular monitoring of their levels is also recommended [24,73].

Several expert groups agree on standard vitamin D supplementation in higher doses – EBMT or American Association of Blood Banks (AABB) from the start of transplantation. Other recommendations (AABB) include increased zinc supplementation for diarrhea, routine administration of folic acid to support hematopoiesis, and adequate thiamine intake. In addition, increased vitamin C administration is recommended for critically ill patients, although it may enhance iron absorption and thereby potentially contribute to iron overload in polytransfused patients, but there is no clear consensus about monitoring and practise guidelines in HSCT patients so far. The selenium supplementation should not be forgotten for long-term parenteral nutrition. Intravenous preparations that are available vary in their vitamin and trace element content. For patients who have undergone transplantation and are on total parenteral nutrition, it is advisable to choose preparations with lower or no iron content and higher amounts of vitamin C, thiamine, vitamin D, and zinc [74]. Due to the higher risk of infections in PV, stricter monitoring of blood glucose levels is required, maintaining

them below 8 mmol/l. Glucose intake in PV should not exceed 0.24 g/kg/hour. The need for amino acids in PN or proteins in EN is high in the early phase of HSCT: 1.5–1.8 g/kg, and in GVHD of GIT or malnourished patients up to 1.8–2.5 g/kg [1]. Special substitution with glutamine is not recommended in either PV or EV, as the results of studies have been controversial [75].

Enteral versus parenteral nutrition

In routine practice, PV is preferred over EN due to concerns about tolerance of nasogastric tubes, especially in patients with vomiting and severe mucositis with diarrhea. However, EN offers the advantages of supporting the intestinal mucosa and mucosal barrier, thereby reducing the risk of bacterial translocation. Contraindications for EN include severe mucositis, vomiting and diarrhea of grade III–IV unresponsive to treatment, bleeding or obstruction of the GI tract, short bowel syndrome, and typhilitis. PN administration causes intestinal mucosal atrophy and disruption of the gastrointestinal immunity. Reduced intestinal blood flow, decreased mucosal white blood cell count, and changes in mucosal IgA secretion have been observed [76]. This condition disrupts the mucosal barrier and causes dysbiosis, more frequent colonization of the intestine by pathogenic bacteria, exudative enteropathy with higher amino acid losses. A relative contraindication to the administration of parenteral nutrition – or at least a situation requiring increased caution – includes the following: fluid overload, cardiac failure, lipid metabolism disorders, and decompensated diabetes.

According to an analysis of 121 patients after myeloablative therapy, patients with EV had lower early mortality and incidence of acute GVHD grade III–IV than patients with PN [77]. According to French authors Guize et al., 56 patients after allogeneic HSCT were administered EN through a thin nasogastric tube in half of the patients according to their preferences. EN was tolerated for 14 days by 57% of patients. No differences in nutritional status, incidence of mucositis or GVHD were found between the different types of nutrition, but patients with

PN had a significantly higher incidence of fever, empirical antifungal treatment and a more frequent need for intensive care. The authors of the study recommend earlier insertion of a nasogastric tube, immediately after graft administration and before the onset of mucositis, to improve tolerance. The results of the studies suggest that, if EN nutrition is tolerated in allogeneic transplantation, it offers advantages for the patient [78].

A retrospective study of 228 pediatric patients with allogeneic HSCT showed, that patients with PN experienced severe mucositis, more frequent sinusoidal obstruction syndrome and acute GVHD in comparison with EN administered with nasogastric tube. There were no statistically significant differences in chronic GVHD, bacteremia, and patients' survival between both groups [79]. On the other hand, a retrospective study of 526 patients with HSCT showed that PN effectively mitigated weight loss on days 10 and 14 and the day before discharge, while also improving levels of albumin and prealbumin. In addition, there were no significant differences in bloodstream infections incidence or liver function between the non-PN and PN groups. Furthermore, the PN group experienced a shorter length of hospital stay and lower rates of unexpected re-hospitalization. These findings support the use of nutritional interventions in hematologic malignancy patients prior to transplantation [80].

In autologous transplantation, where we expect shorter duration of mucositis and limited oral intake, early nutritional intervention with high-protein oral nutritional supplements should be the basis, where the content of anti-inflammatory n-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial, while symptomatic treatment of feeding difficulties is administered. The options for EN are better in patients with autologous transplantation. Unless contraindicated, it should be preferred over PN. A retrospective study by American authors evaluated the effect of PN in a group of 112 patients with multiple myeloma who received short-term PN within 10–19 days of autologous HSCT. Compared to the subgroup without PN, more frequent hyperglyce-

Tab. 2. Ongoing trials assessing nutritional interventions in HSCT patients.

Study	Study design	Purpose	Patients (N)	Intervention	Study status
NCT02791347	inter-ventional	assessment of the impact of a nutrition intervention on the nutritional and functional status of HSCT recipients including quality of life, physical activity level, BIA, nutrient intake	52 stem cell transplant recipients	the nutrition intervention group receives a tailored diet plan, the controlled arm receives usual care	completed
NCT03102060	inter-ventional	determination the rate and severity of gastrointestinal graft versus host disease in patients eating gluten free diet during initial transplant hospitalization	allogeneic stem cell transplant patients	the experimental group will have gluten free diet for 30 days during initial hospitalization	completed
NCT05590091	inter-ventional	investigation of the effect of continuous nutritional therapy on the nutritional status based on an intelligent nutritional management system, and to reduce the incidence of malnutrition during peri-transplantation period	106 allogeneic stem cell transplantation patients	the experimental group will have a precise dietary guidance and nutrition support treatment using only nutrition software until day 100 days after transplantation	unknown
NCT05460013	inter-ventional	examination of the changes from baseline of the body weight at 28 days post-transplantation, the secondary outcomes include change of body weight, fat-free mass, circumference, handgrip test, and patient-generated global subjective assessment, infection rate	100 patients undergoing HSCT	to consume either the placebo control OR the ONS with fiber intended for supplementation for the duration of 7 days prior to admission	recruiting
IRCT20220208 053971N2 [85]	randomized controlled study	investigation of the effect of ONS on the nutritional and clinical status of patients	38 patients undergoing HSCT	intervention group of patients will eat ONS twice a day for 21 days	unknown

BIA – body impedance analysis, HSCT – hematological stem cell transplantation, ONS – oral nutrition supplements, RCT – randomized controlled trial

mia, delayed graft engraftment, higher incidence of febrile neutropenia, and longer hospitalization were observed. The authors consider that the worsening of HSCT was caused by the effect of hyperglycemia after PN [81]. Another randomized study with 36 patients undergoing autologous HSCT investigated the effectiveness of EN versus PN. No significance in any of the medical or nutritional parameters between the two groups was found between groups [82].

Neutropenic diet

The most common source of bacterial infection in HSCT is considered to

be chemotherapy-induced disruption of the gastrointestinal mucosa. Antibiotic resistance is becoming an alarming global issue, with the World Health Organization ranking it among the top ten global public health threats in 2019. Several studies have described the contamination of raw vegetables and fruit with gram-resistant bacteria (mainly producing broad-spectrum beta-lactamases ESBL, carbapenemases, enterobacteria producing cephalosporinases and colistin-resistant bacteria) [83]. When consumed, there is a concern, especially in immunocompromised patients, of colonisation of the intestine by multi-re-

sistant strains, possibly even spreading genes for antibiotic resistance to the rest of the intestinal microbiome, translocation of bacteria into the bloodstream and the development of serious infections. Therefore, many transplant centers use so-called neutropenic diets with varying degrees of restriction to ensure that the diet is microbiologically poor during neutropenia. On the other hand, studies on the positive effects of a healthy gut microbiome in patients undergoing bone marrow transplantation are coming to the fore. It has been shown that reduced gut bacterial diversity and heavy pre-treatment with antibiotics are asso-

ciated with a higher incidence of GVHD and higher patient mortality [84]. Therefore, a theory is emerging that supporting a healthy gut microbiome could suppress the proliferation of resistant bacteria and positively stimulate the immune system in fighting infections during transplantation. Further studies are needed to draw a clear conclusion on whether a neutropenic diet is beneficial for transplant patients. One of the few published studies is a retrospective observational study by Trifilio et al. involving 726 patients with autologous and allogeneic bone marrow transplantation, which compared a neutropenic diet and a regular hospital diet during neutropenia because the hospital changed its dietary strategy. The neutropenic diet did not include fresh vegetables and fruits, raw and undercooked foods such as cheese, meat, grains, fish, seeds, and unpasteurized dairy products. Well-washed fruits and vegetables were allowed in the hospital diet, except for raw tomatoes; other restrictions remained similar. The authors of the study describe a higher incidence of microbiologically confirmed infections in patients on a neutropenic diet ($P < 0.027$), which was further accentuated after recovery in the blood count ($P < 0.008$) when they returned to the hospital diet. There was a trend toward more frequent diarrhea, urinary tract infections, and GIT infections caused by vancomycin-resistant enterococci, enterobacteria, and *Clostridium difficile* in patients on a neutropenic diet. The diet had no effect on overall mortality or length of hospital stay. Patients who tried both diets found the regular hospital diet to be more natural and easier to maintain energy intake [84]. Another meta-analysis, which included studies with a low-microbial diet in cancer patients, similarly failed to demonstrate its benefit in reducing the incidence of infections [84]. According to the EBMT working group, there is currently no evidence that a neutropenic diet is effective in preventing infections and reducing mortality. Similar to the Food and Drug Administration, it recommends increased hand hygiene and safe food handling [1]. Ongoing clinical trials assessing nutritional interventions in HSCT patients are presented in Tab. 2.

Conclusions and future directions

Nutritional management plays a pivotal role in the success of HSCT, influencing both early and long-term outcomes. Routine assessment of nutritional status, ideally including body composition analysis, is essential, as standard measures such as BMI may fail to detect sarcopenia or hidden malnutrition. Energy and protein requirements are elevated during HSCT, particularly in patients with active inflammation or GVHD, and timely intervention is associated with improved clinical outcomes and reduced transplant-related mortality. Enteral nutrition is preferred over parenteral support when feasible, given its beneficial effects on gut integrity and immune function, while parenteral nutrition should be reserved for patients unsuitable for oral or enteral feeding. Micronutrient deficiencies are common and often underestimated; supplementation with vitamins D, B1, zinc, selenium, and others is essential and should be tailored based on clinical status and treatment-related losses, and should always accompany the administration of parenteral nutrition. Nutritional complications such as mucositis, diarrhea, anorexia, and dysgeusia require individualized management to preserve nutritional intake and minimize further deterioration.

Recent studies have shown that early and structured nutritional interventions can improve quality of life, reduce infection rates, shorten hospitalization, and support better immune recovery in HSCT recipients. Furthermore, the traditionally recommended neutropenic diet has not demonstrated a clear benefit in infection prevention and may negatively affect dietary diversity and microbiome health. Therefore, current recommendations emphasize safe food handling and hygiene over restrictive dietary practices. Overall, nutritional care should be an integral, individualized component of HSCT protocols, involving clinical nutrition specialists as part of the multidisciplinary transplant team.

Supported by Vega agency, grant No. 2/0069/22.

References

1. Casirati A, Salcedo I, Cereda E et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) roadmap and perspectives to improve nutritional care in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation on behalf of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP) and the Nurses Group (NG) of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58(9): 965–972. doi: 10.1038/s41409-023-02018-z.
2. Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106(8): 2912–2919. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.
3. Liu P, Zhang ZF, Cai JJ et al. NRS2002 assesses nutritional status of leukemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Chin J Cancer Res* 2012; 24(4): 299–303. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2012.09.01.
4. Mendes J, Alves P, Amaral T. Comparison of nutritional status assessment parameters in predicting length of hospital stay in cancer patients. *Clin Nutr* 2014; 33(3): 466–470. doi: 10.1016/j.clnu.2013.06.016.
5. Yucel OK, Vural E, Alhan N et al. Lower body mass index and prognostic nutritional index are associated with poor posttransplant outcomes in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Oncology* 2023; 101(11): 753–764. doi: 10.1159/000531576.
6. Navarro WH, Loberiza FR, Bajorunaite R et al. Effect of body mass index on mortality of patients with lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(5): 541–551. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.12.033.
7. Tarella C, Caracciolo D, Gavarotti P et al. Overweight as an adverse prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy and autograft. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(11): 1185–1191. doi: 10.1038/sj.bmt.1702692.
8. Meloni G, Proia A, Capria S et al. Obesity and autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28(4): 365–367. doi: 10.1038/sj.bmt.1703145.
9. Vogl DT, Wang T, Pérez WS et al. Effect of obesity on outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(12): 1765–1774. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.005.
10. Haddadin M, Obedat A, Al-Bitar F et al. Association between malnutrition and inpatient mortality in Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) population: a Nationwide Inpatient Sample (NIS) database analysis. *Blood* 2024; 144 (Suppl 1): 2125–2125.
11. Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(4): 506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310.
12. Nakao M, Chihara D, Niimi A et al. Impact of being overweight on outcomes of hematopoietic SCT: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(1): 66–72. doi: 10.1038/bmt.2013.128.
13. Nikolousis E, Nagra S, Paneesha S et al. Allogeneic transplant outcomes are not affected by Body Mass Index (BMI) in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2010; 89(11): 1141–1145. doi: 10.1007/s00277-010-1001-6.
14. Doney K, McMillen K, Buono L et al. Impact of body mass index on outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(3): 613–620. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.10.006.
15. Brauer D, Backhaus D, Pointner R et al. Nutritional status at diagnosis and pre-transplant weight loss impact outcomes of acute myeloid leukemia patients following allogeneic stem cell transplantation. *Hemisphere* 2021; 5(3): e532. doi: 10.1097/H59.0000000000000532.

16. Abasaheed R, Coldwell SE, Lloid ME et al. Chemosensory changes and quality of life in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2018; 26(10): 3553–3561. doi: 10.1007/s00520-018-4200-7.
17. Fuji S, Einsele H, Savani BN et al. Systematic nutritional support in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(10): 1707–1713. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.003.
18. Nguyen TY, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of resting energy expenditure between cancer subjects and healthy controls: a meta-analysis. *Nutr Cancer* 2016; 68(3): 374–387. doi: 10.1080/01635581.2016.1153667.
19. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984; 40(1): 168–182. doi: 10.1093/ajcn/40.1.168.
20. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021; 40(5): 2898–2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
21. Stobäus N, Müller MJ, Küpferling S et al. Low recent protein intake predicts cancer-related fatigue and increased mortality in patients with advanced tumor disease undergoing chemotherapy. *Nutr Cancer* 2015; 67(5): 818–824. doi: 10.1080/01635581.2015.1040520.
22. Deutz NE, Safar A, Schutzler S et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr* 2011; 30(6): 759–768. doi: 10.1016/j.clnu.2011.05.008.
23. Ham DJ, Caldwell MK, Lynch GS et al. Leucine as a treatment for muscle wasting: a critical review. *Clin Nutr* 2014; 33(6): 937–945. doi: 10.1016/j.clnu.2014.09.016.
24. Tomiška M. Výživa onkologických pacientů. Praha: Mladá fronta 2018.
25. Cederholm T, Jensen GL. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: a report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016. *Clin Nutr* 2017; 36(1): 7–10. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.001.
26. Farias CL, Campos DJ, Bonfin CM et al. Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr* 2013; 32(3): 420–425. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.003.
27. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(6): 693–700. doi: 10.1097/MCO.0b013e328312c37d.
28. Fuji S, Kim SW, Yoshimura K et al. Possible association between obesity and posttransplantation complications including infectious diseases and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 73–82. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.10.029.
29. Armenian SH, Xiao M, Berano Teh J et al. Impact of sarcopenia on adverse outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111(8): 837–844. doi: 10.1093/jnci/djy231.
30. Tanaka S, Imataki O, Kitaoka A et al. Clinical impact of sarcopenia and relevance of nutritional intake in patients before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(6): 1083–1092. doi: 10.1007/s00432-016-2336-8.
31. Tulchinsky TH. Micronutrient deficiency conditions: global health issues. *Public Health Rev* 2010; 32(1): 243–255. doi: 10.1186/s40985-017-0071-6.
32. Gdynia HJ, Müller T, Sperfeld AD et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(2): 156–158. doi: 10.1016/j.nmd.2007.09.009.
33. Isenberg-Grzeda E, Shen MJ, Alici Y et al. High rate of thiamine deficiency among inpatients with cancer referred for psychiatric consultation: results of a single site prevalence study. *Psychooncology* 2017; 26(9): 1384–1389. doi: 10.1002/pon.4155.
34. Iimura Y, Andoh S, Kawamata T et al. Thiamine deficiency and neurological symptoms in patients with hematological cancer receiving chemotherapy: a retrospective analysis. *J Neurosci Rural Pract* 2021; 12(4): 726–732. doi: 10.1055/s-0041-1735825.
35. Pereira A, Juliana S, Pivocari S et al. Zinc deficiency in patients adults undergoing to hematopoietic stem cell post-transplantation. *Blood* 2013; 122(21): 5500. doi: 10.1182/blood.V122.21.5500.5500.
36. Athanassiou L, Mavragani CP, Koutsilieris M. The immunomodulatory properties of vitamin D. *Mediterr J Rheumatol* 2022; 33(1): 7–13. doi: 10.31138/mjr.33.1.7.
37. Beebe K, Olsen J, Chang YH et al. Impact of vitamin D level pre and post allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Blood* 2013; 122(21): 4616.
38. Bajwa RPS, Taylor K, Hoyt AR et al. Effects of vitamin D levels on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25 (Suppl 3): S239–S240.
39. Chienghong K, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C et al. Vitamin D deficiency is not associated with graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; 13(3): 183–191. doi: 10.1111/jebm.12383.
40. Macedo R, Pasin C, Ganetsky A et al. Vitamin D deficiency after allogeneic hematopoietic cell transplantation promotes T-cell activation and is inversely associated with an EZH2-ID3 signature. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(1): 18.e1–18.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.09.017.
41. Yao S, McCarthy PL, Dunford LM et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(4): 393–398. doi: 10.1038/sj.bmt.1705918.
42. Savani BN, Stratton P, Shenoy A et al. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation – implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(9): 1072–1075. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.005.
43. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition* 2014; 30(11–12): 1448–1455. doi: 10.1016/j.jnut.2014.03.026.
44. Szeja N, Grosicki S. Refeeding syndrome in hematological cancer patients – current approach. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(3): 201–212. doi: 10.1080/17474086.2020.1727738.
45. Barban JB, Simões BP, Moraes B et al. Brazilian nutritional consensus in hematopoietic stem cell transplantation: adults. *Einstein (Sao Paulo)* 2020; 18: AE4530. doi: 10.31744/einstein_journal/2020AE4530.
46. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22(3): 321–336. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
47. August D, Huhmann M. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33(5): 472–500. doi: 10.1177/0148607109341804.
48. Ozkan SG, Avci S, Urusak A et al. Which nutritional scoring system best predicts transplant outcomes in allogeneic stem cell recipients? A comparison of nutritional risk index, prognostic nutritional index, and controlling nutritional status. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul* 2025; 59(1): 64–75. doi: 10.14744/SEMB.2025.74050.
49. Šachlová M. Výživa onkologických pacientů. *Klin Onkol* 2003; 16(2): 77–79.
50. Paiva MDEB, Gonçalves RCC, De Campos Balbin JJCM et al. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. *Arq Odontol* 2010; 46(1): 48–55.
51. Bulthuis MS, van Gennip LLA, Bronkhorst EM et al. The effect of hematopoietic stem cell transplantation on patient-reported subjective oral dryness: a systematic review focusing on prevalence, severity and distress. *Support Care Cancer* 2023; 31(8): 449. doi: 10.1007/s00520-023-07921-1.
52. van Leeuwen SJM, Potting CMJ, Huysmans M et al. Salivary changes before and after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(6): 1055–1061. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.026.
53. Burns LJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a handbook for clinicians. 2015 [online]. Available from: <https://www.aabb.org/aabb-store/product/hematopoietic-stem-cell-transplantation-a-handbook-for-clinicians-2nd-edition---digital-13102581>.
54. Castillo Almeida NE, Cichon CJ, Gomez CA. How I approach diarrhea in hematological transplant patients: a practical tool. *Transplant Infect Dis* 2023; 25 (Suppl 1): e14184. doi: 10.1111/tid.14184.
55. Barban JB, Simões BP, Moraes BDGC et al. Brazilian nutritional consensus in hematopoietic stem cell transplantation: adults. *Einstein (Sao Paulo)* 2020; 18: AE4530. doi: 10.31744/einstein_journal/2020AE4530.
56. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2006; 135(3): 374–381. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06323.x.
57. Singh V, Singh AK. Oral mucositis. *Natl J Maxillofac Surg* 2020; 11(2): 159–168. doi: 10.4103/njms.NJMS_10_20.
58. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P et al. The prospective oral mucositis audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(2): 141–147. doi: 10.1038/bmt.2008.299.
59. Lövenich H, Schütt-Gerowitt H, Keulertz C et al. Failure of anti-infective mouth rinses and concomitant antibiotic prophylaxis to decrease oral mucosal colonization in autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 997–1001. doi: 10.1038/sj.bmt.1704933.
60. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020; 126(19): 4423–4431. doi: 10.1002/cncr.33100.
61. da Silva BM, Prosdócimo ML, Gasparini LR et al. Most used photobiomodulation dosimetry parameters to treat oral mucositis after preconditioning for hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2022; 30(5): 3721–3732. doi: 10.1007/s00520-022-06817-w.
62. Riley P, Glenny AM, Worthington HV et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11): CD011990. doi: 10.1002/14651858.CD011990.pub2.
63. Malone FR, Leisenring WM, Storer BE et al. Prolonged anorexia and elevated plasma cytokine levels following myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(8): 765–772. doi: 10.1038/sj.bmt.1705816.
64. Iestra JA, Fibbe WE, Zwiderman AH et al. Body weight recovery, eating difficulties and compliance with dietary advice in the first year after stem cell transplantation: a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29(5): 417–424. doi: 10.1038/sj.bmt.1703375.
65. Sheean PM, Freels SA, Helton WS et al. Adverse clinical consequences of hyperglycemia from total parenteral nutrition exposure during hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(6): 656–664. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.01.010.
66. Zama D, Gori D, Muratore E et al. Enteral versus parenteral nutrition as nutritional support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic re-

view and meta-analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(2): 180.e1–180.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2020.11.006.

67. Inden A, Tsukahara T, Tachibana E et al. Effect of early nutritional support on quality of life by EORTC QLQ-C30 in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cell Ther* 2022; 5(4): 107–115. doi: 10.31547/bct-2022-007.

68. Morello E, Arena F, Malagola M et al. Malnutrition prevention after allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloHSCT): a prospective explorative interventional study with an oral polymeric formulation enriched with transforming growth factor beta 2 (TGF- β 2). *Nutrients* 2022; 14(17): 3589. doi: 10.3390/nu14173589.

69. Baena-Gómez MA, Aguilar MJ, Mesa MD et al. Changes in antioxidant defense system using different lipid emulsions in parenteral nutrition in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrients* 2015; 7(9): 7242–7255. doi: 10.3390/nu7095335.

70. Geng M, Sun Z. Beneficial effect of integrated nutritional interventions in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Acta Haematol* 2025; 148(4): 398–407. doi: 10.1159/000541154.

71. Aoyama T, Yoshitsugu K, Fukaya M et al. Benefit of reducing body weight loss with a nutritional support pathway in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Med Sci Monit Basic Res* 2019; 25: 187–198. doi: 10.12659/MSMBR.917329.

72. Sauls R, Buro AW, Montgomery L et al. Nutritional status and body mass index before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and associated outcomes:

a rapid review. *Support Care Cancer* 2023; 32(1): 50. doi: 10.1007/s00520-023-08238-9.

73. Bezděk K, Maňásek V. Parenterální výživa v onkologii. *Onkologie* 2021; 15(1): 15–20. doi: 10.36290/xon.2021.003.

74. Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a handbook for clinicians. 2015 [online]. Available from: https://catalog.nlm.nih.gov/discovery/fulldisplay/alma9916467663406676/01NLM_INST:01NLM_INST.

75. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation* 2011; 91(12): 1321–1325. doi: 10.1097/TP0b013e31821ab959.

76. Renegar KB, Kudsk KA, Dewitt RC et al. Impairment of mucosal immunity by parenteral nutrition: depressed nasotracheal influenza-specific secretory IgA levels and transport in parenterally fed mice. *Ann Surg* 2001; 233(1): 134–138. doi: 10.1097/00000658-200101000-00019.

77. Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 2012; 94(3): 287–294. doi: 10.1097/TP0b013e3182558f60.

78. Guièze R, Lemal R, Cabrespine A et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr* 2014; 33(3): 533–538. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.

79. Alsalamah S, Alramyan R, Alakel R et al. The outcome and complications of total parenteral nutrition in pedi-

atric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2022; 26(3): e14198. doi: 10.1111/petr.14198.

80. Yang L, Wu D, Dai J et al. Clinical impacts of total parenteral nutrition in hematopoietic stem cell transplantation patients with high nutritional risk. *Front Nutr* 2024; 11: 1495640. doi: 10.3389/fnut.2024.1495640.

81. Sheean PM, Kilkus JM, Liu D et al. Incident hyperglycemia, parenteral nutrition administration and adverse outcomes in patients with myeloma admitted for initial auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(8): 1117–1122. doi: 10.1038/bmt.2013.11.

82. Madill J, Hartman B, Resvick H et al. Medical and nutritional outcomes are similar among autologous transplant patients on enteral nutrition when compared to parenteral nutrition. A randomized pilot study. *Eur J Haematol* 2025; 115(2): 117–124. doi: 10.1111/ejh.14428.

83. Chelaghma W, Loucif L, Bendahou M et al. Vegetables and fruit as a reservoir of β -lactam and colistin-resistant gram-negative bacteria: a review. *Microorganisms* 2021; 9(12): 2534. doi: 10.3390/microorganisms9122534.

84. Trifilio S, Helenowski I, Giel M et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(9): 1385–1390. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.

85. Habibi S, Ghoreishy SM, Imani H et al. The effect of Oral Nutrition Supplement (ONS) on the nutritional and clinical status of patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Nutr* 2024; 10(1): 83. doi: 10.1186/s40795-024-00893-3.

Změny v přístupu k analýze a hodnocení dědičných patogenních variant *TP53*

Changes in the approach to the analysis and evaluation of inherited pathogenic *TP53* variants

Konečná B.¹, Krutílková V.², Kleiblová P.^{1,3}, Macůrek L.⁴, Kleibl Z.^{1,5}

¹ Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze

² Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře AGEL a.s., Nový Jičín

³ Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Laboratoř biologie nádorových buněk, Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i., Praha

⁵ Ústav patologické fyziologie 1. LF UK, Praha

Souhrn

Východiska: Liův-Fraumeniho syndrom (LFS) je vzácné autozomálně dominantní onemocnění charakterizované extrémním celoživotním rizikem vzniku mnohočetných a časně se objevujících zhoubných nádorů, za jehož vznik odpovídají dědičné patogenní mutace v genu *TP53*. Zatímco somatické mutace v *TP53* patří mezi nejčastější genetické alterace u nádorových onemocnění, dědičné mutace jsou raritní. Poslední dekáda přinesla řadu změn v diagnostice LFS a nových poznatků o rizicích asociovaných nádorových onemocnění, které se promítají do preventivních opatření. **Cíl:** Předkládaný přehled ilustruje vývoj diagnostiky LFS a změny v indikačních kritériích pro testování germinálních variant v *TP53*, které umožnily definici širší nozologické jednotky – syndromu dědičné nádorové predispozice související s *TP53* (hTP53rc – heritable TP53-related cancer syndrome). Posun v molekulárně biologické diagnostice směrem k sekvenování nové generace zjednodušil postup a dostupnost vyšetření nádorové predispozice. Analýza genu *TP53* na germinální úrovni se stala součástí vyšetření téměř u všech osob indikovaných k testování dědičné nádorové predispozice, i když se nejedná o osoby s LFS fenotypem. Identifikace skutečných zárodečných patogenních variant *TP53* představuje výzvu v jejich odlišení od mozaicismu či somatických patogenních variant *TP53* vznikajících v důsledku klonální hematopoézy neurčitěho potenciálu. Pro jejich odlišení je nezbytná konfirmační analýza ze vzorku tkáně s vyjádřením alelické frakce variantní alely. Výzvou je i hodnocení patogenity vzácných germinálních variant *TP53*, která vyžaduje komplexní analýzu korelace genotypu s fenotypem. Pro potvrzení patogenity germinálních variant *TP53* byla recentně publikována genově specifická kritéria American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology. Pouze nosiči jednoznačně prokázané zárodečné patogenní varianty by měli být zařazeni do intenzivního klinického preventivního programu. **Závěr:** Předložená práce upozorňuje na posun v poznání a diagnostice jedné z nejsilnějších predispozic ke vzniku nádorových onemocnění a měla by sloužit jako východisko pro další diskuzi týkající se organizace péče o vysoce rizikové nosiče patogenních variant *TP53* nejen v dětském, ale i dospělém věku v ČR.

Klíčová slova

Liův-Fraumeniho syndrom (LFS) – hTP53rc – gen *TP53* – nádorová predispozice – sekvenování nové generace (NGS) – klonální hematopoéza neurčitěho potenciálu (CHIP) – mozaicismus

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 Kleibl, Ph.D.
Laboratoř onkogenetiky
Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN v Praze
Na Bojišti 1660/3
128 00 Praha
e-mail: zdekbleje@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 5. 2025

Přijato/Accepted: 15. 6. 2025

doi: 10.48095/ccko2025358

Summary

Background: Li-Fraumeni syndrome (LFS) is a rare autosomal dominant disorder characterized by an extreme lifetime risk of multiple and early-onset tumors, driven by inherited pathogenic variants in the *TP53* gene. While somatic mutations in *TP53* are among the most frequent genetic alterations in cancer, germline mutations remain rare. Although LFS has long been recognized as a prototypical cancer predisposition syndrome, recent advances have significantly reshaped its diagnostic criteria and deepened our understanding of its associated cancer risks. **Objective:** The review illustrates the evolving diagnostic landscape of LFS and the updated indication criteria for germline *TP53* testing, which have broadened the definition of the syndrome into the more inclusive entity of heritable *TP53*-related cancer predisposition syndrome (hTP53rc). The adoption of NGS has streamlined molecular diagnostics in hereditary cancer syndromes. Germline analysis of *TP53* has become standard practice in hereditary cancer predisposition testing, even if a proband does not exhibit a LFS phenotype. However, the accurate identification of germline pathogenic *TP53* variants remains challenging, particularly due to confounding factors, such as mosaicism or clonal hematopoiesis of indeterminate potential. Confirmatory testing using an independent tissue sample, along with estimation of allelic fraction is necessary to distinguish true germline variants. Another major hurdle is the assessment of the pathogenicity of rare germline *TP53* variants, which requires a thorough genotype-phenotype correlation analyses. Recently, gene-specific American College of Medical Genetics and Genomics / Association for Molecular Pathology criteria have been introduced to support the classification of germline *TP53* variants. Importantly, only carriers of a clearly established germline pathogenic variant should be considered for inclusion in an intensive clinical surveillance and prevention program. **Conclusion:** The present work underscores a paradigm shift in the understanding of one of the most significant cancer predisposition syndromes and aims to stimulate further discussion on the organization of care for high-risk carriers of pathogenic *TP53* variants in the Czech Republic.

Key words

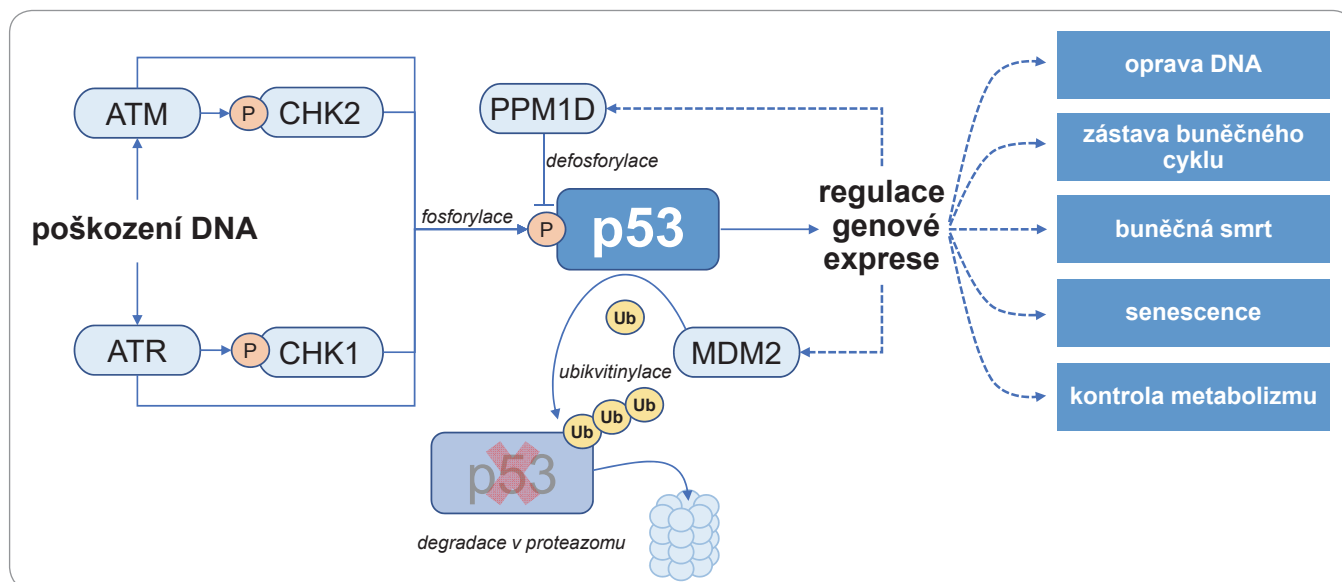
Li-Fraumeni syndrome (LFS) – hTP53rc – *TP53* gene – cancer predisposition – next generation sequencing (NGS) – clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) – mosaicism

Úvod

Li-Fraumeniho syndrom (LFS) je vzácné autozomálně dominantní onemocnění spojené s extrémním rizikem vzniku časných a nezhoubných nádorů. Celoživotní ri-

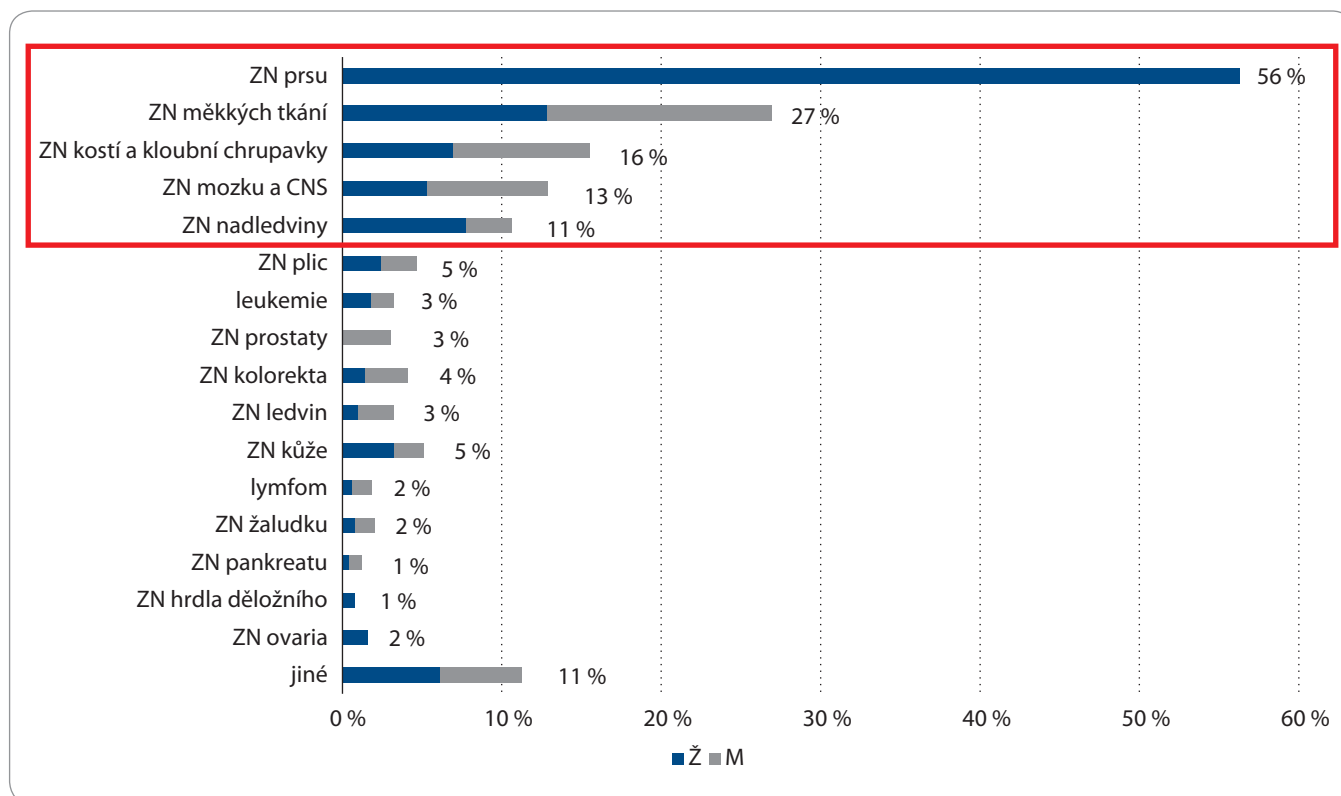
ziko vzniku nádorového onemocnění dosahuje u mužů s LFS 70 % a u žen téměř 100 % [1]. Příčinou LFS jsou germinální patogenní varianty v genu *TP53* kódujícím tumor supresorový protein p53, který je transkripčním faktorem

trvale exprimovaným ve všech buňkách. Do současné doby byly popsány stovky genů, jejichž exprese p53 ovlivňuje, vč. genů řídících řadu důležitých intracelulárních signálních drah kritických ve vztahu k tumorigenezi (obr. 1).



Obr. 1. Význam p53 pro buněčné funkce. Gen *TP53* je za normálních okolností v buňce trvale exprimován. Jeho biologický poločas je však velmi krátký v důsledku degradace p53 proteinu pomocí ubiquitinem (Ub) zprostředkované degradace v proteazomu katalyzované ubiquitinligázou MDM2, jejíž gen transaktivuje p53. Po poškození DNA fosforylují proteinkinázy ATM a ATR p53 přímo nebo prostřednictvím kináz CHK1 a CHK2. Fosforylovaný protein p53 není následně rozpoznáván ubiquitinligázou MDM2 a jeho koncentrace tak rychle narůstá, což umožňuje regulaci exprese genů ovlivňujících uvedené intracelulární dráhy. Na inaktivaci fosforylovaného p53 se podílí fosfatáza PPM1D [41].

ATM – ataxia telangiectasia mutated, ATR – ataxia-telangiectasia-mutated-and-Rad3-related kinase, CHK1 – checkpoint kinase 1, CHK2 – checkpoint kinase 2, MDM2 – mouse double minute 2 homolog (ubiquitin-protein ligase E3), PPM1D – protein phosphatase Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent 1D, P – fosforylace, Ub – ubiquitin



Graf 1. Četnost nádorů u nosičů zárodečných mutací v TP53. Typické tumory, charakteristické pro Liův-Fraumeniho syndrom, jsou vyznačeny v červeném rámečku. Karcinom prsu se vyvinul u 56 % nosiček patogenních variant v TP53. Druhým nejčastějším tumorem byl sarkom měkkých tkání s širokým rozsahem věku (6 měsíců až 70 let). Data převzata z [6].

TP53 je nejčastěji postiženým genem ve zhoubných nádorech (ZN). S jeho v naprosté většině somatickými mutacemi se setkáváme u poloviny všech lidských nádorových onemocnění [2]. Oproti tomu jsou zárodečné mutace TP53 způsobující LFS velmi vzácné a v naší populaci nepřesahují četnost 1–3/100 000 [3]. Klasická forma LFS je klinicky definována přítomností typických nádorů, které zahrnují sarkomy měkkých tkání či osteosarkomy (bez Ewingova sarkomu), adrenokortikální karcinomy, tumory CNS a karcinomy prsu u mladých žen. Ke vzniku těchto onkologických onemocnění dochází typicky již v dětském věku či časně dospělosti (u ZN prsu). V souvislosti s LFS se častěji vyskytují také jinak vzácná nádorová onemocnění (hypodiploidní akutní lymfoblastická leukemie nebo tumory chorioidálního plexu) (graf 1).

Zpočátku se analýza genu TP53 prováděla pouze u pacientů splňujících kritéria klasické formy LFS (viz dále). V současnosti je testování TP53 součástí většiny

multigenových panelů pro diagnostiku hereditárních nádorových onemocnění, což umožnilo u nosičů zárodečných patogenních variant v TP53 identifikovat výrazně širší škálu fenotypů (onkologických onemocnění), než které odpovídají klasickým kritériím LFS (graf 1). Variabilita klinických projevů vedla k postupnému rozvolnění diagnostických kritérií a k zavedení širší nozologické jednotky označované jako syndrom dědičné nádorové predispozice související s TP53 (heritable TP53-related cancer syndrome – hTP53rc) [4]. Vlastní LFS je ve skutečnosti podmnožinou hTP53rc tvořenou těmi nosiči patogenních mutací TP53, kteří splňují klasická klinická kritéria LFS. V praxi (a literatuře) se často oba termíny používají promiskuitně.

V minulosti byly s LFS asociovány i zárodečné patogenní varianty v genu CHEK2, avšak postupné doplnění a rozšíření informací o nádorovém spektru u nosičů patogenních variant TP53 a CHEK2 jasně vylučuje, že by varianty v CHEK2 byly spojeny s LFS [5].

V následujícím textu se budeme věnovat významu a interpretaci nálezů patogenních variant v genu TP53 za různých okolností a postupům v interpretaci výsledků molekulárně genetické analýzy, které významně ovlivňují následnou onkologickou péči o vyšetřované osoby.

Diagnostická a indikační kritéria LFS

S ohledem na širokou škálu fenotypů pozorovaných v rodinách s LFS (a nověji u pacientů s hTP53rc) bylo v průběhu let vyvinuto několik různých verzí kritérií k identifikaci osob s LFS a následně nosičů patogenních variant TP53 (tab. 1). LFS byl jako syndrom popsán v roce 1969 [7], ale první, tzv. klasická kritéria LFS, byla představena o více než desetiletí později na základě vyhodnocení klinických charakteristik dostatečného počtu rodin s LFS [8]. Klasická kritéria byla využívána ke stanovení klinické diagnózy LFS bez ohledu na identifikaci patogenní zárodečné mutace TP53. Teprve následně bylo prokázáno, že LFS vzniká

Tab. 1. Přehled diagnostických a indikačních kritérií pro testování pacientů s podezřením na LFS / syndrom dědičné nádorové predispozice související s TP53 (hTP53rc). Mezi nádory typické pro LFS patří sarkom, tumor mozku, adrenokortikální karcinom, karcinom prsu a leukemie.

Klasická kritéria pro diagnostiku LFS [8] (pravděpodobnost záchytu mutace 70–83 %*)

+ RA	osoba se sarkomem ve věku < 45 let + příbuzný 1. stupně s jakýmkoliv nádorem ve věku < 45 let + příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoliv ZN ve věku < 45 let nebo sarkomem v kterémkoliv věku
------	--

Kritéria Birchové [10] (pravděpodobnost záchytu mutace 20–25 %*)

+ RA	osoba s jakýmkoli nádorem dětského věku nebo sarkomem, tumorem mozku nebo adrenokortikálním karcinomem ve věku < 45 let + příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS v jakémkoli věku + příbuzný 1. nebo 2. stupně s jakýmkoli nádorem ve věku < 60 let
------	--

Kritéria Eelesové [11] (pravděpodobnost záchytu mutace 5–8 %*)

+ RA	dva příbuzní 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS v jakémkoli věku
------	--

Kritéria Chompretové [12] (pravděpodobnost záchytu mutace 20–35 %*)

OA	osoba s adrenokortikálním karcinomem osoba s mnohočetnými nádory, z nichž ≥ 2 jsou typické pro LFS, první ve věku < 36 let
+ RA	osoba se sarkomem, tumorem mozku, karcinomem prsu nebo adrenokortikálním karcinomem ve věku < 36 let + ≥ 1 příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS ve věku < 46 let (pokud má probandka ZN prsu, musí u příbuzných být jiný ZN) NEBO + ≥ 1 příbuzný 1. nebo 2. stupně s vícečetnými ZN typickými pro LFS v jakémkoli věku

Modifikovaná indikační kritéria Chompretové 2008 [13,15] (pravděpodobnost záchytu mutace 29 %*)

OA	osoba s adrenokortikálním karcinomem osoba s mnohočetnými nádory, z nichž ≥ 2 jsou typické pro LFS, první dg. ve věku < 46 let osoba s karcinomem prsu, dg. ve věku < 36 let bez mutace <i>BRCA1</i> nebo <i>BRCA2</i>
+ RA	osoba s nádorem sdruženým s LFS (sarkom měkkých tkání, osteosarkom, tumor mozku, premenopauzální karcinom prsu, adrenokortikální karcinom, leukemie, bronchoalveolární karcinom plic) ve věku < 46 let + ≥ 1 příbuzný 1. nebo 2. stupně s nádorem typickým pro LFS ve věku < 56 let (pokud má probandka ZN prsu, musí u příbuzných být jiný ZN) nebo + ≥ 1 příbuzný 1. nebo 2. stupně s multiplicitou nádorů typických pro LFS v jakémkoli věku

Revidovaná kritéria Chompretové 2015 [6]

OA	osoba s adrenokortikálním karcinomem, nádorem choroidálního plexu, embryonálním anaplastickým rhabdomyosarkomem osoba s mnohočetnými nádory (kromě mnohočetných ZN prsu), z nichž ≥ 2 jsou typické pro LFS, první ve věku < 46 let probandka s karcinomem prsu, dg. ve věku < 31 let bez mutace <i>BRCA1</i> nebo <i>BRCA2</i>
+ RA	osoba s nádorem sdruženým s LFS (např. sarkom měkkých tkání, osteosarkom, tumor mozku, premenopauzální karcinom prsu, adrenokortikální karcinom, leukemie, bronchoalveolární karcinom plic), dg. ve věku < 46 let a současně: + ≥ 1 příbuzný 1. nebo 2. stupně s jedním nádorem typickým pro LFS, dg. ve věku < 56 let (jiným než karcinom prsu v případě, že karcinomem prsu onemocněla probandka) nebo s multiplicitou nádorů typických pro LFS v jakémkoli věku

*pravděpodobnost záchytu převzata z [14]

LFS – Liův-Fraumeniho syndrom, OA – osobní anamnéza, RA – rodinná anamnéza, ZN – zhoubný nádor

v důsledku nosičství dědičných patogenních variant genu *TP53* [9]. V polovině 90. let představily Birchová a Eelesová širší kritéria pro identifikaci rodin,

kteří odpovídají diagnóze LFS-like (LFL), jež zahrnuje pacienty nesplňující všechny „klasické“ znaky LFS [10,11]. V roce 2001 zavedli Chompretová et al.

první indikační kritéria pro diagnostiku LFS s cílem zachytit jedince a rodiny se zárodečnými mutacemi *TP53*, kteří nemusí splňovat klasická kritéria, ale přesto

mají vysoké riziko nádorových onemocnění [12]. Na základě robustní analýzy fenotypů nosičů germinálních mutací v *TP53* Bougeardová et al. aktualizovali v roce 2008 kritéria Chompretové. Tato tzv. modifikovaná kritéria Chompretové umožnila lépe identifikovat rodiny s mírnějšími fenotypy [12,13].

Zatím poslední významná revize kritérií Chompretové provedená v roce 2015 zohledňuje pokroky v molekulárně genetické diagnostice s důrazem na genetické testování pro identifikaci jedinců s dědičnou mutací *TP53* bez typické rodinné anamnézy LFS (tedy pacienty s hTP53rc). Tato tzv. revidovaná kritéria Chompretové rozšiřují spektrum nádorů spojených s LFS (vč. dětských nádorů choroidálního plexu) a zahrnují klinická doporučení pro nosiče mutací *TP53* s cílem optimalizovat strategie prevence a časného zachytu nádorových onemocnění [6].

Klasická kritéria se vyznačují vysokou pozitivní prediktivní hodnotou a vysokou specifícností (50–70 % v některých studiích), avšak poměrně nízkou senzitivitou (kolem 40 %) vyplývající ze skutečnosti, že u jedinců s patogenními variantami *TP53* se mohou vyvinout nádorová onemocnění mimo nádory typické pro LFS (obr. 2). Aplikací pouze klasických LFS kritérií je tedy možné minout řadu nosičů patogenních variant. Pozdější kritéria vykazují výrazně nižší specifícnost (kritéria Chompretové 20–35 %), avšak spojením klasických a revidovaných kritérií LFS je možné dosáhnout až 95% zachytnosti patogenních variant v *TP53* [14].

Indikační kritéria pro testování osob se zvýšeným rizikem přítomnosti dědičných variant v *TP53* se mírně odlišují v různých zemích, což odráží vývoj poznání, ale i regionální preference, dostupné zdroje a konsenzus odborníků v rámci národní lékařské komunity. Doporučení pro testování germinálních mutací *TP53* byla v ČR poprvé publikována v roce 2012 [16]. Rozšířená verze indikačních kritérií vyšla v rámci knihy Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi v roce 2022 [17] a aktualizována byla výborem Společnosti lékařské genetiky v roce 2024 (tab. 2). V souladu se současnými mezinárodními doporu-

ručeními lze o nosičství dědičné patogenní varianty v *TP53* uvažovat i u pacientů mladších 46 let, u kterých se vyvine sekundární nádorové onemocnění v místě ozařování primárního ložiska nádoru typického pro diagnózu LFS [4]. Tito pacienti jsou však již dnes v ČR indikováni ke germinálnímu genetickému testování.

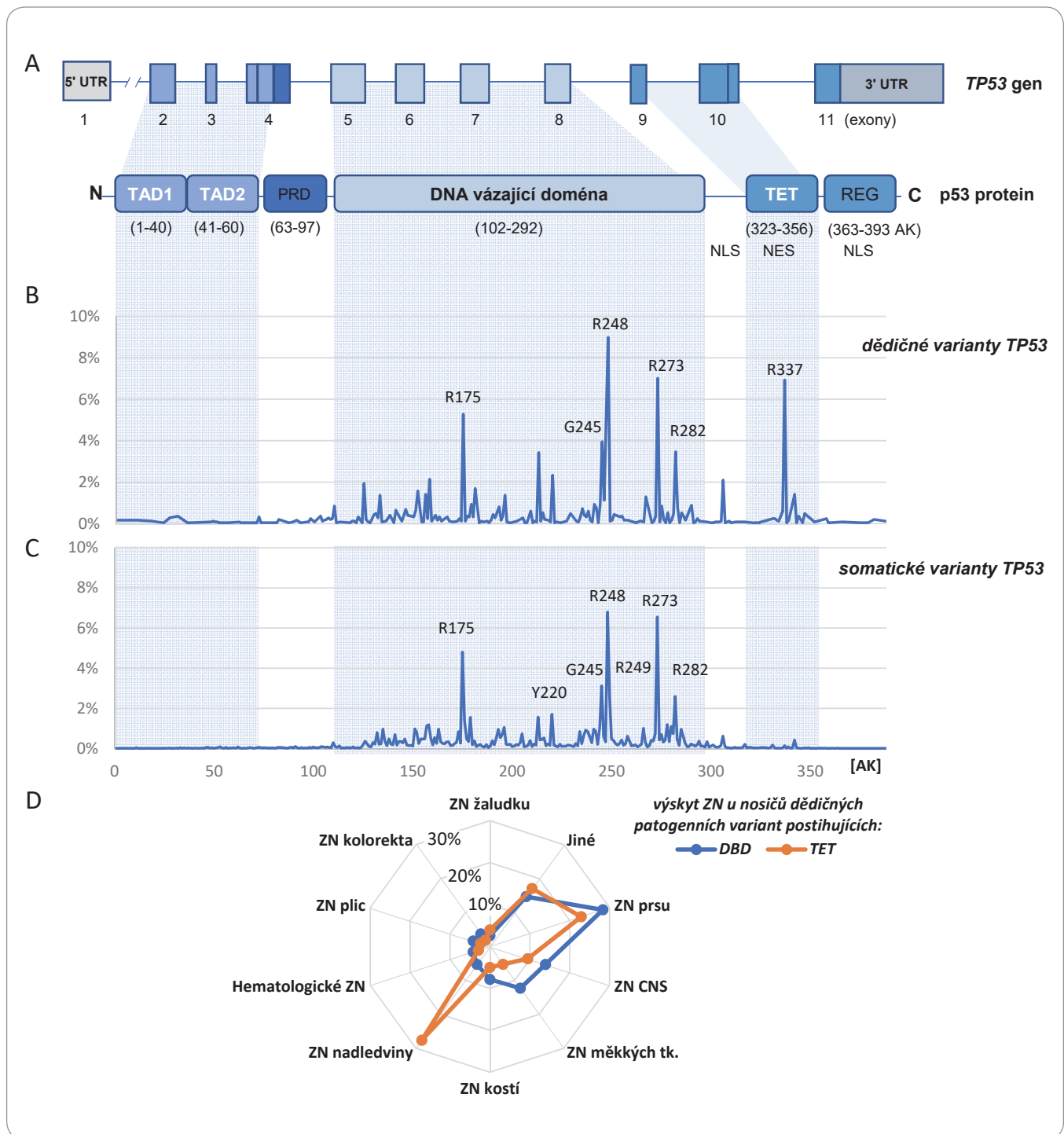
Patogenní varianty v genu *TP53*

Gen *TP53* je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 17 (17p13.1), kde zahrnuje oblast o velikosti ~20 kb (17p13.1). Jeho kanonický transkript (NM_000546.5) obsahuje 11 exonů, z nichž 10 kóduje proteinový produkt p53 o velikosti 393 aminokyselin (obr. 2). Genetické testování zárodečných variant v genu *TP53* lze rozdělit na dvě základní indikace. První je testování přítomnosti dědičné mutace v *TP53* u osoby s typickým nádorovým fenotypem LFS. Druhým, dnes značně častějším případem je zjištění přítomnosti patogenní varianty *TP53* v průběhu genetického testování zárodečné DNA pomocí panelového, celoxomového či celogenomového sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) u onkologického pacienta či u indikovaného jedince bez onkologického onemocnění.

Klasifikace identifikovaných dědičných variant *TP53* je založena na pětitřídním systému dle American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) / Association for Molecular Pathology (AMP), podobně jako klasifikace germinálních variant v ostatních nádorových predispozičních genech [18,19]. S ohledem na závažnost diagnózy LFS je však hodnocení zárodečných variant specificky uzpůsobeno modifikací obecných doporučení na míru genu *TP53* [20]. Hlavní změny se týkají hodnocení vzácných missense variant, u kterých je pro zařazení mezi patogenní (class 5) nebo pravděpodobně patogenní (class 4) varianty vyžadováno funkční vyšetření pomocí hodnověrných *in vitro* testů. Dosud byly publikovány tři rozsáhlé systematické funkční studie missense variant *TP53* hodnotící transkripční aktivitu [21], ztrátu funkce [22,23] a dominantně negativní účinek variantních izoform p53 [22].

Tradičním zdrojem informací o variantách v *TP53* je *TP53* Database [24], která agreguje publikovaná výzkumná i klinická data od 90. let 20. století (nejprve pod hlavičkou International Agency for Research on Cancer (IARC) a WHO, nyní pod správou National Cancer Institute (NCI)) [25]. Referenčním zdrojem pro klasifikaci germinálních variant způsobujících lidská onemocnění vč. variant v *TP53* ve vztahu k LFS/hTP53rc je databáze ClinVar [26]. K 29. 4. 2025 bylo v databázi ClinVar zařazeno 3 615 různých germinálních variant v genu *TP53*, z nichž více než třetina je klasifikována jako patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty způsobující ztrátu fyziologické funkce proteinu p53 a jsou považovány za příčinné pro vznik LFS/hTP53rc. Další třetinu tvoří skupina benigních (class 1) a pravděpodobně benigních (class 2) alterací (neutrálních variant bez vztahu k LFS/hTP53rc) a poslední část (kolem 30 % všech) tvoří varianty nejasného významu (variants of uncertain significance – VUS), class 3, u kterých souvislost s onemocněním v současnosti nelze ani prokázat, ani vyloučit. Většinu patogenních (class 4–5) alterací tvoří mutace vedoucí ke vzniku zkráceného proteinu p53 (delece/inzerce, nonsense nebo sestřihové varianty). Pouze pětina (220/1098) ze všech typů reportovaných pravděpodobně patogenních či patogenních variant *TP53* představují missense varianty, avšak tyto se vyskytují zdaleka nejčastěji a jsou přítomné u přibližně 70 % osob s LFS (obr. 2B). Missense varianty tvoří rovněž většinu patogenních alterací v případě somatických mutací (obr. 2C). Spektrum germinálních variant v genu *TP53* je tedy velmi pestré a do značné míry se překrývá se somatickými variantami přítomnými v nádorových buňkách.

Alterace klíčových strukturních aminokyselinových zbytků proteinu p53 v důsledku somatických či dědičných variant jsou patrné jako tzv. hot spot mutace. Ty se kumulují především v oblasti DNA-vázající domény (DBD; obr. 2), kde postihují aminokyseliny zodpovědné za interakci transkripčního faktoru p53 s DNA nebo strukturní integritu DBD. Třebaže jsou hot spot mutace nápadně časté,



Obr. 2. Přehled rozložení patogenních variant v genu *TP53*. (A) Referenční transkript *TP53* (NM_000546.5 obsahuje 11 exonů, z nich 10 je kódujících; kóduje transkripční faktor p53 složený z 393 aminokyselin. Protein p53 obsahuje několik funkčních domén: TAD1/2 slouží pro interakci s transkripčním aparátem, DNA vázající doména (DBD) umožňuje specifickou interakci s DNA v oblasti promotorů genů regulovaných p53, TET doména zprostředkovává vznik transkripčně aktivního tetramerního komplexu p53. Germinální (B) a somatické (C) patogenní varianty postihují nejčastěji aminokyselinové zbytky v DBD. Na ose y je zobrazena frekvence mutací (uvedeny jsou patogenní varianty s frekvencí > 2 %) z údajů získaných od 2 358 nosičů dědičných variant a 27 847 onkologických pacientů se somatickými variantami z *TP53* Database [24]. (D) Četnost výskytu onkologických diagnóz u nosičů dědičných patogenních a pravděpodobně patogenních variant v genu *TP53* postihujících oblast DBD a TET. Prevalence výskytu variant v ostatních částech je nízká a neumožňuje systematické hodnocení.

NES – nukleární exportní signál, NLS – nukleární lokalizační signál, PRD – oblast bohatá na prolin, REG – regulační doména, TAD – transkripční doména, TET – tetramerizační doména, ZN – zhoubný nádor

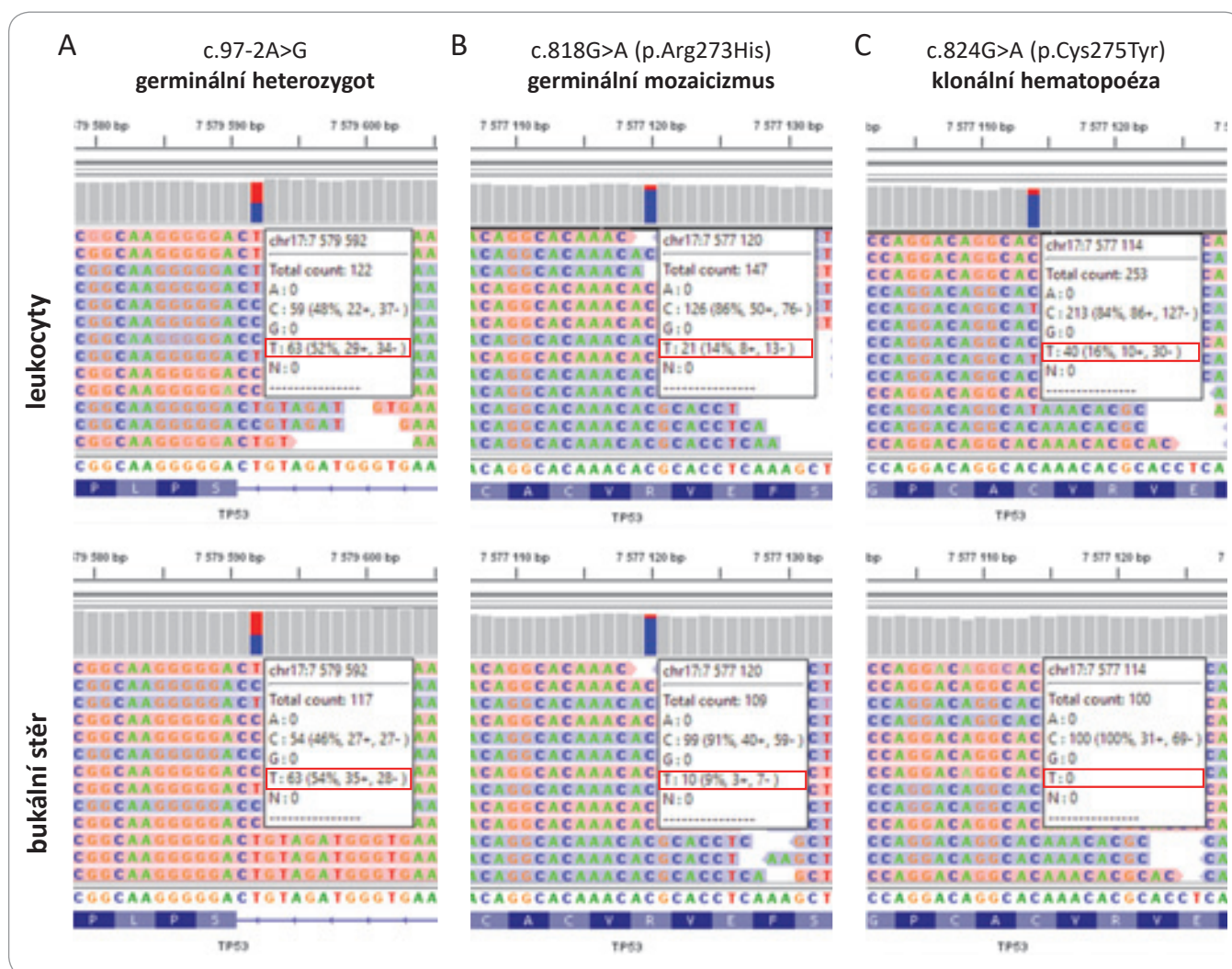
Tab. 2. Současné platná indikační kritéria pro testování s podezřením na LFS v ČR, schváleno výborem SLG ČLS JEP 9. 10. 2024.
SLG ČLS JEP 2024

- každý ZN kůry nadledvin nebo plexus chorioideus
- 2× tumor spojený s LFS (≥ 1 ve věku < 45 let): sarkom, ZN prsu, ZN nadledvin, leukemie, ZN plic nebo ZN CNS (krom meningeomů)
- příbuzný nosiče patogenní/pravděpodobně patogenní varianty TP53

rodinná anamnéza: pacient(ka) s 1 tumorem spojeným s LFS

- + příbuzný s tumorem LFS (< 55 let)
- + příbuzný s mnohočetnými tumory LFS

LFS – Liův-Fraumeniho syndrom, SLG ČLS JEP – Společnost lékařské genetiky a genomiky, Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, ZN – zhoubný nádor

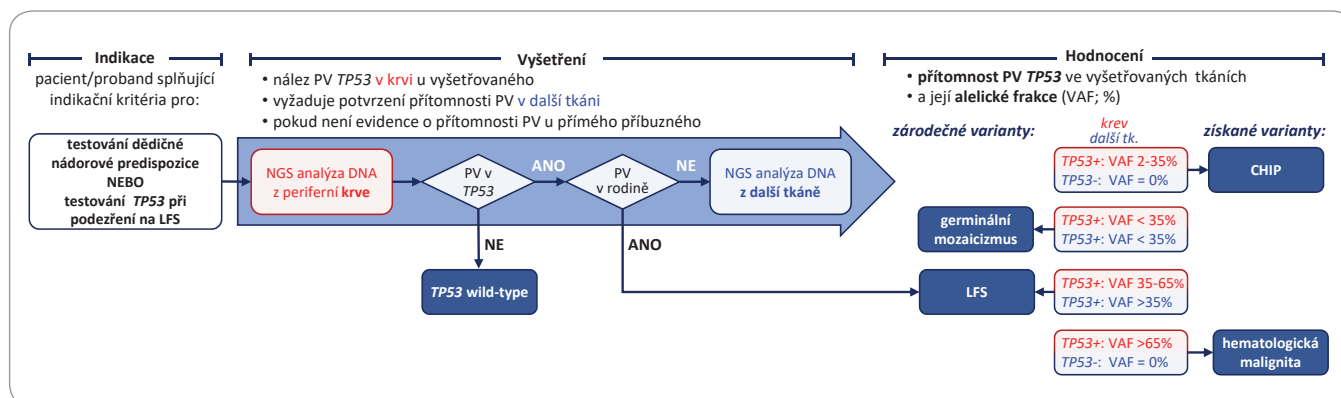


Obr. 3. Detekce různého podílu variantní frakce. Zleva: 52 %, 14 %, 16 % (označeno červeným rámečkem), různých patogenních TP53 variant zachycených při analýze dědičných mutací pomocí sekvenování nové generace (panel CZEKANCA) z leukocytů periferní krve (nahore) a z konfirmačního odběru nehematopoetické tkáně (dole). Zobrazené případy ilustrují přítomnost skutečné heterozygotní dědičné mutace (A), mozaiky (B) a klonální hematopoézy (C).

tvoří dohromady přibližně pouze třetinu ze všech patogenních variant. Přítomnost dědičných mutací postihujících

DBD je při srovnání proti patogenním variantám lokalizovaným mimo tuto doménu spojena s vyšší penetrancí, nižším

věkem vzniku nádorového onemocnění a vyšším stupněm malignity [6]. Nejčastější missense zárodečná mutace mimo



Obr. 4. Algoritmus postupu vyhodnocení nálezu přítomnosti patogenní varianty TP53 při testování multigenovým panelem.

CHIP – klonální hematopoéza neurčitelného potenciálu, LFS – Liův-Fraumeniho syndrom, NGS – sekvenování nové generace, PV – patogenní varianta, VAF – variantní alelická frakce

DBD je populačně specifická „brazilská“ hypomorfni (pouze částečně nefunkční) varianta p.R337H [27]. Nosiči této varianty mají poněkud odlišné spektrum asociovaných zhoubných nádorů s vysokým rizikem vzniku adrenokortikálních tumorů (obr. 2D), ale výrazně méně často dalších typických nádorů pro LFS. Ženy nosičky p.R337H mají přibližně 90% celoživotní riziko karcinomu prsu, ale významně nižší výskyt onemocnění v mladém věku. Uvádí se, že u méně než 20 % pacientů s p.R337H se vyvine onkologické onemocnění ve věku do 30 let, zatímco u nosičů ostatních patogenních TP53 variant je to kolem 50 % [28–30].

Některé z izoforem missense variant vykazují dominantně negativní účinek, kdy vznikající mutované formy tetramerních p53 proteinů mohou transkripčně aktivovat i zcela jiné geny než wild-type p53 [29,31,32]. Důkazy o dominantně negativním působení dědičných patogenních variant (např. R175H, R246S a R270H) pocházejí však především z *in vitro* nebo *in vivo* experimentů na zvířecích modelech a jejich význam s ohledem na osoby s LFS není klinicky zcela zřejmý [33].

V naší populaci bylo popsáno celé spektrum patogenních variant TP53 vč. delecí celého genu [34], proto je pro vyloučení patogenních variant v TP53 žádoucí věnovat pozornost i strukturním přestavbám (CNV). Nejčastější dědičné mutace TP53 kopírují rozložení uvedené v obr. 2B, hypomorfni varianta p.R337H se však v ČR nativně nevyskytuje.

Úskalí interpretace nálezů zárodečných patogenních variant v TP53

Identifikace a následná interpretace vzácných genetických alterací TP53 vyžaduje komplexní přístup zahrnující hodnocení genetické (výskyt variant v různých populacích a populačních databázích, segregace varianty s onemocněním v postižených rodinách), molekulárně biologické (funkční *in vitro* analýzy), patologické (identifikace ztráty funkční alely v nádorech u nosičů) a klinické (asociace se vznikem typických/atypických onkologických diagnóz a jejich subtypů) [20]. Komplikaci v diagnostice germinálních patogenních variant v TP53 představuje především klonální hematopoéza neurčitelného potenciálu (clonal hematopoiesis of indeterminate potential – CHIP), tj. klonální expanze leukocytů z prekurzorových buněk kostní dřeně, které v průběhu života vyvinuly somatickou mutaci TP53. S ohledem na obrovská rizika vzniku zhoubných nádorů u nosičů zárodečných mutací v TP53 a s tím spojený intenzivní klinický management je nezbytné, abychom v rámci diagnostiky správně určili, zda se v případě přítomnosti patogenní varianty při vyšetření z krve jedná o skutečnou zárodečnou patogenní variantu v heterozygotním stavu, nebo mozaiku, případně zda se u vyšetřovaného variantu v TP53 vyskytuje v důsledku CHIP. Gen TP53 patří mezi pětici nejčastěji postižených genů asociovaných s výskytem CHIP [35]. Odhaduje se, že až 20 % komerčních labo-

ratorních zpráv v USA referujících přítomnost dědičné patogenní varianty v TP53 ve skutečnosti představuje nejspíše CHIP, a nikoliv skutečný záchyt zárodečné mutace [36].

Heterozygotní germinální patogenní varianta by měla být přítomna ve všech somatických buňkách (s výjimkou patologických nádorových buněk) s konzistentní frakcí variantní alely blízkou 50 % (obr. 3). Je tedy vždy nezbytné, aby genetická zpráva o zachycení dědičné mutace TP53 byla doplněna údajem o alelické frakci variantní alely v primárně vyšetřovaném vzorku (obvykle krvi). Nicméně ani 50 % zastoupení variantní alely ve vzorku krve nevylučuje přítomnost CHIP. Pro potvrzení skutečného zárodečného původu je zároveň nutné potvrzení přítomnosti patogenní varianty v alternativní tkáni buněk nehematopoetického původu, např. z bukalní sliznice nebo optimálně z vlasových folikulů (obr. 4), opět se stanovením její alelické frakce. Vyšetření z bukalního stěru je však méně vhodné z důvodu možné kontaminace leukocyty. Alternativou potvrzení dědičného původu je prokázání přítomnosti stejné příčinné mutace u biologického příbuzného. Zde je přitom nezbytné vzít v úvahu, že patogenní varianta TP53 může vzniknout u některých (~10 %) pacientů s LFS *de novo* v rámci gametogeneze [37]. Nízká frakce variantní alely TP53 (< 30 %) v primárním vzorku i ve vzorku další analyzované tkáně značí přítomnost vzácného postzygotického mozaicismu, kdy mutace v genu TP53 vzniká v některé z buněk

blastomery v rámci časně embryogeneze (obr. 3B). Při výskytu CHIP (obr. 3C) je obvyklá přítomnost alterace *TP53* při analýze zárodečné DNA ze vzorku krve, která není detekovatelná při analýze další tkáně. Pravděpodobnost CHIP výrazně stoupá u osob starších 50 let nebo u osob po systémové chemoterapii [38]. U jedinců starších 65 let lze CHIP detekovat v 10 % všech případech analýzy germinální DNA z krve [39].

Přítomnost dědičné patogenní varianty indikuje rovněž konkordantní klinický nález, ve kterém by měly dominovat klasické tumory asociované s LFS. Komplikací je identifikace zárodečné patogenní varianty u osoby bez známé rodinné anamnézy (např. cizinci, osvojené osoby apod.), kde se v rámci hTP53rc může vyskytnout v podstatě libovolná onkologická diagnóza, i když pravděpodobnost nosičství příčinné patogenní varianty významně klesá s věkem (a po 60. roce věku je nepravděpodobná). Všechny osoby s prokázanou dědičnou patogenní variantou v genu *TP53* jsou indikovány k intenzivnímu klinickému sledování a kaskádové analýze mutace u přímých příbuzných bez ohledu na pohlaví a věk (vč. dětí).

V případě potvrzeného mozaicismu *TP53* je doporučeno klinické sledování jako u osob s diagnózou LFS, včetně prediktivního testování potomků nosiče.

Jak bylo uvedeno výše, přítomnost CHIP se zvyšuje v souvislosti s rostoucím věkem. Na eventualitu CHIP je dobré myslet vždy, když je detekována jasná patogenní varianta v *TP53* (vč. hot spot mutací) bez uvedení variantní alelické frakce, především u starší dospělé osoby bez zjevného onkologického onemocnění a/nebo bez nápadné rodinné onkologické anamnézy. U osob s prokázaným CHIP zatím nejsou klinická doporučení pro sledování jasně stanovena, neboť rizika rozvoje hematologických malignit (nejčastěji myeloidního, ale i lymfoidního původu) či asociovaných nehematologických onemocnění (ICHS, diabetu mellitu 2. typu) nebyla doposud vyčíslena. Studie z Mayo Clinic doporučuje retestování CHIP u osob s přetrvávající (≥ 4 měsíce) nevysvětlitelnou cytopenií, u pacientů s malignitami před adjuvantní cytotoxickou chemoterapií

a/nebo radiační léčbou, před autologní transplantací krevetvorných kmenových buněk a CAR-T terapií [40].

Závěr

Interpretace genetického nálezu je v případě genu *TP53* při vyšetření zárodečné DNA specifickým problémem vyžadujícím pečlivý přístup pro vyhodnocení klinického významu nalezené varianty i dodržení doporučeného postupu, vč. konfirmačního vyšetření z nezávislého vzorku nehematopoetické tkáně (obr. 4) pro identifikaci germinální podstaty varianty a jejího odlišení od mozaicismu nebo CHIP. Vysoká penetrance germinálních patogenních variant tumor supresorového genu *TP53* zdůrazňuje jeho význam v onkogenezi a odůvodňuje smysl intenzivních preventivních opatření, která jsou nezbytnou podmínkou zlepšení prognózy u nosičů – pacientů s LFS nebo hTP53rc. Na druhou stranu, vysoká intenzita prevence (zaměřené na časnou detekci nádorů prakticky v libovolné lokalizaci) vyžaduje, aby do sledovacích programů byli zařazeni pouze nosiči skutečných prokázaných zárodečných patogenních/pravděpodobně patogenních variant (class 4 a 5) v *TP53*, a nikoliv nosiči dědičných variant nejasného významu (class 3), nepatogenních variant (class 1 a 2) nebo nosiči patogenních nezárodečných variant v důsledku CHIP.

Předkládaný text si klade za cíl vyvolat širší diskuzi na téma správné identifikace osob s LFS nebo hTP53rc, a tím i následné péče o ně v ČR. Zatímco péče o dětské pacienty se soustřeďuje především ve FN Motol, péče o dospělé nosiče mutací, vč. těch, u kterých byla identifikována patogenní varianta v *TP53* v průběhu panelového vyšetření jako (v podstatě) vedlejší nález, v současnosti centralizována v ČR není. Na širší odborné diskuzi ponecháváme možnost zřízení centralizované péče o dospělé pacienty s LFS/hTP53rc a rovněž její konsenzuální aktualizaci napříč zainteresovanými zdravotnickými odbornostmi.

Podporující agentury a sponzoři: Tato práce byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví ČR (NU22-03-00276 a DR-VFN-64165); Grantovou agenturou Karlovy Univerzity (SVV 260631, Cooperatio a UNCE 24/MED/022).

Literatura

- Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie* 2002; 84(1): 75–82. doi: 10.1016/S0300-9084(01)01361-X.
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(1): a001008. doi: 10.1101/cshperspect.a001008.
- Tinka P, Pavelka Z, Vejmelková K et al. Extrémně vzácn spinální nádor na podkladě Li-Fraumeni syndromu. *Oncology* 2023; 17(5): 304–307. doi: 10.36290/onc.2023.056.
- Frebourg T, Lagercrantz SB, Oliveira C et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(10): 1379–1386. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4.
- Fortuno C, Richardson M, Pesaran T et al. CHEK2 is not a Li-Fraumeni syndrome gene: time to update public resources. *J Med Genet* 2020; 60(12): 1215–1217. doi: 10.1136/jmg.2023-109464.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015; 33(21): 2345–2352. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5728.
- Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71(4): 747–752. doi: 10.7326/0003-4819-71-4-747.
- Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48(18): 5358–5362.
- Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250(4985): 1233–1238. doi: 10.1126/science.1978757.
- Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54(5): 1298–1304.
- Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv* 1995; 25: 101–124.
- Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 2001; 38(1): 43–47. doi: 10.1136/jmg.38.1.43.
- Bougeard G, Sesboué R, Baert-Desurmont S et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet* 2008; 45(8): 535–538. doi: 10.1136/jmg.2008.057570.
- Daly MB, Pal T, Maxwell KN et al. NCCN Guidelines Insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21(10): 1000–1010. doi: 10.6004/jnccn.2023.0051.
- Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): e108–e109. doi: 10.1200/JCO.2009.22.7967.
- Foretová L, Štěrba J, Opletal P et al. Li-Fraumeni syndrome – a proposal of complex prevention care for carriers of TP53 mutation with total-body MRI. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S49–S54.
- Foretová L, Macháček E, Gaillyová R et al. Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. Praha: Grada 2022.
- Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
- Janatová M, Chvojka Š, Macháček E et al. Classification of germline variants identified in cancer predisposition genetic testing – consensus of the CZE-CANCA consortium. *Klin Onkol* 2023; 36(6): 431–439. doi: 10.48095/ccko2023431.

20. Fortuno C, Lee K, Olivier M et al. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53 variants. *Human Mutation* 2021; 42(3): 223–236. doi: 10.1002/humu.24152.
21. Kato S, Han SY, Liu W et al. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(14): 8424–8429. doi: 10.1073/pnas.1431692100.
22. Giacomelli AO, Yang X, Lintner RE et al. Mutational processes shape the landscape of TP53 mutations in human cancer. *Nat Genet* 2018; 50(10): 1381–1387. doi: 10.1038/s41588-018-0204-y.
23. Kotler E, Shani O, Goldfeld G et al. A systematic p53 mutation library links differential functional impact to cancer mutation pattern and evolutionary conservation. *Mol Cell* 2018; 71(1): 178–190.e8. doi: 10.1016/j.molcel.2018.06.012.
24. The TP 53 database. [online]. Available from: <https://TP53.cancer.gov/>.
25. de Andrade KC, Lee EE, Tookmanian EM et al. The TP53 database: transition from the International Agency for Research on Cancer to the US National Cancer Institute. *Cell Death Differ* 2022; 29(5): 1071–1073. doi: 10.1038/s41418-022-00976-3.
26. ClinVar Database. [online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
27. Šmardová K, Koptíková J. Brazilian story of the R337H p53 mutation. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 247–254. doi: 10.14735/amko2014247.
28. Andrade KC, Santiago KM, Fortes FP et al. Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the TP53 p.R337H mutation. *Genet Mol Biol* 2016; 39(2): 199–202. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2014-0343.
29. Amadou A, Achatz MIW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2018; 30(1): 23–29. doi: 10.1097/CCO.0000000000000423.
30. Robles AI, Harris CC. Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(3): a001016. doi: 10.1101/cshperspect.a001016.
31. Weisz L, Oren M, Rotter V. Transcription regulation by mutant p53. *Oncogene* 2007; 26(15): 2202–2211. doi: 10.1038/sj.onc.1210294.
32. Monti P, Perfumo C, Bisio A et al. Dominant-negative features of mutant TP53 in germline carriers have limited impact on cancer outcomes. *Mol Cancer Res* 2011; 9(3): 271–279. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0496.
33. Gencel-Augusto J, Lozano G. p53 tetramerization: at the center of the dominant-negative effect of mutant p53. *Genes Dev* 2020; 34(17–18): 1128–1146. doi: 10.1101/gad.340976.120.
34. Foretová L, Sedláček Z, Křepelová A et al. Syndrom Li-Fraumeni – diagnostické a preventivní možnosti. Kazuistika pacientky s delecí celého genu TP53. 2010 [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/database-tuzemskych-onkologickych-konferenc-nich-abstrakt/syndrom-li-fraumeni-diagnosticke-a-preventivni-moznosti-kazuistika-pacientky-s-d/>.
35. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015; 126(1): 9–16. doi: 10.1182/blood-2015-03-631747.
36. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B et al. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med* 2018; 20(8): 809–816. doi: 10.1038/gim.2017.196.
37. Renaux-Petel M, Charbonnier F, Théry JC et al. Contribution of de novo and mosaic TP53 mutations to Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2018; 55(3): 173–180. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104976.
38. Prochazkova K, Pavlikova K, Minarik M et al. Somatic TP53 mutation mosaicism in a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(2): 206–211. doi: 10.1002/ajmg.a.32574.
39. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med* 2014; 371(26): 2477–2487. doi: 10.1056/NEJMoa1409405.
40. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and clonal cytopenias of undetermined significance: 2023 update on clinical associations and management recommendations. *Am J Hematol* 2023; 98(6): 951–964. doi: 10.1002/ajh.26915.
41. Pecháčková S, Burdová K, Macůrek L. WIP1 phosphatases as pharmacological target in cancer therapy. [online]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-017-1536-2>.

Špecifiká liečby cytostatikami u geriatrických pacientov

Characteristics of cytostatic therapy in geriatric patients

Oláh P., Rejleková K.

II. onkologická klinika LFUK a NOÚ, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Chemoterapia je jednou z kľúčových terapeutických modalít v liečbe nádorových ochorení. Hoci predstavuje účinný nástroj v liečbe týchto ochorení, súčasne je liečbou toxickou, ktorá so sebou prináša množstvo nežiaducich účinkov najmä u pacientov fragilných, akými sú mnohí pacienti v geriatrickom veku. Jednou z príčin nepriaznivej prognózy starších pacientov s nádorovými ochoreniami, sú nežiaduce následky cytostatickej liečby, ktoré vedú nevyhnutne k oddialeniu podania terapie, redukcii dávok protinádorovej liečby alebo až k predčasnému ukončeniu terapie. Vyššia náchylnosť geriatrických pacientov na toxické účinky chemoterapie vyplýva z ich osobitných charakteristík. Alterácia farmakokinetiky protinádorových liečiv v staršom veku je jedným z hlavných mechanizmov toxicity chemoterapie u týchto pacientov. Prítomnosť komorbidít rovnako zvyšuje riziko nežiaducich účinkov a zhoršuje toleranciu organizmu na liečbu. Dôsledkom môže byť zvýšená náchylnosť na orgánovo špecifickú toxicitu cytostatík. V súvislosti s komorbiditami sa stretávame u starších pacientov často s polyfarmáciou, ktorá predstavuje ďalší rizikový faktor chemotoxicity. Dôvodom je vyššia pravdepodobnosť liekových interakcií na farmakodynamickej a farmakokinetickej úrovni. Identifikácia rizikových pacientov pomocou komplexného geriatrického hodnotenia a skórovacích systémov umožňuje objektivizovať riziká podávanej chemoterapie s možnosťou individualizovania terapie a minimalizovaním rizika toxicity. **Cieľ:** Článok sa zaoberá rozborom jednotlivých mechanizmov toxicity chemoterapie u starších pacientov, resp. faktormi, ktoré prispievajú k ich zraniteľnosti, ako aj možnosťami bezpečného podávania cytostatík so zachovaním ich terapeutického účinku v tejto populácii pacientov.

Kľúčové slová

sénium – malignita – chemoterapia

Summary

Background: Chemotherapy is a key therapeutic modality in the treatment of malignant diseases. While it represents an effective tool in managing these conditions, it is simultaneously a toxic treatment associated with numerous adverse effects, particularly in fragile patients, such as the elderly. Adverse effects of cytotoxic therapy are among the key factors contributing to the poor prognosis of older cancer patients, often resulting in treatment delays, dose reductions, or even premature termination of therapy. The increased susceptibility of geriatric patients to the toxic effects of chemotherapy arises from their unique characteristics. Alterations in the pharmacokinetics of anticancer drugs in elderly patients represent one of the main mechanisms of chemotherapy toxicity in this patient population. The presence of comorbidities further elevates the risk of adverse effects and diminishes the body's tolerance to treatment. As a consequence, there may be an increased vulnerability to organ-specific toxicity of cytotoxic agents. Due to the presence of multiple comorbidities, older patients are often exposed to polypharmacy, which represents an additional risk factor for chemotoxicity due to the increased likelihood of drug interactions at both the pharmacodynamic and pharmacokinetic levels. Identifying at-risk patients through the application of comprehensive geriatric assessment and scoring tools provides an approach to evaluating chemotherapy-related risks, thereby supporting the personalization of treatment and the reduction of toxicity. **Aim:** The article provides an analysis of the various mechanisms of chemotherapy toxicity in elderly patients, the factors contributing to their vulnerability, as well as the possibilities for safely administering cytotoxic agents while preserving their therapeutic efficacy in this patient population.

Key words

elderly – malignancy – chemotherapy

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

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

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

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



MUDr. Patrik Oláh

II. onkologická klinika LFUK a NOÚ
Klenová 1

833 10 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: patrik.olah@nou.sk

Obdržané/Submitted: 25. 6. 2025

Prijaté/Accepted: 29. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025368

Úvod

Incidenca a mortalita zhubných nádorov na Slovensku zostáva aj v súčasnosti vysoká, pričom predstavuje populácia osôb vo veku ≥ 65 rokov majoritný podiel prípadov i úmrtí. Napriek istým pozitívnym trendom pri niektorých nádoroch, napr. v podobe poklesu vekovo-štandardizovanej miery incidence a mortality malígnych nádorov prostaty

u mužov, pretrvávajú nepriaznivý vývoj pri iných nádoroch, kedy bol zaznamenaný rast incidence i mortality nádorov priedušiek a pľúc u pacientov v seniorskom veku. Tieto zistenia zdôrazňujú potrebu posilnenia primárnej prevencie a zlepšenia účasti na skriningových programoch, ktoré sú predpokladom na zvládnutie rastúcej onkologickej záťaže v starnúcej populácii [1].

Starostlivosť o týchto pacientov si však vyžaduje aj určitú mieru individualizácie onkologickej liečby [1]. Onkologickí pacienti v staršom veku predstavujú skupinu ľudí náchylnejších na toxické účinky chemoterapie. Vysoké riziko toxicity býva pritom výsledkom komplexného pôsobenia viacerých faktorov, ktorých existencia je častým nálezom vo vyššom veku (obr. 1) [2]. Ich identifikácia



Obr. 1. Rizikové faktory a dopad toxicity chemoterapie v staršom veku (upravené podľa [2]).

je predpokladom individualizácie podávanej liečby pacientom s cieľom znížiť riziko výskytu komplikácií spojených s protinádorovou liečbou [3].

Komplikácie spojené s protinádorovou liečbou môžu prispievať k nepriaznivej prognóze nádorových ochorení, a to viacerými spôsobmi. Okrem priameho efektu v podobe možného trvalého poškodenia funkčnosti orgánov (napr. zlyhania obličiek) a v prípade vážnych nežiaducich účinkov aj spôsobenia smrti, môže predstavovať chemotoxicita podávanej liečby príčinu odkladu terapie, redukcie dávky alebo ukončenia liečby. Taktiež býva dôvodom k častejším hospitalizáciám a vzniku post hospitalizačného syndrómu, kedy sú pacienti viac náchylní k rozvoju nových zdravotných problémov [2].

Farmakokinetika protinádorových liečiv v staršom veku

Starnutie predstavuje značne individuálny proces, priebeh ktorého je zložitý predpovedať. Toxicita liečby v staršom veku pritom môže byť výsledkom zúženého terapeutického okna zapríčineného farmakokinetickými a farmakodynamickými odchýlkami podávaných liečiv, ako aj fyziologickými zmenami modifikujúcimi toleranciu tkanív [3].

Rozloženie liečiv, vrátane protinádorových farmakoterapeutík, v organizme za určitý časový úsek popisujú farmakokinetické parametre, ktorými sú absorpcia, distribúcia, metabolizácia a exkrécia. Uvedené parametre pre jednotlivé liečivá však podliehajú určitému stupňu variability medzi pacientmi, ktoré sú dané aj procesom starnutia. Dôsledkom sú odlišnosti v systémovej expozícii daných liečiv, a to aj za predpokladu použitia rovnakej dávky prepočítanej na povrch tela [4]. Dôsledkom zmien farmakokinetických vlastností protinádorových liečiv je následne zvýšené riziko výskytu nežiaducich účinkov, ktoré je až 3–10 násobne vyššie u pacientov v staršom veku v porovnaní s mladšími jedincami [3].

Absorpcia

Prietok krvi v splanchnickej oblasti, ako aj gastrointestinálna motilita a sekrečná aktivita žliaz podliehajú so stúpajúcim vekom zmenám v podobe ich reduk-

cie. Súčasne dochádza aj k atrofii slizníc, čím sa znižuje plocha črevného lúmenu potrebná pre absorpciu liečiv, akými sú perorálne podávané cytostatiká (napr. metotrexát) [4,5]. Klinická relevancia uvedených skutočností zostáva však otázná vzhľadom na relatívne malé množstvo protinádorových liečiv, ktoré sú zmenami v rozsahu absorpcie ovplyvnené. Zvyšujúca sa tendencia používania perorálne podávaných cytostatík u starších pacientov by však mohla predstavovať potrebnú vyššiu dostupnosť klinických dát o vplyve zmien v gastrointestinálnej fyziológii na ich absorpciu [6]. Taktiež možno pozorovať vekom podmienené zmeny pH žalúdka s variabilným vplyvom na absorpciu protinádorových liečiv, kedy naopak možno očakávať zvýšenie absorpcie inhibítorov tyrozínkináz, ale napríklad aj kapecitabínu so zvýšením pH žalúdka [7].

Distribúcia

Jedným z faktorov ovplyvňujúcich toxicitu cytostatík je ich distribučný objem, ktorý závisí od objemu telovej vody a percenta tukového tkaniva organizmu [3]. Vo všeobecnosti dochádza v staršom veku k zvýšeniu podielu tukového tkaniva na úkor celkového objemu telovej vody a svalovej hmoty, ktoré sú redukované [8]. Zníženie množstva intracelulárnej vody vedie k zmenšeniu distribučného objemu liečiv rozpustných vo vode, zatiaľ čo dochádza k relatívnemu zvýšeniu distribúcie lipofilných liečiv [3,6]. Výsledkom môže byť predĺženie polčasu hydrofilných liečiv u starších pacientov v porovnaní s mladšími, pričom by uvedené tvrdenie čiastočne vysvetľovalo vyššie riziko kardiotoxicity doxorubicínu, distribučný objem ktorého sa znižuje u pacientov v pokročilom veku [3,6,7].

Distribučný objem protinádorových liečiv je ovplyvnený aj plazmatickou hladinou albumínu, kedy sa jej zníženie môže odraziť vo zvýšení voľnej frakcie liečiv, akými sú napr. cisplatina, etopozid, metotrexát, melfalan či taxány [3]. Aj napriek tomu, že hypoalbuminémia nie je priamym dôsledkom starnutia, na čo poukazujú hladiny albumínu v jeho fyziologickom rozhraní u zdravých seniorov, býva hypoalbuminémia relatívne

častým laboratórnym nálezom u onkologických pacientov. Jej pozadie možno hľadať predovšetkým v nutričnom stave ľudí v staršom veku, resp. v chronickej malnutrícii, ktorá je dôsledkom reducie prívodu bielkovín v strave [9]. V prípade metotrexátu bol u hematoonkologických pacientov s hypoalbuminémiou zaznamenaný podstatne dlhší klírens uvedeného cytostatika v porovnaní s pacientmi s normálnym sérovým albumínom. U spomenutých pacientov bola tiež zaznamenaná výrazne dlhšia doba hospitalizácie a zvýšená hladina bilirubínu avšak bez výrazných rozdielov vo výskyte toxických prejavov liečby metotrexátom [10].

Vzhľadom na to, že k transportu vybraných cytostatík, menovite etopozidu, taxánov a antracyklínov, dochádza aj po ich väzbe na erytrocyty, predstavuje anémia ďalší faktor modifikujúci distribučný objem uvedených liečiv. Úprava anémie je teda vyžadovaným terapeutickým zásahom pred zahájením liečby danými cytostatikami predovšetkým u starších pacientov [3].

Eliminácia

Hepatálna eliminácia

Za elimináciu liečiv zodpovedajú pečeň a obličky. Jednou zo zmien, ktorá je charakteristická pre vyšší vek je redukovaný prietok krvi pečeňou, ktorý má za následok zníženie eliminácie liečiv, ktorých odstraňovanie z organizmu je primárne viazané na hepatálnu cirkuláciu. Vzhľadom na to, že pečeň je ústredným orgánom metabolizmu liečiv, nielen cytostatík, možno predpokladať, že u starších pacientov s komorbiditami, ktorí sú liečení mnohými farmakoterapeutikami z rôznych indikácií, a teda častou polyfarmáciou sa stretneme častejšie s liekovými interakciami [3]. Dôsledkom interakcií liečiv predovšetkým metabolizovaných systémom CYP450 (cytochróm P450), najmä CYP3A4 (napr. taxány, cyklofosamid, vinkristín, vinblastín), môže byť alterácia ich účinnosti, resp. navýšenie ich toxicity [3,6]. Hepatálna dysfunkcia u starších pacientov, ktorým sú podávané uvedené cytostatiká si väčšinou vyžaduje úpravu (redukciu) ich dávky [11]. Hepatálna cesta eliminácie liečiv, resp. ich metabolitov z organizmu,

vrátane antracyklínov, v konečnom kroku spočíva v biliárnej exkrécii, ktorá sa však zdá byť ovplyvnená priamo procesom starnutia len minimálne [6].

Renálna exkrécia

V staršom veku dochádza tiež k redukcii renálnych funkcií, podkladom ktorých je pokles prietoku krvi obličkami a glomerulárnej filtrácie [3]. Význam uvedenej skutočnosti u geriatrických pacientov sa odráža na náleze zvýšenej pravdepodobnosti toxicity v súvislosti s chemoterapiou o 12 % na každých 10 ml/min zníženia klírensu kreatinínu, a to nezávisle od použitia cytostatík vyžadujúcich, resp. nevyžadujúcich si úpravu dávkovania v súvislosti so zníženými renálnymi funkciami [12]. Klírens kreatinínu u pacientov v staršom veku na určenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie, vypočítaný napríklad podľa Cockcroft-Gaulta, je pritom vhodnejším prediktorom renálnych funkcií u týchto pacientov ako jednoduché stanovenie sérového kreatinínu [5,12]. Sérová koncentrácia kreatinínu sa totiž odvíja aj od hmotnosti kostrového svalstva, pričom u starších pacientov je zaznamenaný jej pokles o približne 1 % ročne so stúpajúcim vekom [5].

Pokles obličkových funkcií u starších pacientov sa spája so zvýšeným rizikom toxicity prednostne renálne vylučovaných cytostatík, resp. ich metabolitov, predovšetkým platinových derivátov, alkylačných látok, kapecitabínu, purínových analógov, antimetabolitov, kamptotecínov či etopozidu. Pri uvedených cytostatík môže byť táto skutočnosť dôvodom na úpravu dávky, resp. i kontraindikáciou ich podania [11]. Porucha funkcie obličiek, ale aj znížená schopnosť vychytávania voľných radikálov a súčasné zníženie funkčných rezerv pľúc predstavujú tiež rizikové faktory pľúcnej toxicity bleomycínu u geriatrických pacientov [13].

Komorbidity a špecifiká toxicity chemoterapie v staršom veku

So stúpajúcim vekom platí, že určité tkanivá, akými sú kostná dreň, sliznice, myokard či tkanivo nervového systému, sa vyznačujú zvýšenou citlivosťou na účinky chemoterapie [3]. Súčasne starší

pacienti majú mnohé ďalšie pridružené ochorenia, pravdepodobnosť ktorých s vekom prudko narastá [6]. Postihnuté môžu byť pritom viaceré orgány, resp. orgánové systémy, najčastejšie sa stretávame s ochoreniami obličiek, srdca, pľúc, latentnými infekciami či so zníženou funkciou kostnej drene a z toho resultujúcim zníženým počtom krviniek v periférnej krvi. U onkologických pacientov v staršom veku sú komorbidity spojené s nepriaznivou prognózou základného ochorenia z dôvodu obmedzených terapeutických možností, s nepriaznivým vplyvom na toleranciu a zvýšeným rizikom toxicity protinádorovej liečby [5,6]. Vysoká prevalencia diabetu, dyslipidémie, hypertenzie a ischemickej choroby srdca v tejto skupine pacientov sa tak tiež považuje za problematickú vzhľadom na to, že býva častou príčinou polyfarmácie [5].

Aj keď jedným z najčastejších akútnych nežiaducich účinkov chemoterapie je nauzea a vracanie, paradoxne nimi seniori trpia menej často. Naopak však bývajú častejšie vystavení vyššiemu riziku nežiaducich účinkov podpornej antiemetickej terapie, kedy napr. antagonisti receptorov 5-hydroxytryptamínu 3 (5-HT₃) môžu spôsobovať predĺženie QTc (korigovaný QT) intervalu, a teda zvýšiť arytmogénny potenciál týchto liekov, ktorý je problematický predovšetkým u pacientov s preexistujúcim srdcovým ochorením. Na druhej strane riziko hnačiek ako častého nežiaduceho účinku 5-fluorouracilu (5-FU), kapecitabínu alebo irinotekanu, sa s vekom zvyšuje vzhľadom na starnutie kmeňových buniek a atrofiu intestinálnej sliznice u geriatrických pacientov [14].

Kardiotoxicity chemoterapie vo vyššom veku

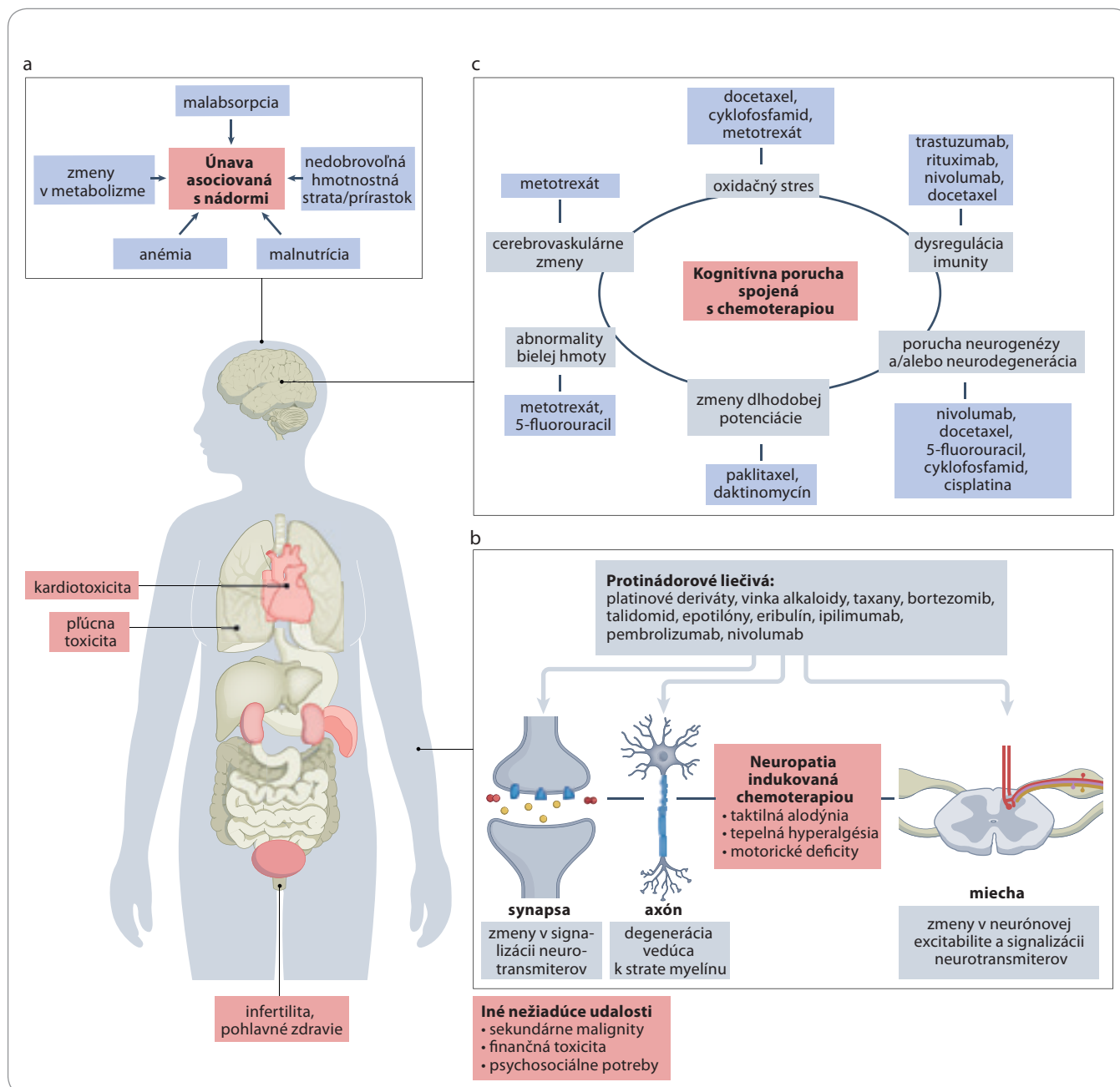
V súlade s vyššie uvedeným pozorujeme vyššiu náchylnosť na kardiotoxicitu indukovanú 5-FU u starších pacientov s preexistujúcim ochorením srdca v porovnaní s pacientmi bez anamnézy kardiálneho ochorenia. Podobne u týchto pacientov s chronickými ochoreniami obličiek, resp. so zhoršenými renálnymi funkciami je podanie 5-FU spojené so zvýšeným rizikom i kardiotoxicity [15]. Taktiež u týchto pacientov je prítomná

vyššia prevalencia kardiovaskulárnych rizikových faktorov, akými sú hyperlipidémia, hypertenzia, diabetes mellitus či fajčenie u pacientov s kardiotoxicitou indukovanou fluoropyrimidínmi [16].

Kardiotoxicity predstavuje rovnako závažnú komplikáciu liečby antracyklínmi (akým je napríklad doxorubicín) a to v predovšetkom v podobe dilatáčnej kardiomyopatie vznikajúcej na podklade kumulatívneho poškodenia kardiomyocytov pri oxidačnom strese indukovanom uvedenými liečivami. V konečnom dôsledku môže dôjsť k rozvoju systolickej dysfunkcie s kongestívnym zlyhaním srdca. Zvýšenú náchylnosť pacientov v staršom veku k rozvoju srdcového zlyhania pri liečbe doxorubicínom by mohlo vysvetliť preexistujúce poškodenie srdca u geriatrických pacientov. Diferenciálna diagnostika kardiálnych nežiaducich účinkov antracyklínov v tejto skupine pacientov však býva značne sťažená pomerne širokým spektrom klinických prejavov, akými sú dušnosť, únava či edémy dolných končatín. Tieto klinické prejavy sú nešpecifické a neraz maskované prejavmi z pridružených komorbidít seniorov, akými sú napríklad chronická obštrukčná choroba pľúc, obezita či vaskulárne edémy. Zaznamenanie a monitorovanie kardiálneho statusu v tejto skupine pacientov si vyžaduje presné monitorovanie laboratórnych hodnôt najmä troponínu I a N-terminálneho natriuretického mozgového peptidu (NT-proBNP) v kombinácii so zobrazovacími modalitami, akými sú echokardiografia, rádionuklidová ventrikulografia resp. meranie ejekčnej frakcie srdca. V tejto skupine pacientov na zníženie rizika kardiotoxicity preto používame preferenčne lipozomálne antracyklíny [17].

Hematologická toxicita chemoterapie vo vyššom veku

Proces starnutia je spojený s už s spomínaným poklesom rezervy i kostnej drene, čím sa zvyšuje riziko chemoterapiou indukovanej myelosupresie a z nej resultujúcej život ohrozujúcej onkologickej emergencie, výskytu febrilnej neutropénie [18]. Zároveň, ako už bolo uvedené, anémia, ako často sa vyskytujúci klinický stav u starších onkologických pacien-



Obr. 2. Etiológia a patogenéza únavy asociovej s nádormi, kognitívnej poruchy a neuropatie indukovanej chemoterapiou (upravené podľa [20]).

to, môže súčasne znižovať distribučný objem niektorých cytostatík spojený so zvýšením ich toxicity. Anémia súčasne zhoršuje celkový funkčný stav staršieho pacienta a môže prispievať k dekompenzácií jeho pridružených komorbidít [3,14].

Neutropénia ako častý nežiaduci následok podávanej chemoterapie u starších pacientov sa spája s nepriaznivou prognózou na podklade vysokého rizika ťažkých až život ohrozujúcich infek-

cií, a súčasne z dôvodu nutnosti odkladov podávanej liečby či redukcii dávok predovšetkým v adjuvantnej intencii s nepriaznivým vplyvom na prognózu pacienta. Podkladom myelotoxicity cytostatík, najmä alkylačných látok resp. ich metabolitov pritom môžu byť zmeny ich metabolizmu spojené s vekom. Náchylnosť tejto skupiny pacientov na rozvoj myelotoxicity chemoterapie zvyšujú, okrem obmedzenej rezervy hematopoe-

tických kmeňových buniek aj ich pridružené komorbidity. Prítomnosť komorbidít, vek pacienta > 65 rokov, intencia protinádorovej liečby, ako aj anamnéza predchádzajúcej neutropénie s ohľadom na riziko rozvoja febrilnej neutropénie, by sa mali vždy vziať do úvahy pri rozhodovaní o profylaktickom použití rastových faktorov, granulocyty-stimulujúcich faktorov využívaných v terapii [14].

Neurotoxická chemoterapie vo vyššom veku

Podobne ako v prípade toxicity chemo-terapie pri iných orgánových systémoch, je u seniorov zaznamenaná taktiež vyššia náchylnosť neurotoxických nežiaducich účinkov vybraných cytostatík, najmä platinových derivátov, taxánov či vinkristínu. Uvedené cytostatiká vyvolávajú vo vyššom percente liečených pacientov periférnu neuropatiu predovšetkým u starších ľudí s preexistujúcim neurologickým ochorením, akým je diabetická nefropatia rozšírená v tomto veku (obr. 2) [14,19]. Periférna neuropatia môže mať za následok poruchu chôdze a rovnováhy a byť tak príčinou zvýšeného rizika pádov u týchto pacientov. V súlade s týmito faktami bola zaznamenaná výrazne vyššia miera úrazov spôsobených pádmi u starších pacientov liečených dvojkombináciami neurotoxických cytostatík v porovnaní s pacientami liečenými jednou alebo žiadnou neurotoxickou látkou [19]. Riziko pádov je u starších pacientov vysoké aj v súvislosti s ototoxickými účinkami cisplatiny, na ktoré nesmieme zabúdať [14].

Únava súvisiaca so samotnou nádorovou chorobou je závažnou komplikáciou následnej cytostatickej liečby. Obvykle intenzita únavy u starších pacientov narastá počas liečby s opakovaným cyklickým podávaním cytostatík s následnou úpravou počas niekoľkých mesiacov po jej ukončení, čo však nemusí byť pravidlom. Etiológia únavy je komplexná, pričom predpokladá súhrn viacerých rizikových faktorov, spomedzi ktorých možno vyzdvihnúť predovšetkým únavu po predchádzajúcom cykle chemoterapie. Za komplexnú možno považovať aj patogenézu kognitívnych porúch súvisiacich s liečbou cytostatikami, ktorá zahŕňa stratu pamäte, schopnosti učenia sa ako aj poruchu rýchlosti spracovania informácií. Zvýšené riziko poruchy kognitívnych funkcií sa dáva do súvislosti s niektorými cytostatikami, akými sú napr. taxány, antracyklíny, metotrexát či 5-FU (obr. 2) [20].

Polyfarmácia

Polyfarmácia je definovaná ako súčasné užívanie 5, resp. viacerých liekov, vrátane liekov viazaných na predpis ako aj voľno-

predajných liečiv [21]. Riziko výskytu polyfarmácie u starších onkologických pacientov je dané s vekom podmienenými komorbiditami, ako aj komplexnou protinádorovou terapiou, ktorá zahŕňa užívanie nielen cytostatík, ale zároveň liečiv zahrnutých do podpornej liečby pacienta, akými sú antiemetiká, prokinetiká či analgetiká. V starostlivosti o starších pacientov sa považuje užívanie viacerých liekov za problematické vzhľadom k tomu, že zvyšuje riziko výskytu liekových interakcií, nežiaducich účinkov podávaných cytostatík ako aj zvýšeného rizika neplánovaných hospitalizácií z dôvodu neočakávaných komplikácií liečby, predčasného ukončenia protinádorovej terapie a v neposlednom rade predčasného úmrtia geriatrických pacientov [18,22].

Prevalencia polyfarmácie u starších pacientov je medzi jednotlivými krajinami sveta pomerne široká. Napriek tomu možno na základe dostupných dát predpokladať, že veková skupina starších jedincov je najviac zasiahnutá, resp. je preukázaná jej priama súvislosť medzi výskytom polyfarmácie a stúpajúcim vekom v populácii [21]. V kategórii starších pacientov s onkologickými ochoreniami bol zaznamenaný napríklad 57 % nárast prevalence užívania 5 alebo viacerých liekov, pričom bola polyfarmácia asociovaná so zhoršenou fyzickou funkciou týchto pacientov [23]. U pacientov vo veku > 65 rokov, ktorým bola podávaná systémová protinádorová liečba, bola navyše preukázaná aj 69,4 % prevalence užívania potenciálne nevhodných liečiv [22].

Ako už bolo uvedené, liekové interakcie predstavujú jeden z hlavných problémov polyfarmácie u geriatrických pacientov, pričom môžu dva alebo viac súčasne užívaných liečiv interagovať medzi sebou na úrovni farmakodynamiky, a teda mechanizmu ich účinku alebo na úrovni ich farmakokinetických vlastností [18]. Popísaný bol pritom výskyt potenciálnych liekových interakcií až u 75,4 % pacientov liečených chemoterapiou vo veku ≥70 rokov, s preukázanou súvislosťou medzi množstvom užívaných liečiv a celkovým počtom interakcií [24].

Ako príklad mechanizmu liekových interakcií z farmakodynamických príčin, možno uviesť ototoxickú potencovanú

súčasným podávaním cisplatiny a furosemidu [24]. Z hľadiska liekových interakcií z dôvodu zmeny metabolizmu liečiv sú najdôležitejšie zmeny aktivity enzymatického systému CYP450, a to v podobe inhibície alebo indukcie liečivami. Nežiaducim dôsledkom zmeny metabolizácie protinádorových liečiv, na eliminácii ktorých sa podieľajú predovšetkým izoenzyémy CYP3A4, CYP1A2 a CYP2D6, môže byť zmena ich klírensusu [18]. Chemotoxicita na podklade inhibície izoenzymov CYP s následným zvýšením plazmatickej hladiny cytostatík bola preukázaná pri cyklofosfamide a vinkristíne. Iný mechanizmus, ktorý môže viesť k toxicite liečby, konkrétne metotrexátu, spočíva v jeho interakcii s nesteroidnými protizápalovými liečivami spôsobujúcimi zníženie jeho renálnej exkrécie [24].

Predikcia toxicity chemoterapie

Na odhad zraniteľnosti starších pacientov, respektíve odhad rizika komplikácií či úmrtia, sa v geriatrickej praxi používa komplexné geriatrické hodnotenie (comprehensive geriatric assessment – CGA). CGA pozostáva z viacerých parametrov, ktorých posúdenie má význam v terapeutickom rozhodovaní, a ktorými sú funkčný status (hodnotený napr. pomocou Karnofského skóre), komorbidity, polyfarmácia, psychický stav, sociálna podpora, výživa a kognitívne funkcie. Umožňuje teda rozdeliť starších pacientov do troch skupín, kedy sú pacienti s najnižšími fyziologickými rezervami, a teda najzraniteľnejší vzhľadom na možné nežiaduce účinky chemoterapie, zaradení do skupiny tzv. krehkých pacientov. Títo sú charakterizovaní slabosťou, zníženou fyzickou odolnosťou a kapacitou, pomalou chôdzou či neúmyselnou stratou hmotnosti [3].

V súlade s existenciou určitých faktorov spájajúcich sa s vyšším rizikom toxicity chemoterapie u starších pacientov, prebehli mnohé štúdie za účelom identifikácie tých faktorov, ktoré sú z daného hľadiska najviac rizikové. Na ich základe boli následne zostavené schémy predikujúce riziko toxicity cytostatickej liečby u jednotlivých pacientov, cieľom ktorých je vyhľadávanie zraniteľných jedincov a vytvorenie najvhodnejšej terapeutickej stratégie [25–27].

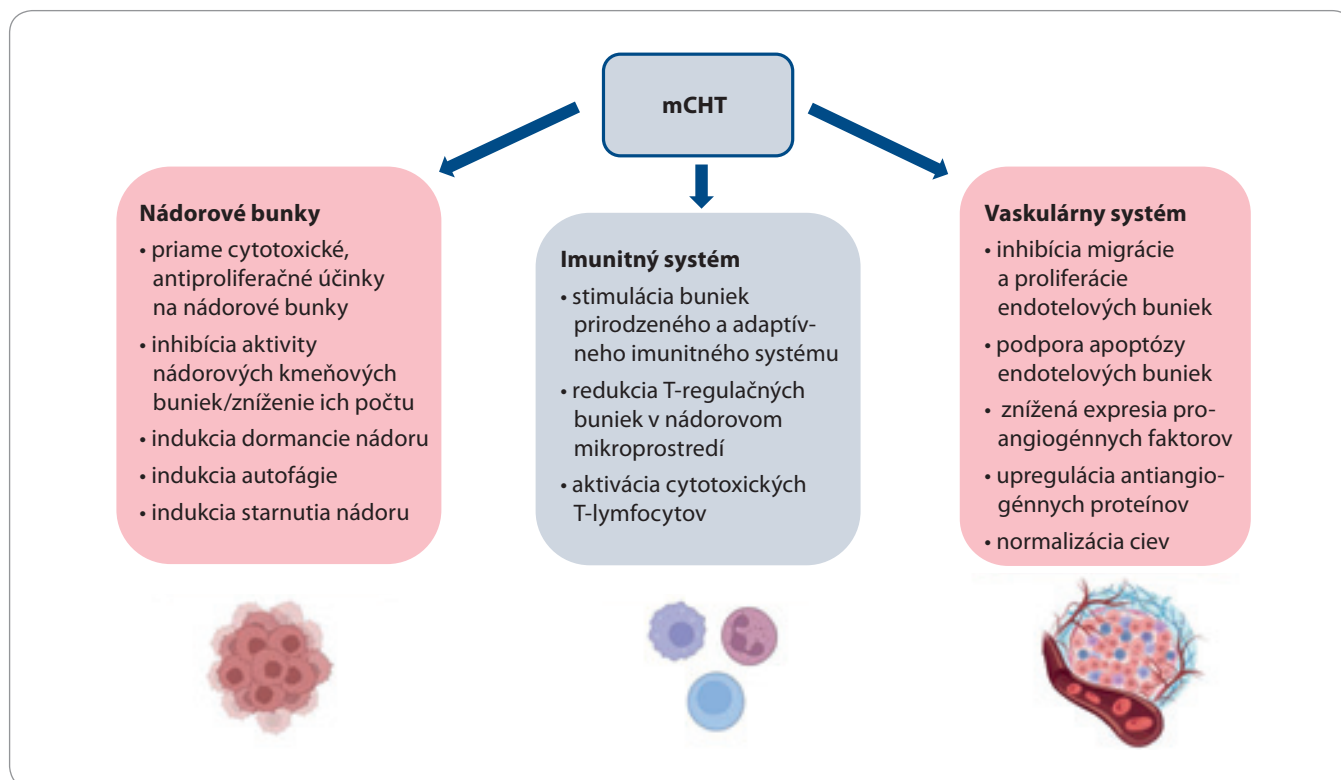
Ako príklad možno uviesť štúdiu vykonanú u onkologických pacientov > 65 rokov, výstupom ktorej bol vytvorený skórovací systém posudzujúci riziko toxicity chemoterapie, a to na základe identifikovaných rizikových faktorov (tab. 1). Okrem vysokého veku (vek ≥ 72 rokov) zahŕňa typ nádoru, štandardné dávkovanie chemoterapie, kombinovanú cytostatickú liečbu, nižšiu koncentráciu hemoglobínu (< 11 g/dl u mužov a < 10 g/dl u žien), klírens kreatinínu < 34 ml/min, poruchu sluchu a faktory odrážajúce kvalitu života, akými sú počet pádov, obmedzenie chôdze, potrebu pomoci pri užívaní liekov ako aj zníženie sociálnych aktivít z dôvodu zmien fyzického alebo duševného zdravia. Pacienti s gastrointestinálnymi a urogenitálnymi nádormi pritom predstavovali najviac rizikovú skupinu pacientov s ohľadom na výskyt nežiaducich účinkov liečby cytostatikami. Príčinou by mohlo byť používanie odlišných cytostatík pri jednotlivých typoch nádorov [25]. Iná štúdia poukázala na vyššie riziko toxicity naopak u pacientov s negastrointestinálnymi nádormi, vy-

Tab. 1. Skórovací systém rizika toxicity chemoterapie (upravené podľa [25]).

Rizikový faktor	Skóre
vek > 72 rokov	2
typ nádoru: gastrointestinálny/urogenitálny	2
počet cytostatík/polychemoterapia	2
štandardné dávkovanie chemoterapie	2
hemoglobín: muži < 11 g/dl, ženy < 10 g/dl	3
klírens kreatinínu: < 34 ml/min	3
porucha sluchu	2
počet pádov (1 a viac) za posledných 6 mesiacov	3
potreba pomoci/neschopnosť užiť lieky	1
obmedzená chôdza	2
znížená sociálna aktivita pre fyzické/emocionálne zdravie	1
nízke riziko: 0–5 bodov	
stredné riziko: 6–9 bodov	
vysoké riziko: > 10 bodov	

svetlenie čoho by však mohlo spočívať v odlišnej aktivite CYP2A6 u pacientov z Číny, keďže v danej štúdii bola hodnotená ázijská populácia starších pacien-

tov, a teda v odlišnostiach metabolizmu fluoropyrimidínov používaných v liečbe gastrointestinálnych nádorov v tejto populácii pacientov. Skórovací systém zo-



Obr. 3. Mechanizmus protinádorového účinku metronomickej chemoterapie (upravené podľa [30]).

Tab. 2. Toxicita metronomickej chemoterapie (mCHT) pri jednotlivých nádoroch (upravené podľa [30]).

Typ nádoru	Liečivo mCHT	Toxicita v štúdiách
karcinóm prsníka	vinorelbín, kapecitabín	asténia, nauzea, bolesť brucha, hnačka; nízka incidencia: neuropatie, neutropénia
	cyklofosfamid	najčastejšie: hypertenzia, kardiotoxicita, fraktúry a bolesti kostí; asténia, únava, hnačka, tromboembolické príhody
karcinóm prostaty	vinorelbín	najčastejšie: anémia, vracanie, zápcha
	cyklofosfamid	anémia, trombocytopenia; bez kardiotoxicity
nemalobunkový karcinóm pľúc	vinorelbín	anémia, únava; relatívne vysoká incidencia: neutropénia; aj prípady bez toxicity
gastrointestinálne nádory: karcinóm žalúdka, kolorektálny karcinóm,	kapecitabín	hematologická toxicita: neutropénia; stomatitída, syndróm ruka-noha
non-Hodgkinove lymfómy	kombinácie cytostatík: prednizón, etopozid, vinorelbín, cyklofosfamid	hematologická toxicita: neutropénia a febrilná neutropénia; iné infekcie vrátane pneumónie
malígny melanóm	cyklofosfamid	reverzibilné nežiadúce účinky: nevoľnosť, kašeľ, pneumónia, pancytopenia, abdominálny diskomfort, eryzipel
sarkómy mäkkých tkanív	trofosfamid	výskyt vážnej toxicity v porovnaní s doxorubicínom nízky; dyspnoe a únava

stavený v tejto štúdii taktiež vychádza z identifikovaných rizikových faktorov vrátane spomenutého typu nádoru, prítomných komorbidít, body mass indexu (BMI) < 20 kg/m², výkonnostného stavu podľa Karnofského skóre < 90 %, kombinovanej cytostatickej liečby ako aj štandardného dávkovania cytostatík. Taktiež boli súčasne hodnotené a zahrnuté laboratórne parametre, a to hypoalbuminémia, hladina kreatinínu, anémia a nízky počet leukocytov respektíve trombocytov [26]. Alternatívnym prediktívnym modelom kombinovaných skórovacích systémov je aj škála Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) založená na hodnotení odlišných rizikových faktorov hematologickej a nehematologickej toxicity [27].

Metronomická chemoterapia

Metronomická chemoterapia (mCHT) predstavuje spôsob pravidelného podávania cytostatík v nízkych dávkach počas dlhšej doby bez prestávok v terapii. Predpokladá sa pritom odlišný mechanizmus protinádorového účinku v porovnaní s konvenčným spôsobom podávania cytostatík, kedy mCHT ovplyvňuje nádorové bunky primárne nepriamo,

a to zmenami, ktoré indukuje v nádorovom mikroprostredí. Jej účinok teda spočíva najmä v potlačení angiogenézy nádorov a indukciu imunitnej odpovede voči jeho bunkám, respektíve v mechanizmoch nad rámec jednoduchého pôsobenia cytostatík voči nádorovým bunkám (obr. 3) [28,29].

V porovnaní so štandardnými chemoterapeutickými režimami, priamy cytotoxický účinok ktorých spočíva v prerušovanom podávaní cytostatík v najvyšších tolerovaných dávkach, možno nízkymi pravidelnými dávkami cytostatík v schémach mCHT dosiahnuť ich konštantné plazmatické hladiny [28,30]. Dôsledkom môže byť nižšia miera toxicity pri zachovaní protinádorovej účinnosti, čo predstavuje výhodu pri jej použití u krehkých pacientov s obmedzenými fyziologickými rezervami, akými sú neraz pacienti v staršom veku. Bezpečnostný profil jednotlivých cytostatík, ako aj ich účinnosť boli pritom hodnotené u starších pacientov s rôznymi nádormi (tab. 2) [30]. Ďalšia výhoda mCHT spočíva v používaní perorálne podávaných cytostatík, akými sú napr. cyklofosfamid, metotrexát, kapecitabín či vinorelbín, podanie ktorých si nevyžaduje návštevu nemocničného

zariadenia, čo by mohlo zvyšovať adhérenciu starších pacientov k cytostatickej liečbe [29,30].

Záver

Chemoterapia predstavuje efektívnu, ale aj potenciálne toxickú liečebnú modalitu používanú v onkológii. Jej toxické účinky znamenajú výzvu najmä v prípade liečby starších pacientov vzhľadom na to, že sa jedná o jedincov náchylnejších na vznik nežiaducich účinkov protinádorových liečiv. Podávanie cytostatík u nich môže viesť k zhoršeniu kvality života, ale aj k predčasnému ukončeniu terapie alebo zníženiu dávky liečiva na základe výskytu významných nežiaducich účinkov, čo sa však môže negatívne prejaviť na prognóze ochorenia. Zraniteľnosť starších pacientov v súvislosti s podávaním chemoterapie je pritom podmienená určitými faktormi.

Vekovo podmienené zmeny farmakokinetiky významne ovplyvňujú toxicitu chemoterapie. Starnutie a komorbidity znižujú funkčnú rezervu orgánov, čo mení absorpciu, distribúciu a elimináciu liečiv. Zmeny v telesnom zložení, hypoalbuminémia a anémia zvyšujú voľnú frakciu liečiv, zatiaľ čo zhoršená funkcia

pečene a obličiek znižuje ich elimináciu. Komorbidity a polyfarmácia zvyšujú riziko orgánovo špecifickej toxicity a liekových interakcií. Vysoká citlivosť tkanív starších pacientov si vyžaduje individualizovaný terapeutický prístup. Nástroje ako CGA a skórovacie systémy pomáhajú identifikovať rizikových pacientov. Alternatívou štandardnej liečby je metronomická chemoterapia s nižšou toxicitou pri zachovanej účinnosti. Individualizácia liečby zvyšuje bezpečnosť a efektívnosť onkologickej starostlivosti u geriatrických pacientov.

Literatúra

- Ondrušová M, Vándor Svidová S, Blažová A et al. Cancer in the elderly in Slovakia. *Klin Onkol* 2025; 38(3): 177–184. doi: 10.48095/ccko2025177.
- Bhatt VR. Cancer in older adults: understanding cause and effects of chemotherapy-related toxicities. *Future Oncol* 2019; 15(22): 2557–2560. doi: 10.2217/fon-2019-0159.
- Feliu J, Heredia-Soto V, Girones R et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 131: 16–23. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.008.
- Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997; 13(1): 169–183. doi: 10.1016/S0749-0690(18)30188-5.
- Hohenegger M. Pharmacokinetic considerations in geriatric cancer patients. *Magaz Eur Med Oncol* 2021; 14(1): 11–14. doi: 10.1007/s12254-020-00668-z.
- He X, Clarke SJ, McLachlan AJ. Clinical pharmacology of chemotherapy agents in older people with cancer. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011; 2011: 628670. doi: 10.1155/2011/628670.
- Crombag MR, Joerger M, Thurlimann B et al. Pharmacokinetics of selected anticancer drugs in elderly cancer patients: focus on breast cancer. *Cancers (Basel)* 2016; 8(1): 6. doi: 10.3390/cancers8010006.
- Elmadfa I, Meyer AL. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Ann Nutr Metab* 2008; 52(Suppl 1): 2–5. doi: 10.1159/000115339.
- Cabrero S, Cuadras D, Gomez-Busto F et al. Serum albumin and health in older people: review and meta analysis. *Maturitas* 2015; 81(1): 17–27. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.009.
- Reiss SN, Buie LW, Adel N et al. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95(12): 2009–2015. doi: 10.1007/s00277-016-2795-7.
- Lichtman SM, Boparai MK. Anticancer drug therapy in the older cancer patient: pharmacology and polypharmacy. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9(2–3): 191–203. doi: 10.1007/s11864-008-0060-6.
- Peterson LL, Hurria A, Feng T et al. Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2017; 8(2): 96–101. doi: 10.1016/j.jgo.2016.10.004.
- Azambuja E, Fleck JF, Batista RG et al. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18(5): 363–366. doi: 10.1016/j.pupt.2005.01.007.
- Feliu J, Heredia-Soto V, Girones R et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(4): 457–467. doi: 10.1007/s12094-019-02167-y.
- Jensen SA, Sorensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58(4): 487–493. doi: 10.1007/s00280-005-0178-1.
- Raber I, Warack S, Kanduri J et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: a retrospective case-control study. *Oncologist* 2020; 25(3): e606–e609. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0762.
- Aapro M. SIOG (International Society of Geriatric Oncology) recommendations for anthracycline use in the elderly. *Hematol Rep* 2011; 3(3s): e6. doi: 10.4081/hr.2011.s3.e6.
- Jørgensen TL, Hallas J, Land LH et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly cancer patients: the significance on treatment outcome and tolerance. *J Geriatr Oncol* 2010; 1(2): 87–102. doi: 10.1016/j.jgo.2010.06.003.
- Ward PR, Wong MD, Moore R et al. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Geriatr Oncol* 2014; 5(1): 57–64. doi: 10.1016/j.jgo.2013.10.002.
- Lustberg MB, Kuderer NM, Desai A et al. Mitigating long-term and delayed adverse events associated with cancer treatment: implications for survivorship. *Nat Rev Clin Oncol* 2023; 20(8): 527–542. doi: 10.1038/s41571-023-00776-9.
- Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med* 2021; 12(3): 443–452. doi: 10.1007/s41999-021-00479-3.
- Bandidwattanawong C, Rattanaserikulchai P, Jetsadavanit N. Polypharmacy and potentially inappropriate medications are prevalent in the elderly cancer patients receiving systemic cancer therapy and they co-relate with adverse outcomes. *BMC Geriatr* 2023; 23(1): 775. doi: 10.1186/s12877-023-04471-3.
- Turner JP, Shakib S, Singhal N et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22(7): 1727–1734. doi: 10.1007/s00520-014-2171-x.
- Popa MA, Wallace KJ, Brunello A et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2014; 5(3): 307–314. doi: 10.1016/j.jgo.2014.04.002.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29(25): 3457–3465. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7625.
- Hua Y, Zou Y, Guan M et al. Predictive model of chemotherapy-related toxicity in elderly Chinese cancer patients. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1158421. doi: 10.3389/fphar.2023.1158421.
- Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118(13): 3377–3386. doi: 10.1002/cncr.26646.
- Bocci G, Kerbel RS. Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(11): 659–673. doi: 10.1038/nr-clinonc.2016.64.
- Cazzaniga ME, Cordani N, Capici S et al. Metronomic chemotherapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(9): 2236. doi: 10.3390/cancers13092236.
- Bandini A, Calabro PF, Banchi M et al. Metronomic chemotherapy in elderly patients. *Curr Oncol Rep* 2024; 26(4): 359–376. doi: 10.1007/s11912-024-01505-w.

Význam tvorby umenia v procese liečby u žien s karcinómom prsníka

The role of art-making as a part of treatment in women with breast cancer

Zbiňovská E.¹, Hobzová, H.²

¹ Paspoint z. ú., Brno

² Masarykův onkologický ústav, Brno

Súhrn

Východiská: Komplexná liečba pacientov s onkologickým ochorením zahŕňa rôzne formy psychosociálnej podpory, ktoré cieľia na zvýšenie kvality života pacientov. Psychosociálne intervencie pomáhajú zvládať psychickú záťaž a fyziologické symptómy spojené s onkologickým ochorením a liečbou. Medzi tieto intervencie patrí arteterapia, vedená kvalifikovaným arteterapeutom, a samostatná umelecká tvorba, ktorá nevyžaduje prítomnosť terapeuta. Tieto intervencie sa ukazujú ako účinné spôsoby na zlepšenie psychologických aj niektorých fyziologických symptómov pacientov. Súčasný výskum naznačuje, že umelecké intervencie umožňujú pacientom vyjadriť a spracovať ich emócie, redukovať stres a zvyšovať emocionálnu pohodu. Arteterapia a umelecká tvorba majú potenciál vo významnom znížení symptómov depresie, úzkosti, bolesti a únavy u pacientov. Prínosy sa prejavujú tiež v rozvoji copingových stratégií, posilňovaní pocitov kontroly a zlepšení medziľudských vzťahov. Randomizované klinické štúdie a systematické prehľady potvrdzujú pozitívne účinky na psychickú odolnosť a celkovú kvalitu života pacientov. Napriek tomu výskum upozorňuje na potrebu vyššej kvality metodologických prístupov a na riešenie heterogenity v aplikovaných umeleckých intervenciách. **Cieľ:** Cieľom predkladanej práce je predložiť súčasné poznatky o účinkoch arteterapie a samostatnej umeleckej tvorby na psychologické a fyziologické symptómy u onkologických pacientov. Práca sa zameriava na identifikáciu terapeutického potenciálu týchto intervencií a na hodnotenie ich vplyvu na kvalitu života pacientov. Zámerom je prispieť k hlbšiemu porozumeniu účinkov umeleckej tvorby v kontexte psychoonkologickej starostlivosti a podporiť jej implementovanie do liečebných stratégií.

Kľúčové slová

Psychoonkológia – karcinóm prsníka – arteterapia

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. Erika Zbiňovská

Paspoint z. ú.,

Chopinova 1

623 00 Brno

e-mail: erika.zbinovska@gmail.com

Obdržané/Submitted: 10. 7. 2025

Prijaté/Accepted: 15. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025377

Summary

Background: Comprehensive treatment of patients with cancer includes various forms of psychosocial support aimed at improving the quality of life of patients. Psychosocial interventions help manage psychological distress and physiological symptoms associated with cancer and its treatment. These interventions include art therapy, conducted by a qualified art therapist, and independent art-making, which does not require the presence of a therapist. Both interventions have proven to be effective ways to improve psychological and some physiological symptoms in patients. Current research suggests that art interventions enable patients to express and process their emotions, reduce stress, and enhance emotional well-being. Art therapy and art-making have the potential to significantly reduce symptoms of depression, anxiety, pain, and fatigue in patients. Benefits are also seen in the development of coping strategies, strengthening feelings of control, and improving interpersonal relationships. Randomized clinical trials and systematic reviews confirm positive effects on psychological resilience and overall quality of life. However, research highlights the need for higher methodological quality and addressing heterogeneity in applied art interventions. **Aim:** The aim of this paper is to present current knowledge on the effects of art therapy and independent art-making on psychological and physiological symptoms in cancer patients. The work focuses on identifying the therapeutic potential of these interventions and evaluating their impact on patients' quality of life. Our intention is to contribute to a deeper understanding of the effects of art-making in the context of psycho-oncological care and to support its implementation into treatment strategies.

Key words

psycho-oncology – breast carcinoma – art therapy

Úvod

Liečba u pacientov s onkologickým ochorením zahŕňa okrem iného aj rôzne formy psychosociálnej podpory, ktoré nesú potenciál celkového zvýšenia kvality života pacientov. Jednou z týchto ciest v oblasti psychoonkológie môže byť arteterapia, či v zahraničných publikáciách „art-therapy“ (intervencie pod vedením kvalifikovaného arteterapeuta) a samostatná umelecká tvorba „art-making“ (intervencie bez prítomnosti arteterapeuta) [1–4].

Výskumníci sledujú účinky tvorby umenia na psychologické aj fyziologické symptómy súvisiace s onkologickým ochorením, rovnako aj účinky na celkovú kvalitu života pacientov. Za posledné desaťročia sa nazbieralo rozsiahle množstvo kvantitatívnych aj kvalitatívnych dát o terapeutických účinkoch umenia u ľudí s onkologickým ochorením [1–3, 5–13]. V systematických prehľadoch a metaanalýzách autori upozorňujú na súčasný stav výskumu v tejto oblasti, ktorého kvalita je v niektorých prípadoch oslabená neošetrenou heterogenitou skúmaných umeleckých intervencií, slabým metodologickým dizajnom, či nízkym počtom klinických randomizovaných štúdií [1,5].

Výskum arteterapie u pacientov s onkologickým ochorením

Využitie arteterapie (vedenej kvalifikovaným arteterapeutom) v psychoonkológii uvádzali už v 90. rokoch C. John-

ston [14], či T. Councill [15]. Breslow [16] na základe 7 rokov trvajúceho arteterapeutického programu poukázala na účinky arteterapie, ktoré u onkologických pacientov môžu spočívať v upevňovaní pozitívneho copingového správania, v zvyšovaní sebavedomia a pocitov kontroly. Nadväzujúce štúdie tieto výsledky podporili a rozšírili [17,18]. Štúdie, ktoré sa venovali psychologickým účinkom arteterapeutických programov u žien s rakovinou prsníka, došli k výsledkom, ktoré poukazovali na rozvoj pozitívnych sociálnych interakcií, osobnostný rast a rozvoj copingových stratégií [9,19]. Randomizovaná štúdia Osterovej et al. z roku 2006 poukázala na významný efekt arteterapie na rozvoj copingových stratégií a zvýšenie kvality života, ktorý pretrvával 4 mesiace po arteterapeutických sedeniach [9]. Význam arteterapie teda môže byť z hľadiska podpory dôležitý najmä počas liečebného procesu. Forzoni et al. skúmali, ako pacienti vnímajú arteterapeutické sedenie popri chemoterapeutickej liečbe. Skrze arteterapiu pacienti uvádzali napĺňanie rôznych potrieb – od zlepšenia nálady vďaka relaxačnému účinku tvorenia, kontaktu s druhým človekom až po vizuálne vyjadrenie emócií a hľadanie významov v symboloch [6].

Súčasný výskum venuje osobitú pozornosť účinkom arteterapie na zníženie depresivity a úzkosti, vzhľadom k výraznej psychickej záťaži, ktorú získanie onkologickej diagnózy často prináša.

Prevalencia afektívnych porúch sa líši podľa typu a závažnosti rakoviny, priemerne vykazuje príznaky ťažkej depresie 15 % pacientov s onkologickým ochorením, u 20 % pacientov sa vyskytuje ľahká depresívna porucha a u 10 % sú prítomné úzkostné poruchy [20], pričom až 74 % onkologických pacientov s depresiou ostáva bez adekvátnej liečby. Jiang et al. vo svojej metaanalýze dospeli k záverom, že arteterapia môže signifikantne znižovať symptómy depresivity, úzkosti a únavy, a taktiež zvyšovať kvalitu života dospelých onkologických pacientov [7]. Ďalšie štúdie zistili štatisticky významné účinky arteterapie u ľudí s rakovinou z hľadiska úľavy od symptómov ich ochorenia, znižovania depresivity a úzkosti, podpory vnímaného well-beingu a pocitov spokojnosti [1,5]. Randomizovaná klinická štúdia prišla s výsledkami, že arteterapia vedená kvalifikovaným arteterapeutom dlhodobo významne znižuje somatické symptómy a tiež depresivitu a úzkosť u žien s rakovinou prsníka [13]. Nainis et al. skúmali účinky individuálneho arteterapeutického sedenia na symptómy u onkologických pacientov ako napríklad bolesť, únava, depresivita, úzkosť či dušnosť. Signifikantný pokles nastal u väčšiny symptómov, jediný symptóm, ktorý ostal bez významnej zmeny, bola nevoľnosť [3]. U skupiny taiwanských pacientov v terminálnom štádiu po aplikovaní pasívnej aj aktívnej formy arteterapie, sa 70 % pacientov cítilo zrelaxovane a 53 % pacien-

tov sa cítilo výrazne lepšie aj po fyzickej stránke. Autori v tomto procese vnímali presun pacientov z depresívnych a pasívnych stavov do postupne aktívneho prístupu k tvorbe umenia, cez ktorú dokázali transformovať svoje emócie do vizuálnej podoby sebauvyjadrenia [8].

Výskum tvorby umenia u pacientov s onkologickým ochorením

Niektorí výskumníci sa venujú štúdiu terapeutických účinkov samostatnej umeleckej tvorby, ktoré nastávajú aj bez prítomnosti kvalifikovaného arteterapeuta. Kim et al. sa vo svojom systematickom prehľade venovali účinkom umeleckej tvorby na bolesť a kvalitu života onkologických pacientov. Autori vychádzali z predpokladu, že prostredníctvom umeleckej tvorby môžu pacienti odkloniť svoju pozornosť od fyzickej bolesti a zároveň vizuálne vyjadriť psychologické a spirituálne komponenty bolesti. Podľa výsledkov niektoré štúdie nahlásili prospešné účinky umeleckej tvorby na zníženie bolesti a prispievali k zvýšeniu kvality života [2]. To, či má umelecká tvorba potenciál znížiť u ľudí fyzickú bolesť, skúmali tiež výskumníci na vzorke žien s chronickými ochoreniami, medzi ktorými boli aj ženy s onkologickým ochorením [21]. Šlo konkrétne o využitie protokolu, v ktorom autori prepojili prvky kognitívne behaviorálnej terapie a arteterapie. Výsledky poukázali na významný pokles stresu skrze rozvoj copingových mechanizmov voči bolesti, a pokles depresívnych a úzkostných symptómov pri individuálnom aj skupinovom využití. Funkčným princípom umeleckej tvorby u respondentiek bola podľa autorov možnosť externalizovať tiesnivé pocity spojené s ich ochorením. Okrem toho, umelecké diela respondentkám poslúžili ako materiál k preskúmaniu a rozpoznaní ich potenciálne maladaptívnych kognitívnych procesov, čo im mohlo dopomôcť k ich následnej zmene [21].

Dôležitú úlohu v hlbšom porozumení skúsenostiam s umeleckou tvorbou u onkologických pacientov plní kvalitatívny výskum. V rozhovoroch s respondentkami s onkologickým ochorením, autori identifikovali 4 hlavné témy pro-

stredníctvom interpretatívnej fenomenologickej analýzy [12]. Tvorivé aktivity pomohli respondentkám zamerať sa na pozitívne životné aspekty, čo zmierňovalo vyčerpávajúce zaujatie ich chorobou. Umenie respondentkám dopomohlo v posilnení vlastnej sebahodnoty a identity, prostredníctvom ponorenia sa do kontinuálneho procesu tvorby, vystaveniu sa výzve a v následnom prežitku úspechu. Pre respondentky bola umelecká tvorba zdrojom pre zachovanie si ich sociálnej identity, ktorá bola nad rámec „patientskej roly“. Pre niektoré z respondentiek umožnilo umenie symbolické vyjadrenie ich pocitov [12].

Tvorba umenia, pokiaľ je pacientmi zvolená ako voľnočasová aktivita, môže napomáhať v zachovávaní osobnej identity a nestotožnení sa s identitou onkologického pacienta [11]. V predkladanej štúdii participanti odmietali predefinovanie ich osobnej identity onkologickým ochorením napríklad tým, že sa angažovali v „normálnych“ aktivitách, do ktorých spadala aj tvorivá činnosť. Okrem toho participanti uvádzali, že vo vzťahu k ich ochoreniu zažívali pocity hlbkej úzkosti. Kreatívna činnosť im pomáhala tieto pocity zvládať, zároveň prostredníctvom nej zažívali pocity kontroly a možnosti voľby [11].

Medzi konkrétne formy terapeutického umenia môžeme zaradiť napríklad mandaly. Podľa štúdií môže tvorba mandál slúžiť pre ženy s karcinómom prsníka ako copingová zručnosť voči zažívaným psychologickým zmenám, ktorá im umožňuje komunikovať a vyjadrovať sa neverbálnym spôsobom, zároveň podnietiť pocity psychického rastu a uzdravenia [22,23].

Lipson uvažuje nad jedinečnými spôsobmi, akými sa jeho onkologickí pacienti rozhodujú tráviť svoje dni naplno. Jedným z nich je schopnosť tvoriť – pre mnohých pacientov zvlášť silnou copingovou stratégiou. Autor opisuje, ako sa u niektorých pacientov ich ochorenie stáva v určitom bode liečby inšpiráciou pre kreativitu – svoje emócie dokážu pretransformovať do mnohých spôsobov sebauvyjadrenia, ktoré predtým neskúšali. Podľa Dr. Lipsona niektorí z jeho pacientov, u ktorých ich vlastná choroba vzbudila vnútorné pudenie k tvorbe,

našli v umeleckom prejave útočisko, priestor pre odpočinok alebo zažívali liečivé momenty katarzie [24].

V Masarykovom onkologickom ústave bol realizovaný kvalitatívny výskum, ktorý sa zameriaval na skúsenosti pacientok s karcinómom prsníka s navštevovaním výtvarnej dielne MOÚ [25]. Prostredníctvom interpretatívnej fenomenologickej analýzy vzišlo 7 nosných tém, ktoré objasňujú skúsenosti respondentiek s umeleckou tvorbou v MOÚ: *postupné odhodlávania sa k tvorbe, atmosféra dielne, dielňa ako druhá strana mince onkologickej liečby, ponorenie sa do tvorby, možnosť voľby, rehabilitačná hodnota tvorivých činností a tvorivá komunita*. Výsledky štúdie môžu rozšíriť uvedený teoretický prehľad o subjektívne skúsenosti respondentiek s umeleckou tvorbou v rámci zdravotníckeho zariadenia v českom prostredí.

Niektoré respondentky pri ich prvom kontakte s výtvarnou dielňou zažívali ostych a neodvážili sa zapojiť do tvorivých činností. Pomohlo im vedomie, že sa do komunity ostatných pacientov môžu zapojiť len ako pozorovatelia. Po účasti na umeleckom workshope pod vedením kvalifikovaného odborníka nadobudli istotu a sebavedomie, ktoré im umožnilo sa v umeleckej tvorbe rozvíjať ďalej samostatne, bez odborného vedenia. Ako významná sa ukázala byť atmosféra výtvarnej dielne, ktorá pre respondentky predstavuje bezpečné a pokojné prostredie. Dielňa im poskytuje priestor pre tvorbu, oddych, ale aj spoločenské kontakty, čo prispieva k ich harmonickému a terapeutickému zážitku. Dôležitú úlohu zohrávajú zamestnanci, ktorí vytvárajú podporujúcu atmosféru, a tak tiež výhľad do prírody, ktorý umocňuje pocit pokoja. Výtvarná dielňa sa stala pre respondentky miestom, kde zažívajú prijatie, inšpiráciu a kde môžu slobodne prejavovať samé seba. Niektoré respondentky vnímajú, že skúsenosť s onkologickým ochorením im mnoho v živote vzala, no zároveň vytvorila priestor pre nové nazeranie na život. Vďaka toľto náhľadu nadobudli odvahu vrátiť sa k činnostiam, v ktorých cítia naplnenie, radosť a uvoľnenie, medzi ktoré spadá aj umelecká tvorba. Na prístupe niektorých respondentiek k liečbe vní-

mame ich schopnosť integrovať traumatické udalosti a na základe ich zvládnutia podnietiť vlastný rast a radosť z výtvarných činností. Tvorivá činnosť im pomáha nemyslieť na ich ochorenie a každodenné problémy. Odklonením pozornosti k umeleckej tvorbe respondentky uvádzali momenty slobody a odpočinku od neustáleho premýšľania nad ich zdravotným stavom. Pre všetky respondentky bola dôležitá rozmanitosť ponúkaných výtvarných techník. Podpornú povahu tohto aspektu nachádzame v samotnej možnosti voľby, ktorá je v širšom kontexte liečebného procesu vzhľadom k závažnosti onkologického ochorenia často narušená. Slobodný výber toho, čomu sa chcú respondentky vo svojom voľnom čase venovať, tak môže v období liečby spolupôsobiť s podpornými účinkami samotnej umeleckej tvorby. U niektorých respondentiek došlo v dôsledku ich ochorenia a liečby k zhoršeniu citlivosti v rukách a k bolestiam kĺbov. V tvorivých činnostiach, napríklad v modelovaní z hliny, vnímali rehabilitačný efekt a podporu v zvládaní ich symptómov skrze jemné precvičovanie rúk. Pre všetky respondentky bola významná tvorivá komunita pacientov, ktorí sa v dielni stretávajú. Tá pre nich predstavuje zdroj podpory a pocitov spolunáležitosti skrze ochorenie, ktorému spoločne čelia. Dôležité sú pre respondentky momenty zdieľanej pohody a podpory vo vedomí, že aj počas náročného životného obdobia je možné zažívať chvíle pokoja a tvorivého odpočinku.

Záver

Integrovanie umeleckých intervencií v zdravotníckych zariadeniach sa javí ako prínosný prvok komplexnej a podpornej starostlivosti o pacientov. Pre ľudí, ktorí prechádzajú náročným liečebným procesom, môže byť takáto forma intervencií obzvlášť prínosná. Umelecká tvorba im poskytuje príležitosť priblížiť sa k sebe samým a na určitý čas odložiť, inak prevládajúcu, rolu pacienta.

Umelecká tvorba môže byť prospešná pri zvládaní psychických aj niektorých fyziologických symptómov spojených s onkologickou liečbou. Takisto môže slúžiť ako komunikačný nástroj pre tú časť ľudí, pre ktorých je náročné vyjadrovať svoje pocity verbálne.

Existuje niekoľko spôsobov, akými môžu byť umelecké programy implementované v zdravotníckych zariadeniach. Môže ísť napríklad o riadené umelecké intervencie vedené odborníkmi, pravidelné workshopy alebo samotné zabezpečenie priestoru a dostatku materiálov pre ich individuálnu tvorbu. Umožnenie umeleckých intervencií v onkologickej liečbe ide ruka v ruku s rozvojom komplexného prístupu, ktorý zohľadňuje nielen fyzické, ale rovnako aj psychické, sociálne a spirituálne potreby pacientov. Zohľadňovanie všetkých týchto potrieb môže prispieť ku skvalitňovaniu starostlivosti o pacientov a k zlepšeniu výsledkov liečby.

Literatúra

1. Bosman JT, Bood ZM, Scherer-Rath M et al. The effects of art therapy on anxiety, depression, and quality of life in adults with cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer* 2021; 29(5): 2289–2298. doi: 10.1007/s00520-020-05869-0.
2. Kim KS, Loring S, Kwekkeboom K. Use of art-making intervention for pain and quality of life among cancer patients: a systematic review. *J Holist Nurs* 2017; 36(4): 341–353. doi: 10.1177/0898010117726633.
3. Nainis N, Paice JA, Ratner J et al. Relieving symptoms in cancer: innovative use of art therapy. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(2): 162–169. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.07.006.
4. Pamela EM. Therapeutic art-making and art therapy: similarities and differences and a resulting framework. 2015 [online]. Dostupné z: <https://scholarworks.indianapolis.iu.edu/items/8593c5c6-847d-490d-8790-f8ccdcd7f64b>.
5. Collette N, Sola I, Bonfill X et al. Art therapy in advanced cancer. A mapping review of the evidence. *Curr Oncol Rep* 2022; 24(12): 1715–1730. doi: 10.1007/s11912-022-01321-0.
6. Forzoni S, Perez M, Martignetti A et al. Art therapy with cancer patients during chemotherapy sessions: an analysis of the patients' perception of helpfulness. *Palliat Support Care* 2010; 8(1): 41–48. doi: 10.1017/S1478951509990691.
7. Jiang XH, Chen XJ, Xie QQ et al. Effects of art therapy in cancer care: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care* 2020; 29(5): e13277. doi: 10.1111/ecc.13277.
8. Lin MH, Moh SL, Kuo YC et al. Art therapy for terminal cancer patients in a hospice palliative care unit in Taiwan. *Palliat Support Care* 2012; 10(1): 51–57. doi: 10.1017/S1478951511000587.

9. Oster I, Svensk AC, Magnusson E et al. Art therapy improves coping resources: a randomized, controlled study among women with breast cancer. *Palliat Support Care* 2006; 4(1): 57–64. doi: 10.1017/S147895150606007X.
10. Oster I, Thyme KE, Magnusson E et al. Art therapy during radiotherapy – a five-year follow-up study with women diagnosed with breast cancer. *Arts Psychother* 2014; 41(1): 36–40. doi: 10.1016/j.aip.2013.10.003.
11. Reynolds F, Prior S. The role of art-making in identity maintenance: case studies of people living with cancer. *Eur J Cancer Care* 2006; 15(4): 333–341. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00663.x.
12. Reynolds F, Lim KH. Contribution of visual art-making to the subjective well-being of women living with cancer: a qualitative study. *Arts Psychother* 2007; 34(1): 1–10. doi: 10.1016/j.aip.2006.09.005.
13. Thyme KE, Sundin EC, Wäberg B et al. Individual brief art therapy can be helpful for women with breast cancer: a randomized controlled clinical study. *Palliat Support Care* 2009; 7(1): 87–95. doi: 10.1017/S147895150900011X.
14. Johnston C. Art, play-therapy programs help children whose parents are dying of cancer. *Can Med Assoc J* 1993; 149(10): 1528–1530.
15. Council T. Art therapy with pediatric cancer patients: helping normal children cope with abnormal circumstances. *Art Therapy* 1993; 10(2): 78–87. doi: 10.1080/07421656.1993.10758986.
16. Breslow DM. Creative arts for hospitals: the UCLA experiment. *Patient Educ Couns* 1993; 21(1–2): 101–110. doi: 10.1016/0738-3991(93)90064-4.
17. Heiney SP, Darr-Hope H. Healing icons: art support program for patients with cancer. *Cancer Pract* 1999; 7(4): 183–189. doi: 10.1046/j.1523-5394.1999.74007.x.
18. Peace G, Manasse A. The Cavendish Centre for integrated cancer care: assessment of patients' needs and responses. *Complement Ther Med* 2002; 10(1): 33–41. doi: 10.1054/ctim.2002.0500.
19. Visser A, Hoog MO. Education of creative art therapy to cancer patients: evaluation and effects. *J Cancer Educ* 2008; 23(2): 80–84. doi: 10.1080/08858190701821204.
20. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 160–174. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70002-X.
21. Czamanski-Cohen J, Sarid O, Huss E et al. CB-ART – the use of a hybrid cognitive behavioral and art based protocol for treating pain and symptoms accompanying coping with chronic illness. *Arts Psychother* 2014; 41(4): 320–328. doi: 10.1016/j.aip.2014.05.002.
22. Elkins-Abuhoff D, Gaydos M, Goldblatt R et al. Mandala drawings as an assessment tool for women with breast cancer. *Arts Psychother* 2009; 36(4): 231–238. doi: 10.1016/j.aip.2009.04.004.
23. Henderson PG. Empirical study of the healing nature of artistic expression: using mandalas with the positive emotions of love and joy. 2012 [online]. Dostupné z: <https://hdl.handle.net/1969.1/ETD-TAMU-2012-05-10818>.
24. Lipson EJ. Art in oncology: how patients add life to their days. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1392–1393. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9168.
25. Zbiňovská E. Význam tvorby umenia v procese liečby u žien s karcinómom prsníka. 2023 [online]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/th/ldr8y/>.

Cancer patients admitted to intensive care unit – a six-year retrospective analysis

Onkologičtí pacienti přijatí na jednotku intenzivní péče – šestiletá retrospektivní analýza

Kraft Rovere R.¹, Pires de Souza M. E.², Rodrigues Chamse Ddine Y.², Hilgert S. F.², Cidral D. L.², Efraim Stein C.³, de Lima A. S.⁴

¹ Department of Internal Medicine and Medical Oncology, Hospital Santo Antonio, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

² Internal Medicine Residents, Hospital Santo Antonio, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

³ Fundacao Universidade de Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

⁴ Oncology Unit at Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

Summary

Background: Literature about critically ill cancer patients admitted to intensive care units (ICUs) is scarce. The decision to recommend ICU admission is complex and usually involves many subjective factors, making it an intricate issue for both medical oncologists and intensive care physicians. As oncologic and supportive measure treatments improve, a question that becomes increasingly relevant is which patients should be admitted to the ICU, as the natural history of cancer is clearly shifting and newer admission parameters should be established. **Material and methods:** We performed a retrospective analysis of all patients with a diagnosed malignancy admitted to our ICU from 2008 to 2014. Data were collected from electronic medical records and analyzed to establish factors associated with outcomes including length of stay, complications, mechanical ventilation requirements, and mortality. **Results:** We surveyed a total of 165 consecutive patients, of which 79 (47.9%) were female and 86 (52.1%) were male. Patients with solid tumors (N = 93) were significantly older than those with non-solid tumors (N = 68) (60.12 ± 15.86 vs. 45.43 ± 17.42 years; $P < 0.001$). The most common reason for ICU admission was respiratory failure (55.76%), followed by septic shock (21.82%). Mechanical ventilation was strongly associated with mortality ($P < 0.001$), with 98.2% of deaths occurring in ventilated patients. Complications during ICU stay were associated with significantly longer length of stay ($P < 0.001$), particularly for patients with solid tumors. **Conclusion:** Given the high heterogeneity of cancer patients, it is difficult to establish definitive guidelines for ICU admission. Our findings demonstrate that traditional criteria such as age or tumor type alone should not determine ICU admission decisions. Instead, decisions should be based on comprehensive clinical judgment for each individual case. Further studies are warranted to develop evidence-based guidelines for critically ill cancer patients.

Key words

cancer – critical care – intensive care unit – mechanical ventilation – mortality – oncology

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.



Rodrigo Kraft Rovere, MD
Oncology Unit at Santo Antonio Hospital
Rua Itajai 545
Blumenau, Santa Catarina
CEP 89050100 Brazil
e-mail: rodrigovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 30. 6. 2025

Accepted/Přijato: 2. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025381

Souhrn

Východiska: Literatura o onkologických pacientech v kritickém stavu přijatých na jednotky intenzivní péče (JIP) je velmi omezená. Rozhodnutí doporučit přijetí na JIP je složité a obvykle zahrnuje mnoho subjektivních faktorů, což z něj činí složitou otázku jak pro onkology, tak pro lékaře intenzivní péče. Se zlepšením onkologické a podpůrné léčby se stále více dostává do popředí otázka, kteří pacienti by měli být na JIP přijati, protože přirozený průběh onkologického onemocnění se zjevně mění a je třeba stanovit nové parametry pro přijetí. **Materiál a metody:** Provedli jsme retrospektivní analýzu všech pacientů s diagnostikovaným zhoubným nádorem přijatých na naši JIP v letech 2008–2014. Data byla shromážděna z elektronických zdravotních záznamů a analyzována s cílem určit faktory souvisejících s výsledky, vč. délky pobytu, komplikací, požadavků na mechanickou ventilaci a mortality. **Výsledky:** Zkoumali jsme celkem 165 po sobě jdoucích pacientů, z nichž 79 (47,9 %) byly ženy a 86 (52,1 %) muži. Pacienti se solidními nádory ($n = 93$) byli významně starší než pacienti s ostatními nádory ($n = 68$) ($60,12 \pm 15,86$ vs. $45,43 \pm 17,42$ let; $p < 0,001$). Nejčastějším důvodem přijetí na JIP bylo respirační selhání (55,76 %), následované septickým šokem (21,82 %). Mezi mechanickou ventilací a mortalitou byla silná spojitost ($p < 0,001$), přičemž k 98,2 % úmrtím došlo u ventilovaných pacientů. Komplikace během pobytu na JIP byly spojeny s významně delším trváním pobytu ($p < 0,001$), zejména u pacientů se solidními nádory. **Závěr:** Vzhledem k vysoké heterogenitě onkologických pacientů je obtížné stanovit definitivní pokyny pro přijetí na JIP. Naše zjištění ukazují, že tradiční kritéria, jako je věk nebo typ nádoru, by sama o sobě o přijetí na JIP neměla rozhodovat. Místo toho by rozhodnutí mělo být založeno na komplexním klinickém posouzení každého jednotlivého případu. K vypracování doporučených postupů založených na důkazech pro onkologické pacienty v kritickém stavu je zapotřebí dalších studií.

Klíčová slova

nádorové onemocnění – kritická péče – jednotka intenzivní péče – mechanická ventilace – mortalita – onkologie

Introduction

Cancer patients experiencing life-threatening complications often require intensive care for optimal management. However, literature about critically ill cancer patients admitted to intensive care units (ICUs) remains limited despite growing clinical relevance. The decision to recommend ICU admission is complex [1] and usually involves many subjective factors, making it an intricate issue for both medical oncologists and intensive care physicians. Historically, many independent reasons have been cited for refusing to admit cancer patients to ICUs, including limited bed availability, resource allocation concerns, and ICU physician seniority [2].

During the past decades, cancer survival rates have improved exponentially due to better strategies in both early [3,4] and advanced disease settings [5,6], thus changing the natural course of many malignancies. Recent advances in targeted therapies, immunotherapy, and precision medicine have revolutionized cancer care, resulting in unprecedented survival rates even for previously fatal malignancies [7–9]. As a consequence, a logical question that becomes increasingly relevant is which cancer patients should be admitted to the ICU, as the natural history of the disease is clearly shifting and newer admission parameters need to be established.

Traditionally, cancer patients were often denied ICU admission based on assumptions of poor prognosis and limited benefit from intensive care interventions. However, contemporary studies have shown that selected cancer patients can benefit substantially from ICU care, with improving survival rates over time [10–12]. A large multicenter study by Azoulay et al. (2019) demonstrated that ICU mortality for cancer patients has decreased from approximately 50% in the 1990s to 20–30% in recent years [13]. Factors such as performance status, extent of disease, response to therapy, comorbidities, and the nature of the acute illness are increasingly recognized as more relevant prognostic indicators than the mere presence of cancer [14,15].

The changing landscape of cancer care has prompted a reevaluation of ICU triage decisions for cancer patients. Recent consensus guidelines suggest that „ICU trial“ periods may benefit patients with uncertain prognosis, allowing time-limited intensive care with reassessment after 3–5 days [16,17]. Furthermore, early integration of palliative care specialists in ICU decision-making has been shown to improve both quality of care and resource utilization [18].

Despite these advances, significant variation remains in ICU admission practices for cancer patients across different

institutions and countries. While some centers have developed specialized oncologic ICUs, others continue to apply restrictive admission policies based on outdated outcome data [19]. This inconsistency highlights the need for contemporary, evidence-based guidelines that reflect the improved prognosis of many cancer patients in the modern era.

The aim of this study was to perform a retrospective analysis of all patients with a diagnosed malignancy admitted to our ICU from 2008 to 2014 in order to establish factors associated with outcomes and to contribute to the development of evidence-based guidelines for ICU admission of cancer patients.

Methods

Study design and patient population

A retrospective cohort study was conducted by reviewing the electronic medical records of all adult patients admitted to the ICU at Hospital Santo Antonio, Blumenau, Santa Catarina, Brazil, from January 2008 to December 2014. Every adult patient was screened, and those diagnosed with a malignancy (either previously or during inpatient care) were included in the study.

Data collection

For each eligible patient, we collected demographic data including age and gender, type of malignancy (categorized

as solid or non-solid tumors), reason for ICU admission, length of ICU stay, development of complications (with particular focus on need for dialysis), requirement for mechanical ventilation, and outcome (ICU discharge or death).

Statistical analysis

Data were organized in tables containing absolute and relative frequencies, means, standard deviations, and estimates with 95% confidence intervals. To compare the frequencies within a distribution, we used the Chi-square adherence test. To compare tumor types with respect to continuous variables (length of stay and age), we used the Student's t-test for independent samples.

To compare the subgroups formed by the association of variables „type of tumor“ and „complication“ in the analysis of quantitative variables (length of stay and age), we used two-factor ANOVA. To correlate the length of stay with patient age, we used Pearson's linear correlation test. The associations between mechanical ventilation and complications, as well as between mechanical ventilation and outcome, were analyzed using the Chi-square independence test.

In all tests, results were considered statistically significant when the P-value was less than 0.05. Statistical analyses were performed using appropriate statistical software.

Results

Demographic and clinical characteristics

We surveyed a total of 165 consecutive patients of which 79 (47.9%) were female and 86 (52.1%) were male. According to the Chi-square test, both sexes

Tab. 1. Comparison between the types of tumor: „solid“ and „non-solid“ with respect to length of stay and age of patients.

Characteristic	Solid (N = 93)	Non-solid (N = 68)	P-value
length of stay (days)	8.8 ± 12.04	6.26 ± 7.55	0.1042
age (years)	60.12 ± 15.86	45.43 ± 17.42	< 0.001**

*Student's t-test for independent groups. Data presented as mean ± standard deviation (SD).

**Statistically significant difference (P < 0.05).

Tab. 2. Pearson linear correlation between length of stay and patient age.

Variables	Mean ± SD	Correlation (R)	P-value
length of stay (days)	8.8 ± 12.04	16.2%	0.03*
age (years)	60.12 ± 15.86		

Pearson's correlation coefficient (R) = 0.162. Although statistically significant (P < 0.05), the correlation is considered clinically negligible as R < 0.20 (correlation strength < 20%).

presented with equivalent frequencies (P = 0.5858).

Of the 165 patients, 93 (56.4%) had solid tumors, 68 (41.2%) had non-solid tumors (hematological malignancies), and 4 (2.4%) had undisclosed tumor types.

Length of stay and age by tumor type

The types of tumor, when compared by the Student's t-test for independent samples, showed no significant differences with respect to the length of stay in the ICU (8.8 ± 12.04 days for solid tumors vs. 6.26 ± 7.55 days for non-solid tumors; P = 0.1042). However, patients in the solid tumor group were significantly older than those in the non-solid

tumor group (60.12 ± 15.86 years vs. 45.43 ± 17.42 years; P < 0.001) (Tab. 1).

We also performed the Pearson correlation test between length of stay in days and age, which yielded a correlation of 16.2% (P = 0.03). This correlation was considered non-existent because R < 20%. Thus, the length of stay of patients in the ICU was not substantially correlated with age (Tab. 2).

Complications and mechanical ventilation

According to the Chi-square independence test performed (Tab. 3), there was no significant association between mechanical ventilation and renal failure requiring dialysis (P = 0.8992).

Tab. 3. Association between mechanical ventilation and complications of patients.

Mechanical Ventilation	Complication (dialysis)	No complication	Total	P-value
yes	25 (86.2%)	116 (85.3%)	141 (85.5%)	0.8992
no	4 (13.8%)	20 (14.7%)	24 (14.5%)	
total	29 (100%)	136 (100%)	165 (100%)	

Chi-square test of independence. Data presented as N (%). No significant association between mechanical ventilation and need for dialysis was found (P = 0.8992).

Tab. 4. Association between mechanical ventilation and outcome of hospitalization.

Mechanical Ventilation	ICU discharge	Death	Total	P-value
yes	34 (60.7%)	107 (98.2%)	141 (85.5%)	< 0.001**
no	22 (39.3%)	2 (1.8%)	24 (14.5%)	
total	56 (100%)	109 (100%)	165 (100%)	

*Chi-square test of independence, data presented as N (%).

**Highly significant association between mechanical ventilation and mortality ($P < 0.001$), with 98.2% of deaths occurring in ventilated patients.

ICU – intensive care unit

Tab. 5. Association between reasons for admission and type of tumor.

Reason for ICU admission	Solid (N = 93)	Non-solid (N = 68)	Non-informed (N = 4)	Total (N = 165)	P-value
respiratory failure	49 (52.69%)	40 (58.82%)	3 (75%)	92 (55.76%)	0.087
septic shock	20 (21.51%)	16 (23.53%)	–	36 (21.82%)	
hypovolemic shock	6 (6.45%)	4 (5.88%)	–	10 (6.06%)	
acute renal failure	6 (6.45%)	4 (5.88%)	–	10 (6.06%)	
sepsis	4 (4.3%)	–	–	4 (2.42%)	
febrile neutropenia	1 (1.08%)	2 (2.94%)	–	3 (1.82%)	
acute worsening of chronic renal failure	2 (2.15%)	–	–	2 (1.21%)	
intestinal obstruction	2 (2.15%)	–	–	2 (1.21%)	
loss of consciousness	–	1 (1.47%)	1 (25%)	2 (1.21%)	
ischemic stroke	1 (1.08%)	–	–	1 (0.61%)	
convulsion	–	1 (1.47%)	–	1 (0.61%)	
hypertensive crisis	1 (1.08%)	–	–	1 (0.61%)	
acute myocardial infarction	1 (1.08%)	–	–	1 (0.61%)	
total	93 (100%)	68 (100%)	4 (100%)	165 (100%)	

Chi-square test of independence. Data presented as N (%). No significant association was found between reason for ICU admission and tumor type ($P = 0.087$).

ICU – intensive care unit

One of our most important findings is that mechanical ventilation was directly associated with mortality ($P < 0.001$) (Tab. 4). Of the 109 patients who died, 107 (98.2%) required mechanical ventilation.

Reasons for ICU admission

As shown in Tab. 5, the reasons for ICU admission were not significantly associated with the type of tumor ($P > 0.05$), meaning no specific type of cancer was more likely to need intensive care at any point of the disease.

Complications, length of stay, and age

The analysis performed by two-factor ANOVA showed the following results (Tab. 6):

1. Patients with complications had significantly longer ICU stays than those without complications ($P < 0.001$). This effect was more pronounced in patients with solid tumors (20.82 ± 25.74 days) compared to those with non-solid tumors (7.44 ± 6.89 days).
2. The age of patients was equivalent in those with and without complica-

tions ($P = 0.392$). However, patients with solid tumors were significantly older than those with non-solid tumors across both complication groups ($P = 0.002$).

Clinical standards based solely on the presence of malignancy are outdated and should not be used in contemporary practice. We propose that no single criterion such as age or stage of disease should be taken as absolute. Instead, decisions should be based on comprehensive clinical judgment for each indi-

vidual case, taking into account factors such as performance status, comorbidities, cancer prognosis, response to oncologic treatment, and the nature and reversibility of the acute illness.

Conclusion

Our six-year retrospective analysis of cancer patients admitted to the ICU demonstrates that mechanical ventilation is strongly associated with mortality in this population. We found no correlation between age and length of ICU stay, suggesting that age alone should not be a determining factor for ICU admission. The reasons for ICU admission were similar between solid and non-solid tumor patients, indicating that the type of malignancy does not predispose patients to specific acute complications requiring intensive care.

Based on our findings, we recommend that ICU admission decisions for cancer patients should be individualized, taking into account multiple factors rather than relying on single criteria such as age or type of malignancy. Further prospective studies with larger cohorts and more detailed clinical parameters are warranted to develop evidence-based guidelines for the selection of cancer patients who are likely to benefit from intensive care.

Acknowledgments

The authors would like to thank the medical and nursing staff of the Intensive Care Unit at Hospital Santo Antonio for their dedication to patient care and their assistance with data collection.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Thiery G, Azoulay E, Darmon M et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4406–4413. doi: 10.1200/JCO.2005.01.487.
- Garrouste-Orgeas M, Montuclard L, Timsit JF et al. Triaging patients to the ICU: a pilot study of factors influencing admission decisions and patient outcomes. *Intensive Care Med* 2003; 29(5): 774–781. doi: 10.1007/s00134-003-1709-z.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672. doi: 10.1056/NEJMoa052306.
- Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as ad-

Tab. 6. Comparison between patient groups with and without complications and type of solid tumor by two-factor ANOVA regarding the length of stay in days and age in years.

	Solid tumors (N = 93)	Non-solid tumors (N = 68)	P-value (tumor type)
Length of stay (days)			
with complications	11 (20.82 ± 25.74)	16 (7.44 ± 6.89)	< 0.001**
without complications	82 (7.18 ± 7.79)	52 (5.9 ± 7.77)	
P-value (complication status)	< 0.001**		
Age (years)			
with complications	11 (53.36 ± 19.94)	16 (46.63 ± 17.52)	0.392
without complications	82 (61.02 ± 15.16)	52 (45.06 ± 17.55)	
P-value (tumor type)	0.002**		

*Two-factor ANOVA. Data presented as N (mean ± standard deviation).

**Statistically significant difference (P < 0.05).

Key findings: 1) Patients with complications had significantly longer ICU stays compared to those without complications (P < 0.001); 2) this effect was more pronounced in patients with solid tumors (20.82 vs 7.18 days); 3) patient age was not significantly different based on complication status (P = 0.392); 4) patients with solid tumors were significantly older than those with non-solid tumors (P = 0.002).

juvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(19): 3109–3116. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.

5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3584–3590. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293.

6. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19): 1783–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.

7. Molassiotis A, Uytendinck W, Hollen PJ et al. Supportive care in lung cancer: milestones over the past 40 years. *J Thorac Oncol* 2015; 10(1): 10–18. doi: 10.1097/JTO.0000000000000407.

8. Azoulay E, Mokart D, Pène F et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2810–2818. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2365.

9. Soares M, Caruso P, Silva E et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38(1): 9–15. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0349e.

10. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009; 13(1): R15. doi: 10.1186/cc7713.

11. Puxty K, McLoone P, Quasim T et al. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med* 2014; 40(10): 1409–1428. doi: 10.1007/s00134-014-3471-9.

12. Azoulay E, Soares M, Darmon M et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remain-

ing challenges. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1): 5. doi: 10.1186/2110-5820-1-5.

13. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(7): 1352–1359. doi: 10.3109/10428194.2011.649752.

14. Groeger JS, Lemeshow S, Price K et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 761–770. doi: 10.1200/JCO.1998.16.2.761.

15. Park CM, Koh Y, Jeon K et al. Impact of Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status on hospital mortality in critically ill patients. *J Crit Care* 2014; 29(3): 409–413. doi: 10.1016/j.jcrrc.2014.01.016.

16. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35(3): 808–814. doi: 10.1097/01.CCM.0000256846.27192.7A.

17. Shrivastava MG, Ferket BS, Scott DJ et al. Time-limited trials of intensive care for critically ill patients with cancer: how long is long enough? *JAMA Oncol* 2016; 2(1): 76–83. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3336.

18. Ma J, Chi S, Buettner B et al. Early palliative care consultation in the medical ICU: a cluster randomized crossover trial. *Crit Care Med* 2019; 47(12): 1707–1715. doi: 10.1097/CCM.00000000000004016.

19. Soares M, Caruso P, Silva E et al. Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38(1): 9–15. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0349e.

CT-guided microwave ablation of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney – a case report

CT-navigovaná mikrovlnná ablace renálního karcinomu v podkovovité ledvině – kazuistika

Papagianni A., Balomenos V., Sfakianaki E., Arkoudis N., Palialexis K., Papakonstantinou O., Filippiadis D.

2nd Department of Radiology, University General Hospital „ATTIKON“, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Summary

Background: Horseshoe kidney (HSK) is the most common congenital renal fusion anomaly. While the incidence of renal cell carcinoma (RCC) in HSK is not higher than in anatomically normal kidneys, altered renal anatomy makes surgical management technically challenging. Minimally invasive, image-guided therapies such as microwave ablation (MWA) have emerged as promising alternatives. **Observation:** We present the case of a 65-year-old male with HSK and a 2.0 cm RCC in the right renal moiety who underwent CT-guided MWA with no complications. Hydrodissection was used to protect the psoas muscle and lumbosacral nerves. Follow-up imaging confirmed local tumor control with no signs of remnant or recurrence. Only a limited number of similar cases have been reported. **Conclusion:** This case highlights the feasibility and safety of percutaneous MWA for RCC in HSK. It adds to the growing evidence supporting MWA as a minimally invasive option in anatomically complex renal tumors.

Key words

horseshoe kidney – renal cell carcinoma – microwave ablation – image-guided therapy – hydrodissection

Souhrn

Východiska: Podkovovitá ledvina (horseshoe kidney – HSK) je nejčastější vrozená anomálie ledvin. Ačkoli incidence renálního karcinomu (renal cell carcinoma – RCC) u HSK není vyšší než u anatomicky normálních ledvin, změněná anatomie ledvin činí chirurgickou léčbu technicky náročnou. Jako slibná alternativa se objevily minimálně invazivní, obrazem řízené terapie, jako je mikrovlnná ablace (microwave ablation – MWA). **Pozorování:** Představujeme případ 65letého muže s HSK a 2,0 cm RCC v pravé ledvině, který podstoupil CT-navigovanou MWA bez komplikací. K ochraně psoasu a lumbosakrálních nervů byla použita hydrodisekce. Následné zobrazovací vyšetření potvrdilo lokální kontrolu nádoru bez známek zbytků nebo recidivy. Bylo hlášeno pouze omezené množství podobných případů. **Závěr:** Tento případ zdůrazňuje proveditelnost a bezpečnost perkutánní MWA u pacientů s RCC v HSK. Přispívá k rostoucímu množství důkazů podporujících MWA jako minimálně invazivní možnost u anatomicky složitých renálních nádorů.

Klíčová slova

podkovovitá ledvina – renální karcinom – mikrovlnná ablace – obrazem řízená terapie – hydrodisekce

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.



Angeliki Papagianni, MD

2nd Department of Radiology

University General Hospital

„ATTIKON“

Medical School

National and Kapodistrian

University of Athens

Greece

e-mail:

papagianniangeliki@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 1. 7. 2025

Accepted/Přijato: 5. 8. 2025

doi: 10.48095/ccko2025386

Introduction

Horseshoe kidney (HSK) is a congenital renal fusion anomaly characterized by fusion of the lower poles during early embryogenesis, affecting approximately 1 in 400–1,000 individuals [1]. While the overall risk of renal malignancy is not increased in HSK, the abnormal anatomy poses technical challenges in surgical management [2–4].

According to the most recent international, multidisciplinary guidelines (NCCN 2024), partial nephrectomy or percutaneous ablation can be proposed for the management of T1a RCC [5]. However, in the case of HSK, surgical options are associated with increased blood loss, prolonged operative times, and a higher risk of complications due to the altered anatomy [2–4]. Recognizing these challenges, recent case reports have demonstrated the feasibility of percutaneous ablation techniques, including micro-

wave ablation (MWA) in HSK [2–8]. Unlike cryoablation or radiofrequency ablation, MWA offers advantages such as shorter procedural time, reduced sensitivity to heat-sink effects, and the ability to create larger and more predictable ablation zones with a single probe [9].

Despite these advantages, reports of percutaneous MWA in HSK remain extremely limited, with only a few published cases in the literature [6–8]. These studies have highlighted the technical modifications required to ensure adequate tumor coverage while avoiding injury to adjacent structures. In this report, we present the case of a patient with a right moiety renal lesion in an HSK, successfully treated with percutaneous MWA. We discuss the technical considerations, procedural adaptations, and clinical outcomes, contributing to the growing evidence supporting MWA as a viable alternative for renal tumors in HSK.

Case report

A 65-year-old male patient with a horseshoe kidney (HSK) and a solid, partly exophytic mass in the right moiety measuring 2 cm in diameter (biopsy proven as clear cell Fuhrmann grade 2 renal carcinoma) (Fig. 1), was referred to the interventional radiology (IR) department by a multidisciplinary tumour board for percutaneous ablation. After evaluating the anatomical complexity and procedural considerations, microwave ablation (MWA) was selected as the preferred ablative therapy, mainly due to its ability to create a controlled ablation zone with a single probe.

Microwave ablation was performed in an inpatient setting. Pre-procedural intravenous antibiotics (cefuroxime 1.5 g) were given prior to the ablation session. CT guidance with sequential scanning (120 Kv peak, 240 mAs wavelength and 2 mm slice thickness) was used for planning, targeting and intra-procedural modification during the ablation session. A combination of local anaesthesia (lidocaine hydrochloric 2%) and intravenous analgesia (paracetamol 1g mixed with tramadol 100 mg in 100 cm³ normal saline) was used to treat intra-procedural pain. Post the initial CT scan, skin entry points were selected. To minimize thermal injury to adjacent structures, particularly the lumbosacral nerves and the psoas muscle, a trocar with a spring-loaded blunt tip stylet (15G/12.7cm Gangi Hydroguard, AprioMed AB, Uppsala, Sweden) was first inserted under CT guidance between the lesion and the dorsal musculature, allowing for hydrodissection (Fig. 2A). A mixture (10 : 1) of 5% dextrose and iodinated contrast medium was injected to displace surrounding tissues, creating a protective buffer

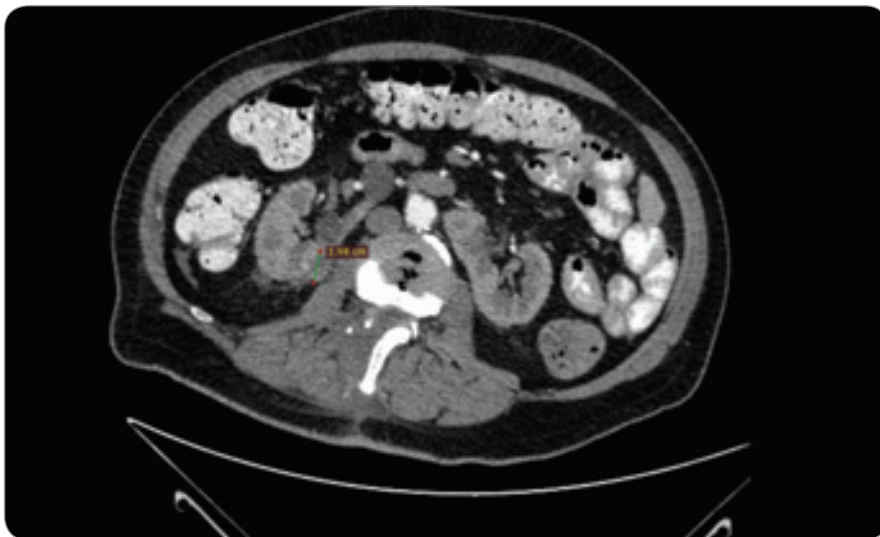


Fig. 1. CT axial scan (arterial phase post IV contrast medium injection) showing partly exophytic lesion in the posterior side of the right moiety of the horseshoe kidney.

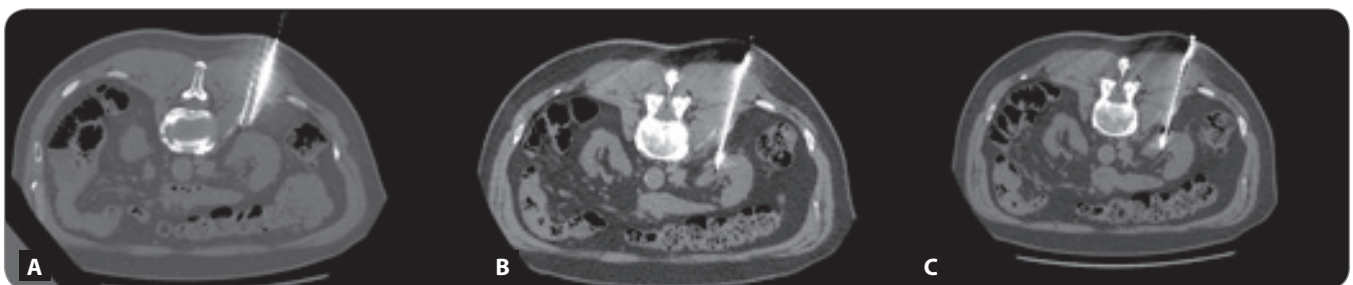


Fig. 2. CT axial scan showing the coaxial needle advancement into the retroperitoneal space, between the right psoas muscle and the right moiety of the kidney, followed by hydrodissection with diluted contrast medium (A); non-contrast axial CT scan showing the percutaneous access of the microwave probe into the renal cell carcinoma mass (B, C).

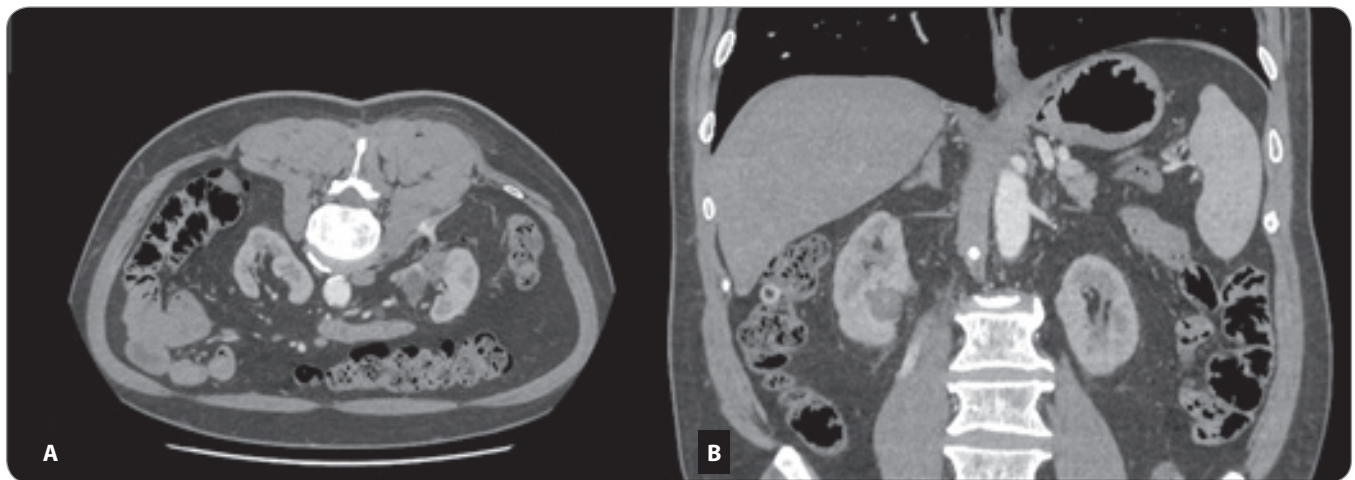


Fig. 3. CT axial scan (A) and coronal reconstruction (B) in arterial phase showing complete tumor necrosis without any signs of tumor remnants or immediate complications.

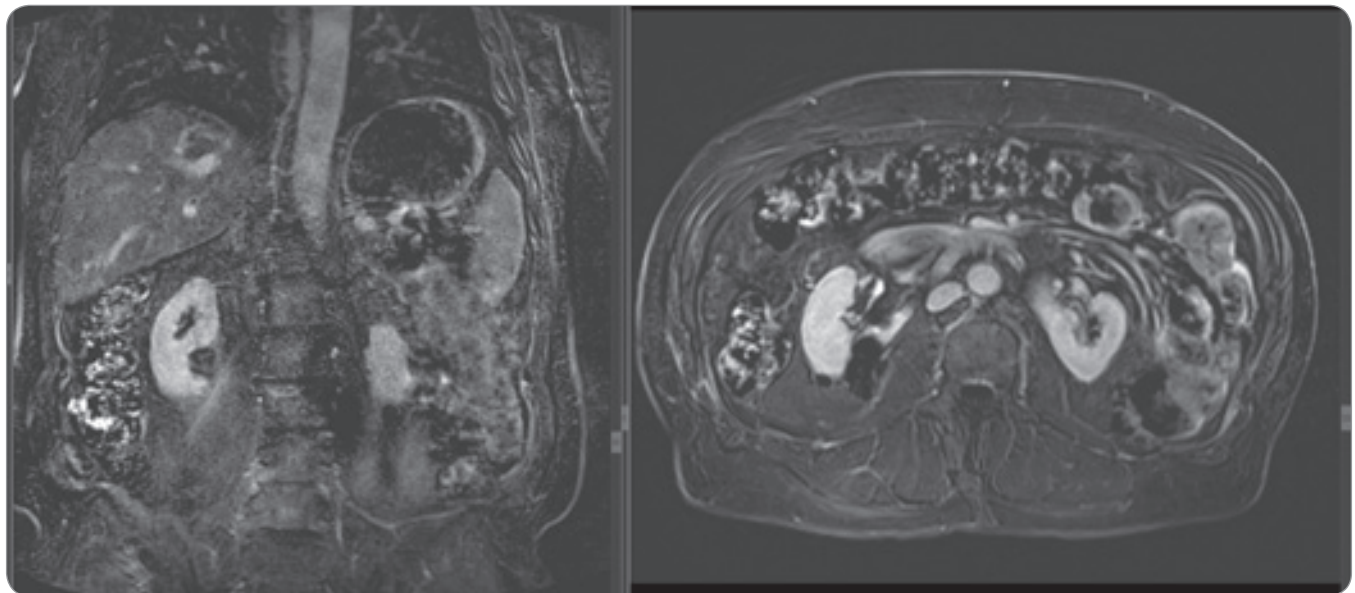


Fig. 4. MRI (post intra-venous gadolinium injection) in coronal and axial sequences at 6 months follow-up showing complete tumor necrosis without any signs of tumor remnants.

zone. This step was crucial in preventing nerve damage and unintended thermal spread to the psoas muscle, which could result in post-procedural pain or functional impairment. Once hydrodissection was successfully performed, the microwave probe (16G/15cm HS AMICA, HS Hospital Service S.P.A., Rome, Italy) was inserted to the centre of the tumor and its position was evaluated with sequential CT scans (Fig. 2B, C). Once in the correct location, ablation session was performed according to the provided guidelines from the manufacturer concerning energy amount (watt), duration

(minutes) and resultant ablation volume (centimeters). In the current case MWA was performed using a single cycle protocol of 40 watts $\times$ 5 minutes, delivering controlled thermal energy to ensure complete tumor ablation with 5 mm safety margins.

Contrast enhanced CT immediately at the end of the ablation treatment assessed zone of necrosis and potential immediate complications (Fig. 3). The patient remained in the hospital overnight and then was discharged. The patient was monitored postoperatively, remaining hemodynamically stable and

was discharged the next morning. Follow-up consisted of clinical visits and imaging follow-up. Follow-up imaging with MRI was scheduled 6 months post-procedure to assess treatment efficacy and confirm complete lesion ablation illustrating local tumor control with no signs of tumor remnant or recurrence (Fig. 4).

Discussion

Renal fusion anomalies, such as horseshoe kidney (HSK), create unique challenges in the treatment of renal tumors [1]. While surgical resection remains an option, these anatomical com-

plexities often increase the risk of complications, prolonged operative times, and higher morbidity; in such cases, percutaneous thermal ablation constitutes a minimally invasive alternative, providing effective local tumor control while preserving renal function [2–4].

Percutaneous ablative therapies including microwave ablation (MWA) are included in the most recent international multidisciplinary as an effective option for renal tumors [2–4, 6–8].

Unlike radiofrequency ablation, which requires grounding pads and is more affected by tissue conductivity, MWA allows for more predictable, larger ablation zones with single or fewer probes [6–9]. Compared to cryoablation, which requires multiple probes and longer freezing cycles, MWA reduces procedural complexity while maintaining efficacy [6–9].

One of the primary concerns in ablating renal tumors in HSK is the risk of thermal injury to adjacent structures, particularly the psoas muscle and lumbosacral nerves [10–12]. In this case, hydrodissection was performed using a mixture of normal saline and iodinated contrast medium to create a protective buffer, displacing these structures away from the ablation zone. This technique is well-documented in percutaneous interventions and plays a crucial role in reducing collateral damage when tumors are located near vital anatomical landmarks [10–12].

MWA was selected in this case due to its ability to generate a larger, more uniform ablation zone with a single probe, reducing the need for multiple punctures. Given renal fusion anomaly, minimizing the number of probe inser-

tions was essential to reduce procedural risks. Additionally, the ability of MWA to achieve rapid and controlled thermal destruction of tumor tissue further enhances its safety profile in anatomically complex cases.

Despite the increasing use of percutaneous thermal ablation in renal tumors, reports on MWA specifically in HSK remain scarce, with limited up to our knowledge previously documented cases [6–8]. This case further supports the feasibility of MWA as an effective alternative to surgery or other ablation techniques in HSK, particularly when combined with hydrodissection to enhance procedural safety.

The successful outcome reinforces the role of MWA in complex renal anatomies, emphasizing the need for continued investigation into its long-term benefits and clinical applications.

Conclusion

Microwave ablation offers a safe and effective treatment option for RCC in horseshoe kidney, especially when anatomical complexity limits surgical approaches. The success of this case underscores the value of MWA combined with adjunctive techniques like hydrodissection. Further clinical experience and long-term follow-up will help define its role more clearly.

Acknowledgements

The authors would like to thank the interventional & diagnostic radiology team at “Attikon” University Hospital for their procedural support.

References

1. Houat AP, Guimarães CTS, Takahashi MS et al. Congenital anomalies of the upper urinary tract: a compre-

hensive review. *Radiographics* 2021; 41(2): 462–486. doi: 10.1148/rg.2021200078.

2. Mourey E, Lambert P, Iannelli A et al. Percutaneous cryoablation of the horseshoe kidney: an initial experience. *Diagn Interv Imaging* 2019; 100(6): 341–347. doi: 10.1016/j.diii.2019.04.002.

3. Berber I, Petros F, Guglielmo M et al. Percutaneous cryoablation for stage T1b renal cell carcinoma in a patient with horseshoe kidney. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40(3): 469–473. doi: 10.1007/s00270-016-1529-2.

4. Park BK, Kim CK, Ha HK et al. First percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of renal tumor in horseshoe kidney. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(3): 469–472. doi: 10.1016/j.jvir.2007.11.022.

5. Mozer R. NCCN Guidelines Version 1.2024: kidney cancer.

6. Thompson SM, Schmit GD, Atwell TD et al. CT-guided microwave ablation of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(9): 1487–1490. doi: 10.1016/j.jvir.2014.05.005.

7. Smith D, Patel U, Hameed O et al. Combined therapy for managing a clear cell renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2020; 71: 231–234. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.06.051.

- a) Mejía-Quiñones V, García-Pretelt EC, Holguín-Holguín AJ et al. Combined therapy for managing a clear cell renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: a case report. *Radiol Case Rep* 2024; 19(9): 4017–4023. doi: 10.1016/j.radcr.2024.06.028.

- b) Shaban Y, Elkbuli A, Kim D et al. Dedifferentiated liposarcoma of the spermatic cord: case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2020; 72: 418–422. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.06.051.

8. Zhou V, Zhou W, Herwald SE et al. CT-guided microwave ablation of renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. *Radiol Case Rep* 2024; 20(2): 1030–1033. doi: 10.1016/j.radcr.2024.10.142.

9. Filippiadis DK, Gkizas C, Chrysosofos M et al. Percutaneous microwave ablation of renal cell carcinoma using a high-power microwave system: focus upon safety and efficacy. *Int J Hyperthermia* 2017; 34(7): 1077–1081. doi: 10.1080/02656736.2017.1408147.

10. Mauri G, Nicosia L, Varano GM et al. Tips and tricks for a safe and effective image-guided percutaneous renal tumour ablation. *Insights Imaging* 2017; 8(3): 357–363. doi: 10.1007/s13244-017-0555-4.

11. Torres TP, Liakopoulos I, Balomenos V et al. Adjunctive techniques for renal cell carcinoma ablation: an update. *Front Radiol* 2025; 5: 1559411. doi: 10.3389/fradi.2025.1559411.

12. Filippiadis D, Mauri G, Marra P et al. Percutaneous ablation techniques for renal cell carcinoma: current status and future trends. *Int J Hyperthermia* 2019; 36(2): 21–30. doi: 10.1080/02656736.2019.1647352.

Precizní medicína v hematoonkologii – léčba refrakterního mnohočetného myelomu s masivním extramedulárním postižením BRAF/MEK inhibitory

Precision medicine in hemato-oncology – treatment of refractory multiple myeloma with massive extramedullary involvement using BRAF/MEK inhibitors

Štork M.¹, Kotašková J.^{1–3}, Ondroušková E.¹, Borský M.¹, Marečková A.¹, Sendlerová N.¹, Mayerová J.¹, Brada M.⁴, Boichuk I.¹, Menšíková K.¹, Adam Z.¹, Krejčí M.¹, Sandecká V.¹, Jelínková Z.⁵, Krtička M.⁶, Nekuda V.⁶, Bilčíková M.¹, Hrabčáková V.¹, Vojtková L.¹, Jarošová M.^{1–3}, Šlampa P.⁴, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Středoevropský technologický institut, MU Brno

³ Ústav lékařské genetiky a genomiky, FN Brno

⁴ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

⁵ Klinika popálenin a plastické chirurgie LF MU a FN Brno

⁶ Klinika úrazové chirurgie LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Mnohočetný myelom (MM) s extramedulárním postižením (EMD) představuje podskupinu s mimořádně špatnou prognózou. Využití principů precizní medicíny, zejména cílené terapie dle molekulárního profilu nádoru, je potenciálně efektivní léčebnou možností. **Případ:** Popisujeme případ pacienta s relabovaným/refrakterním MM s rozsáhlým EMD, u kterého byla pomocí sekvenování nové generace detekována mutace *BRAF*^{V600E}. Na základě těchto výsledků byla zahájena kombinovaná léčba inhibitory BRAF (enkorafenib) a MEK (binimetinib), což vedlo k časné regresi nádorových ložisek a biochemické odpovědi. Terapie byla dobře tolerována i přes pokročilý stav a komorbiditu pacienta. Po několika měsících došlo k růstu nového ložiska plazmocyтому, které již na léčbu nereagovalo. **Výsledky:** Molekulární analýza rezistentního ložiska prokázala bíalelickou inaktivaci tumor supresoru TP53, která nebyla přítomna v původních ložiscích. Tato změna pravděpodobně představuje mechanismus získané rezistence. Dynamika mutace *BRAF*^{V600E} byla navíc monitorována v plazmě pomocí cfDNA a digitální PCR. **Závěr:** Tato kazuistika demonstruje potenciál precizní terapie v léčbě MM s mutací *BRAF*^{V600E}. Panelové sekvenování a minimálně invazivní přístup k diagnostice a sledování může zásadně přispět k individualizaci péče a porozumění dynamice onemocnění.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – precizní medicína – BRAF inhibitory – sekvenování nové generace

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

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

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

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



MUDr. Martin Štork, Ph.D.

Interní hematologická
a onkologická klinika FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: Stork.Martin@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2025

Přijato/Accepted: 5. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025390

Summary

Background: Multiple myeloma (MM) with extramedullary disease (EMD) represents a subgroup with particularly poor prognosis. The application of precision medicine principles, especially targeted therapy based on the tumor's molecular profile, is a potentially effective treatment strategy. **Case:** We present a case of a patient with relapsed/refractory MM and extensive EMD in whom a $BRAF^{V600E}$ mutation was identified using next-generation sequencing. Based on these results, combined treatment with BRAF (enkorafenib) and MEK (binimetinib) inhibitors was initiated, resulting in early regression of tumor lesions and a biochemical response. The therapy was well tolerated despite the patient's advanced disease and comorbidities. After several months, a new plasmacytoma lesion developed that no longer responded to treatment. **Results:** Molecular analysis of the resistant lesion revealed biallelic inactivation of the TP53 tumor suppressor gene, which was not present in the original lesions. This alteration likely represents a mechanism of acquired resistance. The dynamics of the $BRAF^{V600E}$ mutation were also monitored in plasma using cfDNA and digital PCR. **Conclusion:** This case illustrates the potential of precision therapy in the treatment of MM with $BRAF^{V600E}$ mutation. Panel sequencing and minimally invasive approaches to diagnosis and disease monitoring can significantly contribute to personalized care and a better understanding of disease dynamics.

Key words

multiple myeloma – precision medicine – BRAF inhibitors – next-generation sequencing

Úvod

Současnou léčbou mnohočetného myelomu (MM) dosáhne většina nově diagnostikovaných pacientů remise onemocnění. Po různě dlouhém intervalu však téměř všichni progredují a s postupem času se jejich onemocnění stává refrakterním na léčbu. V historii léčby MM za posledních 10 let výrazně zlepšilo prognózu pacientů využití nových generací inhibitorů proteazomu, imunomodulačních léků, anti-CD38 monoklonálních protilátek a moderní imunoterapie (bispecifické monoklonální protilátky a CAR-T lymfocyty). Bohužel i přes tento obrovský pokrok v léčbě zůstává relabovaný či refrakterní MM (RRMM) nevyléčitelným onemocněním [1]. Jednou z vysoce rizikových forem MM jsou extramedulární plazmocytomy (EMD). Jedná se o nádorová ložiska rostoucí nezávisle na mikroprostředí kostní dřeně v měkkých tkáních. Přežití pacientů s touto formou onemocnění je výrazně zkráceno a doposud není známa žádná terapeutická modalita, která by u těchto nemocných vykazovala dlouhodobý efekt [2,3].

Tradiční metody pro určení prognostického rizika u pacientů s MM jsou založeny na interfázni fluorescenční *in situ* hybridizaci (i-FISH) [4]. S rostoucí dostupností a rozšířením metod molekulární diagnostiky získává u pacientů s tímto onemocněním na významu vyšetření genetických změn pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS). Vedle identifikace rizikových genetických změn souvise-

jících s nepříznivou prognózou poskytuje NGS vyšetření informace o jasně definovaných aktivačních mutacích v onkogenech. Tyto aktivační mutace mají přímou biologickou souvislost s patogenezi onemocnění, a tak představují potenciální molekulární cíle pro cílenou léčbu. V případě MM jsou velmi časté aktivační mutace v genech kódujících proteiny tzv. MAP kinázové dráhy (mitogen-activated protein kinase – MAP-K), a to až u 50 % nově diagnostikovaných pacientů (obr. 1). Mutace genu *KRAS* nacházíme u pacientů s MM asi v 21 % případů, zatímco mutace genu *NRAS* v 19 % případů. Mutace genu *BRAF* jsou méně časté, vyskytují se asi u 4–7 % pacientů [5].

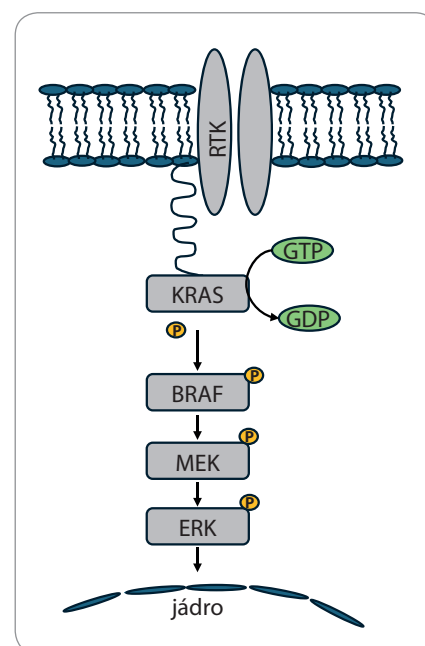
V posledních letech jsou především u pacientů se solidními nádory prosazovány principy precizní medicíny. Základním principem je tzv. tumor agnostický přístup. Léčba nádoru pacienta je cílena na genetické a molekulární charakteristiky bez ohledu na jeho primární původ či histologický typ. Typickým cílem jsou právě aktivační mutace, resp. proteiny, které z mutovaných genů vznikají. Tento přístup představuje významný posun v léčbě solidních nádorů [6]. U hematologických malignit však tumor agnostický postup zatím není standardně využíván.

Naše práce popisuje historicky první použití inhibitorů *BRAF/MEK* v ČR u silně předléčeného pacienta s RRMM a rozsáhlým extramedulárním postižením, u kterého byla detekována aktivační mutace kodonu V600E v genu *BRAF*.

Kazuistika

Anamnéza léčby mnohočetného myelomu

Popisovaným případem je muž (nar. 1958), kterému byl diagnostikován symptomatický MM typu IgG kappa v 53 letech. Pacient byl vstupně pouze v kar-



Obr. 1. MAPK dráha. Ligandem aktivovaná RTK (receptor tyrosine kinase) spouští signální kaskádu přes KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), MEK (MAPK/ERK kinase) a ERK (extracellular signal-regulated kinase). Fosforylace (P) postupně aktivuje jednotlivé kinázy, což vede k regulaci genové exprese a buněčného růstu.

Tab. 1. Přehled léčebných režimů pacienta.

Režim	Nejlepší LO	PFS (měsíce)
CVd + ASCT	PR	41,3
Vd	PR	7,8
Rd + ASCT	PR	23,7
daratumumab monoterapie	PR	11,5
melflufen + Vd	PR	23,7
karfilzomib + Rd	PR	26,7
pomalidomid + Vd	VGPR	6,7
ASCT	SD	2,1
daratumumab + Rd	PR	4,2
teklistamab	PR	8,7
CED	PD	–
enkorafenib + binimetinib	PR	3,0
venetoklax + Vd	PD	–
talquetamab	PD	–

ASCT – autologní transplantace hemopoetických buněk, CED – cyklofosfamid, etoposid, dexametazon, CVd – cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon, Dara – daratumumab, LO – léčebná odpověď, PD – progresse onemocnění, PFS – přežití bez progresse, PR – parciální remise, Rd – lenalidomid, dexametazon, SD – stabilní onemocnění, Vd – bortezomib, dexametazon, VGPR – velmi dobrá parciální remise

Obr. 2. EMD plazmocytom hrudní stěny. Klinický obraz prominujícího tumoru hrudní stěny (A); obraz hrudníku z CT simulátoru (B). Stav onemocnění před zahájením léčby BRAF/MEK inhibitory. chr. – chromozom, LOH – ztráta heterozygotnosti



diologické dispenzarizaci pro aortální insuficienci. Onemocnění se vstupně prezentovalo masivní infiltrací kostní dřeně (až 95 % patologických plazmocytů) s osteolytickým postižením končetinového skeletu bez extraoseální složky a odpovídalo klinickému stadiu I (dle International Staging System). Vyšetření I-FISH ani biobankování sortovaných plazmocytů pacienta bohužel vstupně nebylo provedeno.

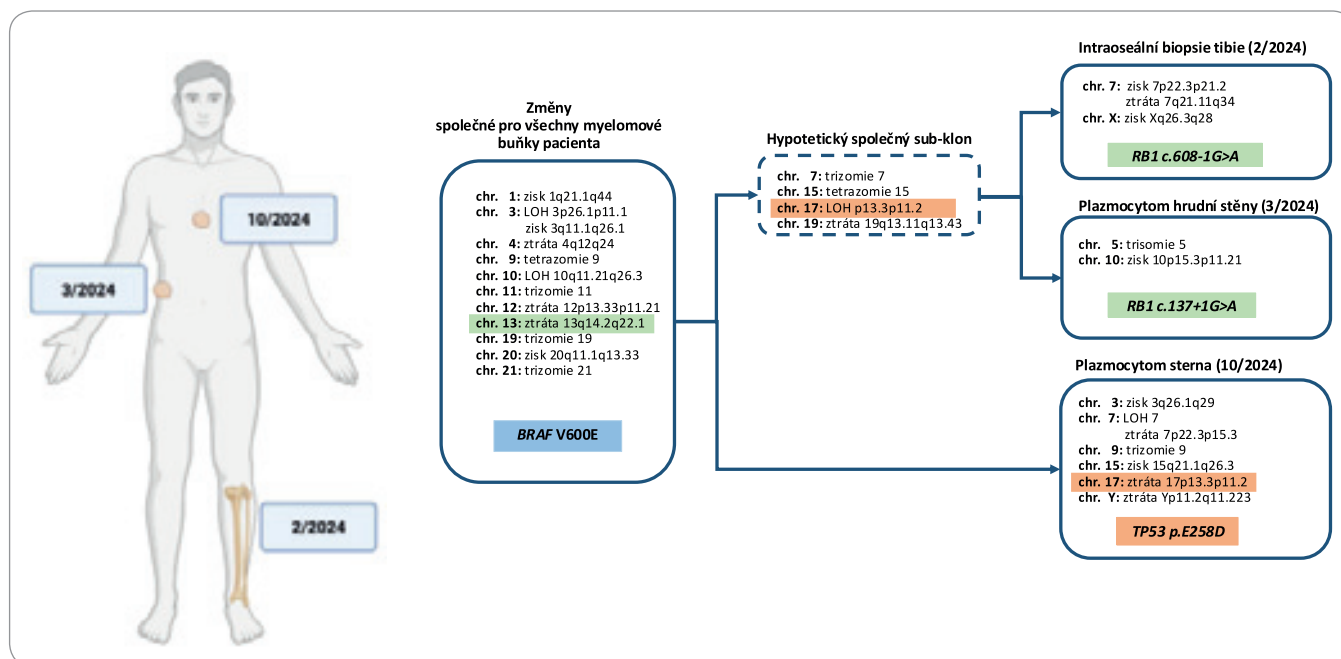
Léčba byla zahájena kombinací bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon, po pěti cyklech byl pacient směřován k autologní transplantaci hemopoetických

buněk (autologous transplantation of stem cells – ASCT; melfalan 200 mg/m²). Konkomitantně byla provedena radioterapie (36 Gy) osteolytického ložiska pravého humeru. Po ASCT pacient dosáhl parciální remise onemocnění, která trvala 1 rok.

Během dalších 12 let byl pacient léčen postupně 12 liniemi léčby, které shrnuje tab. 1.

Po léčbě bispecifickou protilátkou teklistamabem (antiCD3-BCMA) pacient progredoval s rozvojem EMD měkkých tkání hrudní stěny vpravo (obr. 2A, B). Toto ložisko bylo operačně biptováno

za účelem cytogenetického a molekulárně biologického vyšetření. Pro vysoké riziko patologické fraktury byla provedena preventivní stabilizace velkého osteolytického ložiska v levém bérce. Během operačního výkonu byla odebrána tkáň z intraoseálního osteolytického ložiska na tatáž laboratorní vyšetření. Jako záchranná terapie byla podána léčba konvenčními cytostatiky (cyklofosfamid, etoposid, dexametazon), po které měl pacient těžké komplikace – virovou pneumonii (SARS-CoV-2) komplikovanou sepsí a myokarditidou s perikardiálním výpotkem. Pacient tyto život ohro-



Obr. 3. Lokalizace nádorových buněk a nalezené genomické aberace. Schéma znázorňuje předpokládaný klonální vývoj jednotlivých ložisek myelomových buněk. Změny detekované v buňkách ze všech tří ložisek jsou uvedeny v přehledu vlevo, vpravo jsou vyznačeny změny unikátní pro konkrétní subklony. U plazmocytomu sternu je patrný vývoj v čase odrážející rezistenci na terapii. Klonální změny vedoucí k bialelickým defektům nádorových supresorů jsou vyznačeny zeleně (gen *RB1*) a červeně (gen *TP53*). Ilustrace byla vytvořena pomocí nástroje Biorender.

žující komplikace překonal, nicméně došlo k další progresi EMD hrudní stěny. Dále došlo ke vzniku nového paraskelálního měkkotkáňového ložiska vyrůstajícího z velkého osteolytického ložiska levého bérce. Situace byla pro pacienta extrémně nepříznivá, s minimální šancí na dlouhodobější přežití.

Molekulární charakteristiky plazmocytů z kostní dřeně

Tekutý vzorek intraoseálního plazmocytomu byl odebrán z návrtu tibie při preventivní stabilizaci nitrodřeňovým hřebem. Infiltrace maligními plazmocyty byla ověřena průtokovou cytometrií. Plazmocyty byly separovány pomocí deplece nežádoucích buněk během gradientové centrifugace díky tvorbě konjugátů nežádoucích buněk s erytrocyty, výsledná čistota frakce CD138⁺ buněk byla 99,5 %. Část separovaných buněk byla použita pro vyšetření rekurentních změn pomocí I-FISH. Další část buněk byla použita pro izolaci DNA a následnou analýzu pomocí genomického panelu LYNX (sekvenování nové generace) [7]. Výsledky vyšetření ukázaly, že

se jedná o mnohočetný myelom s hyperdiploidií, tedy zmnožením více než tří lichých chromozomů. V případě tohoto pacienta se jednalo o trizomii chromozomů 7, 11, 19 a 21 a tetrasomii chromozomů 9 a 15. Dále byl detekován zisk na dlouhém rameni chromozomu 1 (1q21) a delece na dlouhém rameni chromozomu 13 (13q14). Nadto jsme našli onkogenní mutaci kodonu V600E v genu *BRAF* a sestřihovou mutaci v genu *RB1* (6. intron) vedoucí k bialelickému defektu tohoto nádorového supresoru (druhá alela na dlouhém raménku chromozomu 13 byla deletovaná). Výsledky shrnuje obr. 3.

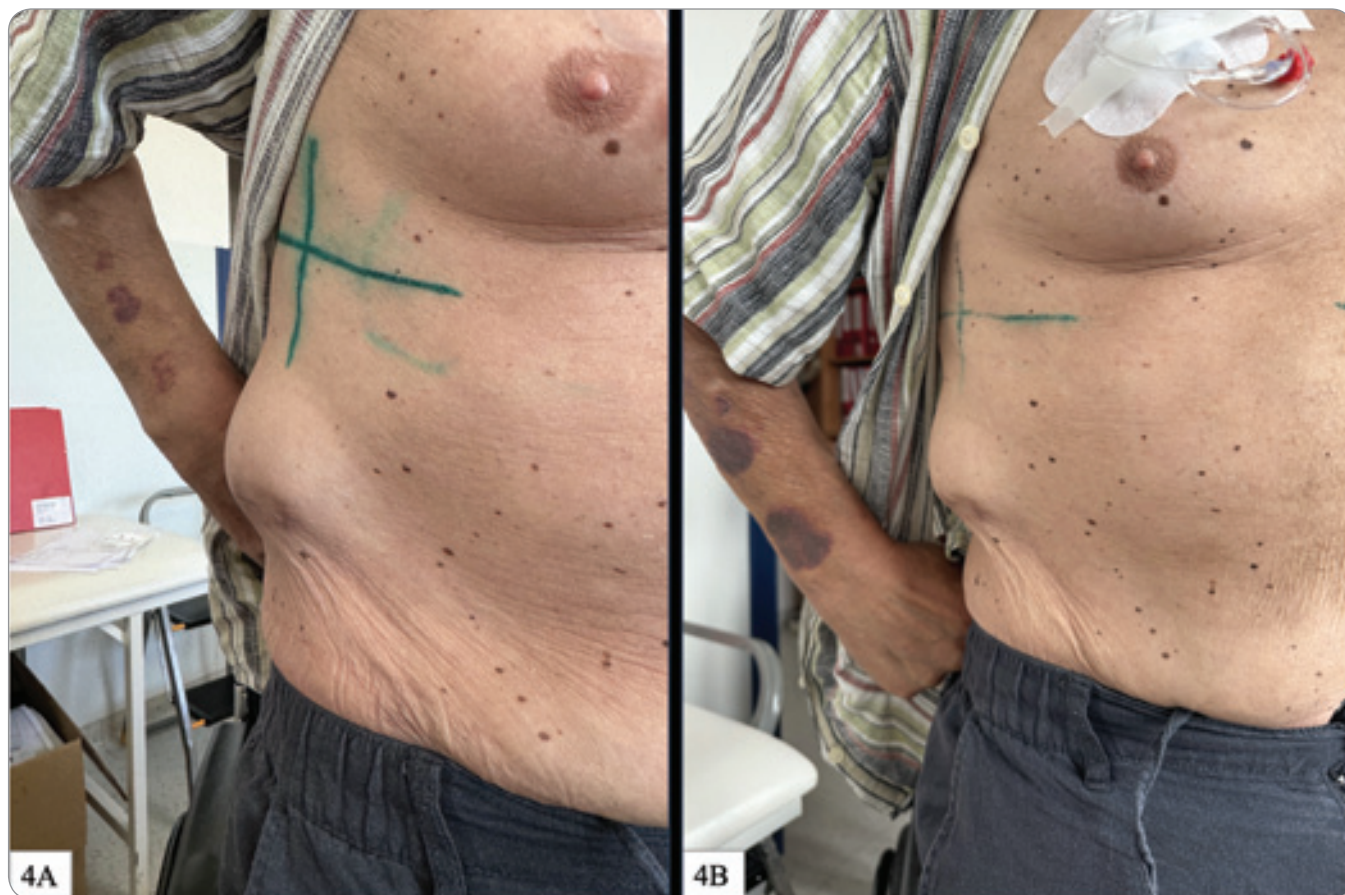
Molekulární charakteristiky plazmocytů extramedulárního plazmocytomu hrudní stěny

Jak bylo zmíněno výše, z drobné incize byl odebrán vzorek EMD hrudní stěny. Infiltrace maligními plazmocyty byla opět ověřena pomocí flowcytometrie nativní tkáně. Otisky nativní tkáně plazmocytomu byly analyzovány metodou I-FISH a DNA izolovaná z tkáně tumoru byla použita pro NGS analýzu.

V EMD plazmocytomu byla opět přítomna klonální aktivační mutace V600E genu *BRAF*. V tomto ložisku byla detekována odlišná sestřihová mutace v genu *RB1* (1. intron) se stejným efektem bialeické inaktivace nádorového supresoru. Navíc byla přítomna trizomie chromozomu 5. Výsledky opět shrnuje obr. 3.

Klinický průběh léčby enkorafenibem a binimetinibem

Na základě výsledku z molekulárního vyšetření nádorové tkáně byla urgentně zažádána zdravotní pojišťovna o úhradu off-label léčby enkorafenibem v kombinaci s binimetinibem [8]. Do 14 dní pacient zahájil ambulantně léčbu enkorafenibem. Binimetinib v době startu léčby nebyl fyzicky dostupný ve FN Brno a jeho podání se tak zpozdilo o 4 dny. Enkorafenib byl podán perorálně v dávce 450 mg 1× denně. Současně byla podávána prevence pneumocystové pneumonie a herpetických infekcí (kotrimoxazol 480 mg a acyklovir 400 mg, obojí 1× denně). Pacient v době nasazení léčby dále užíval svou chronickou analgoterapii (transdermální fentanyl, sublinguální



Obr. 4. Dynamika regrese EMD plasmocytomu hrudní stěny. Klinický obraz po 14 dnech léčby BRAF/MEK inhibitory (A); po 3 měsících léčby BRAF/MEK inhibitory (B).

fentanylové tablety on demand, pregabalin 150 mg denně a metamizol on demand).

Po 4 dnech následovala další ambulantní kontrola, kde pacient vyvinul rozsáhlou erythrodermii. Již při této kontrole byla patrná znatelná redukce velikosti plasmocytomu jak v oblasti hrudníku, tak levého bérce. Laboratorně byla přítomna akutní renální insuficience (kreatinin 357 $\mu\text{mol/l}$; urea 19.5 mmol/l ; CKD-EPI 0,24 ml/s/1,73 m^2) a elevace CRP (79 mg/l), pro kterou byl pacient přijat na standardní lůžkové oddělení naší kliniky. Po symptomatické léčbě a lokální léčbě kortikosteroidy došlo rychle ke zlepšení stavu, vymizení exantému a pacient byl po 5denní hospitalizaci propuštěn do ambulantního sledování. Během hospitalizace také pacient začal užívat binimetinib v redukované dávce 60 mg rozdělené do dvou podání za den. Důvodem redukce bylo mírné zhoršení hepatopatie při symptomatické léčbě za hospita-

lizace (paracetamol, NSAID) a trombopenie (55,8 $\text{tis}/\mu\text{l}$). Z původního záměru konkomitantní radioterapie plasmocytomu hrudníku bylo upuštěno pro patrnou léčebnou odpověď (obr. 4A) a vysoké riziko radiační pneumonitidy. V dalším průběhu léčby byla provedena pouze radioterapie ložiska levého bérce ($6 \times 4 \text{ Gy}$), která vedla k vymizení paraskelální složky plasmocytomu. Průběh léčby po propuštění byl příznivý, stav pacienta se subjektivně zlepšoval. Pro chronickou renální insuficienci a lehkou hepatopatii pacient užíval redukovanou dávku léčby (enkorafenib 300 mg denně, binimetinib 60 mg denně), při této dávce již nebyla pozorována kožní toxicita. Oční toxicita nebyla pozorována, stejně jako výraznější hematologická toxicita či infekční komplikace.

Za 3 měsíce od začátku léčby došlo k postupnému nárůstu nového paraskelálního plasmocytomu sterna (obr. 5A, B). Paradoxně se v tomto období pů-

vodní EMD ložisko hrudní stěny stále zmenšovalo (obr. 4B) a docházelo k poklesu monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. Pro absenci jiných symptomů a dobrý stav pacienta nebyla léčba BRAF/MEK inhibitory ukončena, ale pouze doplněna o malou dávku kortikosteroidů (prednison 20 mg denně).

Jedním z mechanismů rezistence na BRAF inhibitory jsou přidružené aktivační mutace v genu *NRAS*. U pacienta s tímto genetickým profilem byla popsána resenzitizace na BRAF inhibitory po přidání bortezomibu [9]. Pro velmi omezené léčebné možnosti našeho pacienta bylo z tohoto důvodu přistoupeno k další miniinvazivní biopsii plasmocytomu sterna z důvodu ověření, zda nejsou v ložisku přítomny mutace v genu *NRAS* vedoucí k rezistenci.

Tkáň paraskelálního plasmocytomu sterna byla zpracována obdobným způsobem jako předchozí EMD plasmocy-



Obr. 5. Para-skeletální plasmocytom sternu. Klinický obraz prominujícího tumoru sternu (A); obraz hrudníku z CT simulátoru (B). Stav onemocnění při progresi na léčbě BRAF/MEK inhibitory.

tom hrudníku. Poškození genu *NRAS* nebylo potvrzeno, nicméně byla identifikována bialeická inaktivace genu *TP53*. Jednalo se mutaci jedné alely a delecí druhé alely tohoto nádorového supresoru. V předchozích testovaných ložiscích nebyla delecce ani mutace *TP53* nalezena. V obou předchozích ložiscích byla detekována pouze ztráta heterozygotnosti (lost of heterozygosity – LOH) této oblasti. Výsledky opět shrnuje obr. 3.

Plasmocytom s bialeickou inaktivací genu *TP53* na terapii nereagoval a pomalu rostl bez jiných známek systémové progresi. Léčba enkorafenibem a binimetinibem s malými dávkami kortikosteroidů byla nakonec po 6 měsících ukončena. Následně byla zahájena terapie kombinací venetoklax, bortezomib, dexametazon spolu s radioterapií plasmocytomu sternu (9 × 3 Gy). Radioterapie byla i v tomto případě efektivní a došlo k rychlé regresi infiltrátu, nicméně pacient do 2 měsíců biochemicky progredoval. Následně byla podána léčba bispecifickou protilátkou talquetamab (antiCD3-GPRC5D), bohužel však

bez léčebné odpovědi. Po měsíci pacient umírá na refrakterní onemocnění.

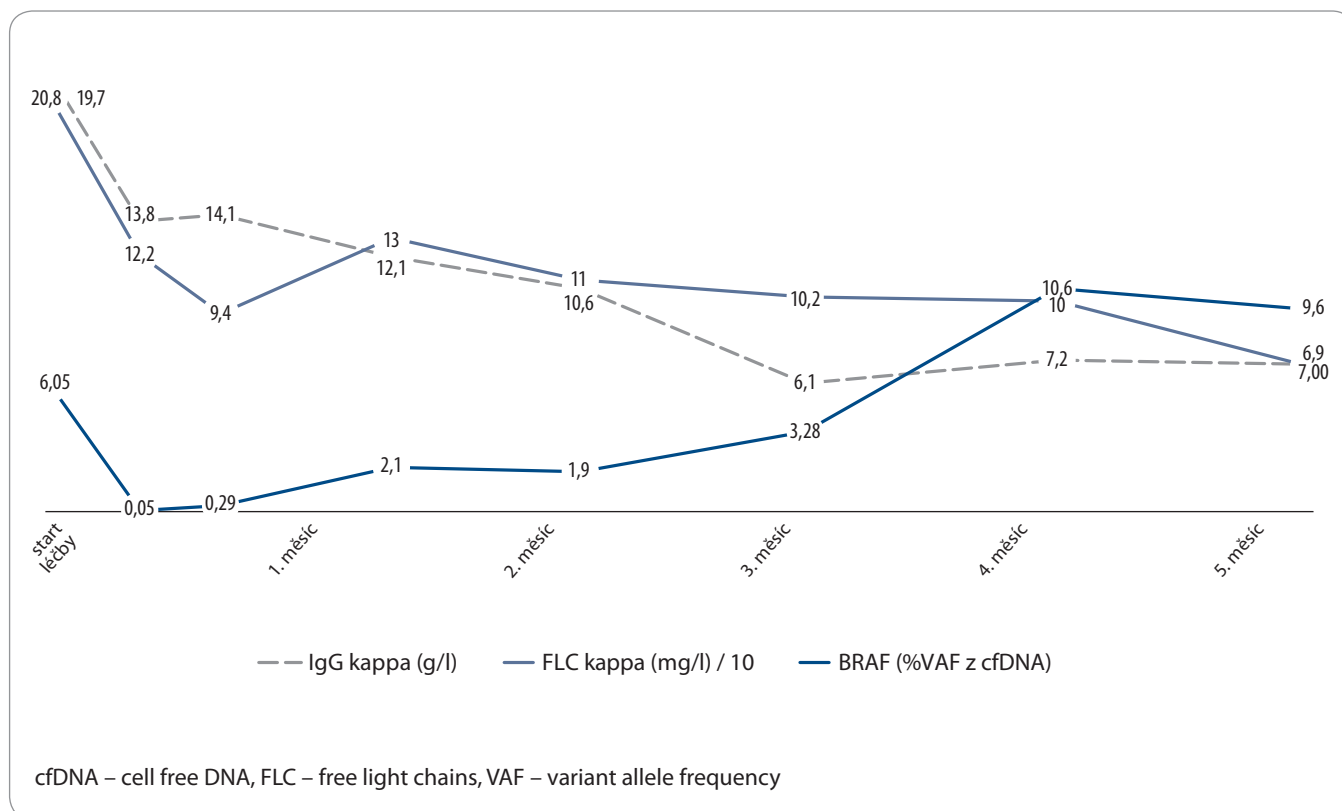
Monitorace efektu léčby

Od začátku léčby byla její efektivita standardně monitorována pomocí hladin monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. Nadto byla aktivita onemocnění experimentálně sledována pomocí vyšetření volné DNA (cell free DNA) izolované z plazmy, ve které byla pomocí digitální PCR detekována mutace *BRAF*^{V600E}, specifická pro nádorové plasmocyty pacienta. Dynamiku mutační nálože po dobu terapie inhibitory ilustruje graf 1.

Diskuze

Mutace genu *BRAF* se nachází asi u 50 % pacientů s maligním melanomem. Vyskytuje se i u jiných nádorů včetně tumorů CNS, papilokarcinomu štítné žlázy, vlasatobuněčné leukemie, Langerhansovy histiocytózy, Erdheimovy-Chesterovy choroby a kolorektálního karcinomu. U řady těchto diagnóz je prediktivním faktorem pro úspěšnost cílené terapie [10].

Diskuze nad preklinickými výsledky vedoucí k prvním pokusům o precizní terapii BRAF- či MEK-inhibitory u pacientů s MM byla vedena v začátku druhé dekády 21. století [11]. Klinická studie VE-BASKET zahrnovala pacienty s mutací genu *BRAF*^{V600E} nezávisle na histologickém typu s výjimkou maligního melanomu a papilárního karcinomu štítné žlázy. Ve studii bylo léčeno vemurafenibem celkem devět pacientů s RRMM. Celkem tři pacienti na léčbu odpověděli (PR a lepší) a dva z nich přežili bez progresi téměř 2 roky [12]. V další klinické studii s celkem 49 silně předléčenými pacienty byl MEK-inhibitor kobimetinibem podáván s venetoklaxem. Celkem 27,3 % pacientů dosáhlo partiální remise a lepší odpovědi. U pacientů nesoucích t(11;14) bylo dosaženo mnohem vyšší účinnosti (PR a lepší – 78 % (7/9) pacientů). Medián přežití bez progresi byl u kobimetinibu s venetoklaxem 12,9 měsíce [13]. Konzistentní výsledky kombinované léčby inhibitory *BRAF*^{V600E} a *MEK* popisuje klinická studie fáze II BIRMMMA. U celkem 12 silně předlé-



Graf 1. Sledování aktivity onemocnění pomocí standardních metod a cfDNA.

čených pacientů bylo dosaženo alespoň parciální remise u 83,3 % (10/12), avšak medián PFS byl jen 5,6 měsíce. Je zajímavé, že tři pacienti přežívali s touto léčbou bez progresu déle než rok [8].

Námi popisovaný pacient svým klinickým průběhem následuje průběh většiny publikovaných pacientů léčených kombinovanou léčbou *BRAF/MEK* inhibitory. Je však třeba zdůraznit, že ve všech případech (včetně toho našeho) se jednalo o silně předléčené pacienty bez jiných možností léčby [8,12,13].

Mechanismus rezistence k *BRAF/MEK* terapii nejčastěji souvisí s mutacemi genů *KRAS*, *NRAS* či *MEK* [9,14]. U pacienta s MM byla jako mechanismus rezistence popsána např. i translokace uvnitř genu *BRAF*^{V600E} spojená s výrazným nárůstem genové exprese [8]. V naší práci popisujeme jako první rezistenci na *BRAF/MEK* inhibitory spojenou s bialelickou inaktivací genu *TP53*. Růst tohoto plazmocytomu se projevil rostoucími koncentracemi volné DNA nesoucí původní mutaci *BRAF*^{V600E}, naprosto nezávisle na hladině paraproteinu či vol-

ných lehkých řetězců. Monitoring tumor specifických genových mutací pomocí volné DNA tak představuje možnost monitoringu oligo- či asekrečního onemocnění [15].

Minimálně invazivní biopsie nádorové tkáně (CT navigované core-cut biopsie, odběry tkání při osteosyntézách, miniinvazivní chirurgie) či tekuté biopsie (cirkulující nádorové buňky, volná buněčná DNA) jsou bezpečné metody poskytující unikátní vhled do nádorové biologie jednotlivých pacientů. Cenná data získaná tímto způsobem mohou výrazně zpřesnit diagnostiku, sledování onemocnění či v budoucnu vést k individualizaci terapie [15,16]. Klonální evoluce a diverzita jednotlivých aberací pozorovaná u našeho pacienta je toho příkladem. U pacienta byly identifikovány dvě rozdílné sestřihové mutace v genu *RB1* společně s del(13q14), což vedlo k bialelické inaktivaci. Bialelické inaktivace genu *RB1* jsou u mnohočetného myelomu velmi vzácné (4 %) a jsou spojeny se špatnou prognózou [17]. Stejně tak buňky kostní dřeně i plazmocy-

tomu hrudníku sdílí ztrátu heterozygotnosti oblasti 17p [18], avšak nemají mutaci v genu *TP53*. Zajímavým zjištěním je také skutečnost, že rezistentní tkáň plazmocytomu ve sternu představuje odlišnou evoluční větev – postrádá uvedené změny v genu *RB1*, avšak zachovává mutaci *BRAF*^{V600E}, kterou sdílí s primárním klonem. Tento pacient tak představuje konkrétní důkaz toho, že se nádorové subklony mohou vyvíjet nezávisle, přizpůsobovat se selektivnímu tlaku léčby a vytvářet nové genetické profily, které určují jejich rezistenci a schopnost proliferace. Standardními vyšetřeními bohužel tuto dynamiku nejsme schopni zjistit, popsat, a tím pádem ani jakkoli ovlivnit.

Léčba MM založená na molekulárním profilu pacienta si do standardního portfolia teprve hledá cestu. Stávající léčba MM zaměřená obecně na plazmatické buňky má vysokou účinnost a u velké většiny pacientů jsme schopni zklidnit několik aktivit onemocnění. Standardní portfolio léčby MM má také relativně nízkou a akceptovatelnou to-

xicitu [19,20]. Další důležitou limitací je nedostatek dat týkajících se kombinované terapie se stávajícími standardními režimy. Zatím neexistují klinické studie, které by jednoznačně prokázaly, zda inhibitory MAPK dráhy dokážou zlepšit výsledky současně používaných protokolů či alespoň překonat rezistenci na standardní léčebné modalitě. Dosavadní výsledky však naznačují, že kombinovaná léčba těmito inhibitory vykazuje vyšší účinnost než monoterapie [9,13].

Panelové NGS sekvenování bylo u mnohočetného myelomu zařazeno do doporučené prognostické stratifikace teprve nedávno [21], zatímco dříve se spoléhalo primárně na I-FISH [4]. NGS však umožňuje detekci dalších vysoce rizikových alterací, jako jsou bialelické inaktivace nádorových supresorů nebo komplexní strukturní změny jako chromotripse [7]. Jeho širší využití by mohlo otevřít cestu ke kombinovaným režimům (např. s MAPK inhibitory) či umožnit sledování pomocí cfDNA např. u pacientů s asekrečním MM či EMD. Pro rozvoj precizní medicíny v myelomu je proto rutinní implementace NGS analýz zásadní.

Závěr

Personalizovaná léčba založená na molekulárním profilu pacienta si v případě MM teprve hledá cestu do rutinní klinické praxe. Dosavadní výsledky léčby inhibitory *BRAF* a *MEK* ukazují vyšší účinnost kombinované terapie oproti monoterapii *BRAF* inhibitory, avšak medián přežití bez progresu zůstává stále omezený. Přesto tyto léky mohou přinést nádeji pro silně předléčené pacienty s MM.

Poděkování

Autoři studie by touto formou rádi poděkovali pacientovi a jeho rodině za souhlas s publikací tohoto případu. Dále všem, kteří se podíleli na péči věnované tomuto pacientovi.

Dedikace

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022; 97(8): 1086–1107. doi: 10.1002/ajh.26590.
2. Pour L, Sevcikova S, Greslikova H et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica* 2014; 99(2): 360–364. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
3. Moreau P, Mateos MV, Goldschmidt H et al. Outcomes of patients with extramedullary disease in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma from the Pooled LocoMMotion and MoMMent studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25(9): 646–655.e1. doi: 10.1016/j.clml.2025.03.014.
4. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: a European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3406–3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614.
5. Li S, Fu J, Yang J et al. Targeting the GCK pathway: a novel and selective therapeutic strategy against RAS-mutated multiple myeloma. *Blood* 2021; 137(13): 1754–1764. doi: 10.1182/blood.2020006334.
6. Lavacchi D, Roviello G, D'Angelo A. Tumor-agnostic treatment for cancer: when how is better than where. *Clin Drug Investig* 2020; 40(6): 519–527. doi: 10.1007/s40261-020-00915-5.
7. Navrkalova V, Plevova K, Hynst J et al. Lymphoid NeXt-Generation Sequencing (LYNX) panel: a comprehensive capture-based sequencing tool for the analysis of prognostic and predictive markers in lymphoid malignancies. *J Mol Diagn* 2021; 23(8): 959–974. doi: 10.1016/j.jmoldx.2021.05.007.
8. Giesen N, Chatterjee M, Scheid C et al. A phase 2 clinical trial of combined BRAF/MEK inhibition for BRAFV600E-mutated multiple myeloma. *Blood* 2023; 141(14): 1685–1690. doi: 10.1182/blood.2022017789.
9. Raab MS, Lehnert N, Xu J et al. Spatially divergent clonal evolution in multiple myeloma: overcoming resistance to BRAF inhibition. *Blood* 2016; 127(17): 2155–2157. doi: 10.1182/blood-2015-12-686782.

10. Gouda MA, Subbiah V. Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open* 2023; 8(2): 100788. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100788.
11. Annunziata CM, Hernandez L, Davis RE et al. A mechanistic rationale for MEK inhibitor therapy in myeloma based on blockade of MAF oncogene expression. *Blood* 2011; 117(8): 2396–2404. doi: 10.1182/blood-2010-04-278788.
12. Raje N, Chau I, Hyman DM et al. Vemurafenib in patients with relapsed refractory multiple myeloma harboring BRAFV600 mutations: a cohort of the histology-independent VE-BASKET study. *JCO Precis Oncol* 2018; 2: PO.18.00070. doi: 10.1200/PO.18.00070.
13. Schjesvold F, Paiva B, Ribrag V et al. Cobimetinib alone and plus venetoclax with/without atezolizumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2023; 23(1): e59–e70. doi: 10.1016/j.clml.2022.10.006.
14. Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: a multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015; 51(18): 2792–2799. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.022.
15. Mack EKM, Hartmann S, Ross P et al. Monitoring multiple myeloma in the peripheral blood based on cell-free DNA and circulating plasma cells. *Ann Hematol* 2022; 101(4): 811–824. doi: 10.1007/s00277-022-04771-5.
16. Rasche L, Schinke C, Maura F et al. The spatio-temporal evolution of multiple myeloma from baseline to relapse-refractory states. *Nat Commun* 2022; 13(1): 4517. doi: 10.1038/s41467-022-32145-y.
17. Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B et al. Genomic classification and individualized prognosis in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2024; 42(11): 1229–1240. doi: 10.1200/JCO.23.01277.
18. Pawlyn C, Loehr A, Ashby C et al. Loss of heterozygosity as a marker of homologous repair deficiency in multiple myeloma: a role for PARP inhibition? *Leukemia* 2018; 32(7): 1561–1566. doi: 10.1038/s41375-018-0017-0.
19. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2024; 391(17): 1597–1609. doi: 10.1056/NEJMoa2400712.
20. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6): 495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
21. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group consensus recommendations on the definition of high-risk multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2025; 43(24): 2739–2751. doi: 10.1200/JCO-24-01893.

Stereotaktická radioterapie (SIMT FSRT) mozkových metastáz u pacienta s ALK pozitivním adenokarcinomem plic

Stereotactic radiotherapy (SIMT FSRT) of brain metastases in a patient with ALK-positive lung adenocarcinoma

Hnidáková L.¹, Pospíšil P.¹, Garčic J.¹, Grell P.², Belanová R.³, Hynková L.¹, Maistryštinová J.¹, Bílek O.², Turčáni P.⁴, Burkoň P.¹, Slávik M.¹, Šlampa P.¹, Kazda T.^{1,5}

¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

³ Oddělení radiologie, MOÚ Brno

⁴ Centrum pneumologie a intervenční bronchologie, MOÚ Brno

⁵ RECAMO, MOÚ Brno

Přístup k radioterapii mozkových metastáz se za poslední dekádu výrazně změnil. Na základě výsledků mnoha prospektivních randomizovaných klinických studií dochází k odklonu od celomozkové radioterapie (whole brain radiotherapy – WBRT), především v souvislosti se snahou o zachování co nejlepší kvality života a snížení rizika iatrogenní alterace kognitivních funkcí. V ozařování mozkových metastáz (především u pacientů s menším počtem lezí) nyní dominuje cílená radioterapie (jednorázová radiochirurgie SRS nebo frakcionovaná stereotaktická radioterapie – FSRT), neboť WBRT s sebou přináší široké spektrum nežádoucích účinků. Nicméně na ASCO 2025 byly prezentovány výsledky prospektivní studie fáze III porovnávající cílenou stereotaktickou radioterapii s hipokampus šetřící WBRT u pacientů s 5–20 mozkovými metastázami a byla prokázána superiorita stereotaktické radioterapie i u takového vyššího počtu metastáz, prezentace výsledků studie formou odborného článku je v očekávání. Techniky cílené stereotaktické radioterapie jsou standardem také v pooperační adjuvantní radioterapii po metastazektomii, výhledově i v neoadjuvanci [1–3].

Snaha o maximální šetření mozkové tkáně je pak ještě více akcentována u pacientů s targetabilními mutacemi, jejichž systémová léčba má dobrý průnik do centrální nervové soustavy (CNS). Při zavedené léčbě s dobrým průnikem do CNS lze pak k cílenému ozaření indikovat pouze progredující léze.

V tomto sdělení prezentujeme případ 61letého pacienta s adenokarcinomem levého dolního plicního laloku (dg. 4/2016), po iniciálním operačním řešení v rozsahu pneumonektomie a mediastinální lymfadenektomie klasifikován jako pT2a pN2(6/9) cM0, následně podána adjuvantní chemoterapie CBDCA a vinorelbin. Byla detekována přestavba genu ALK metodou fluorescenční *in situ* hybridizace i zvýšená exprese proteinu metodou imunohistochemie. Od 7/2017 byl pacient pro diseminaci ve skeletu a plicích léčen ceritinibem s dobrým efektem, kdy byla dle CT a PET popsána regrese onemocnění ve všech lokalitách. Na začátku roku 2021, po epizodě epiparoxysmu, byla u pacienta zjištěna progresse onemocnění – nově byly popsány vícečetné metastázy CNS, které byly lokalizovány supratentoriálně i infratentoriálně (obr. 1A). Od 1/2021 byla zahájena léčba 2. linie alektinibem, po přešetření

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

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

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

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



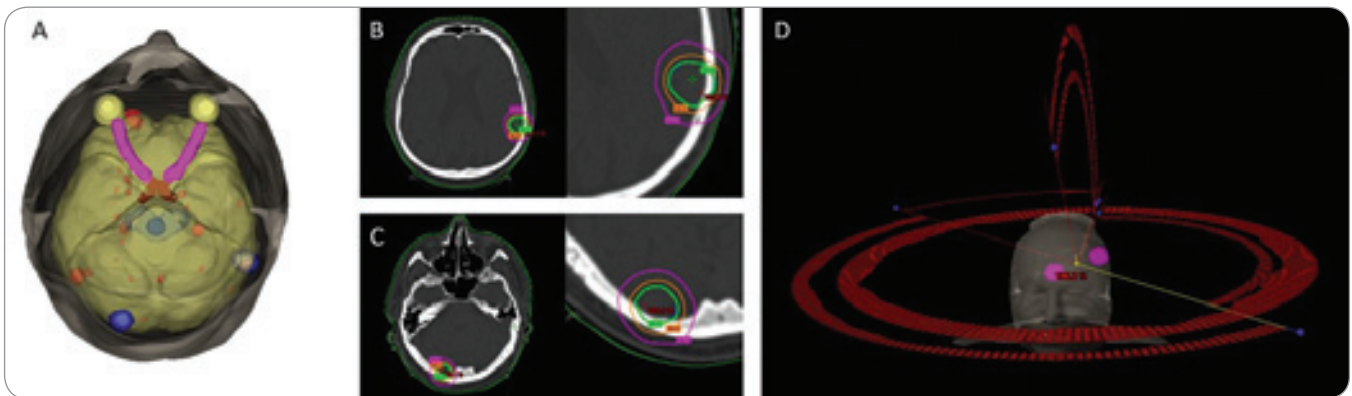
MUDr. Lucie Hnidáková
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: lucie.hnidakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 6. 2025

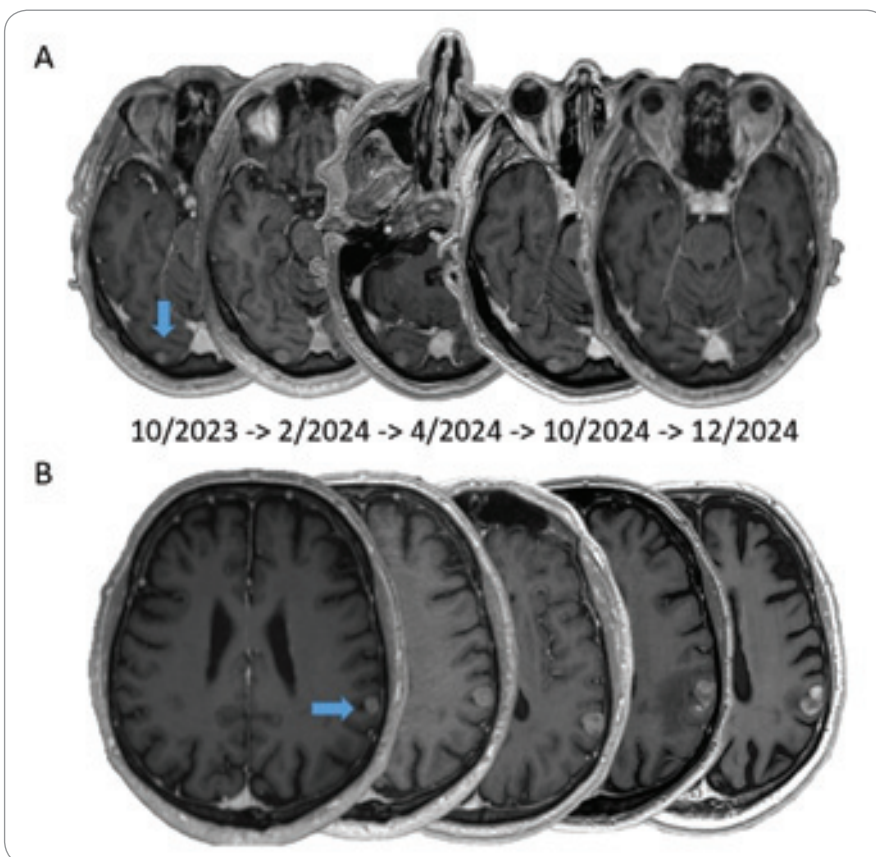
Přijato/Accepted: 10. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025398

3 měsíce od nasazení nového preparátu byl popsán efekt parciální regrese, který v rámci CNS trval až do 2/2024, kdy dochází k mírné progresi dvou větších ložisek (parietálně vlevo a okcipitálně vpravo – obr. 2). CT trupu 2/2024 bylo nadále bez metastatického postižení.



Obr. 1. A) Vstupní rozsah metastatického postižení mozkovny – červeně, ozařované léze – modře, dále zaznačeno chiasma, optické nervy, oční bulvy, mozkový kmen a mozek; B, C) ukázka ozařovacího plánu, dávka 3×9 Gy, detail izodóz parietálně vlevo a okcipitálně vpravo, nonkoplanární volumetric modulated arc therapy; D) nonkoplanární kyvy.



Obr. 2. MR mozku (T1 vážené zobrazení po aplikaci kontrastní látky). Mozkové metastázy: A) vpravo okcipitálně; B) vlevo parietálně; zleva MR 10/2023, 2/2024 (progrese), 4/2024 plánovací MR, 10/2024, 12/2024.

Za této situace byla indikována cílená radioterapie na oblast dvou progredujících mozkových lézí (plánovací cílové objemy o velikosti $2,97 \text{ cm}^3$ a $3,95 \text{ cm}^3$), celkem bylo v 5/2024 aplikováno 3×9 Gy (medián dávky) technikou volumetric modulated arc therapy (VMAT)

(obr. 1) na urychlovači TrueBeam STx s HD kolimátorem.

Pro ozáření byla zvolena technika single isocenter multitarget fractionated stereotactic radiotherapy (SIMT FSRT) [4]. Tato technika umožňuje souběžné ozáření vícečetných lézí, umož-

ňuje tak navíc zkrácení celkové doby ozáření (u tohoto pacienta šlo o 3 min čistého ozařovacího času na frakci). Při cílené radioterapii mozkových metastáz dochází k minimálnímu ozáření hipokampů, a tím k minimalizaci negativního dopadu na kognitivní funkce pacienta [5] (mean dose hipokampu vlevo 2,3 Gy, hipokampu vpravo 1,4 Gy). Objem celého mozku, který byl ozářen 20 Gy (V 20 Gy), byl $14,4 \text{ cm}^3$, objem minus plánovací cílový objem (mozek minus plánovací cílový objem) pak byl 7 cm^3 [6]. Pacient byl nadále ve výborném klinickém stavu (PS 0) a pokračoval v systémové léčbě alektinibem. Na kontrolní MR mozku 9/2024 nález hodnocen jako stacionární, bez nových ložisek, 10/2024 u pacienta proběhl generalizovaný epiparoxysmus a byla popsána progrese ložiska parietálně vlevo o 3 mm (ze 17 na 20 mm), s perifokálním edémem s podezřením na poradiační zánětlivé nekrotické změny. Na časné kontrolní MR v 12/2024 (7 měsíců po radioterapii) byla popsána mírná progrese největšího metastatického ložiska vlevo parietálně, ostatní metastázy v regresí, vč. léze vpravo okcipitálně, bez nových ložisek (obr. 2). Paralelně proběhla od 11/2024 změna systémové léčby na lorlatinib. Pacient zemřel dne 15. 2. 2025 (8 let a 10 měsíců po diagnóze; 4 roky a 1 měsíc po diagnóze mnohočetných mozkových metastáz; 9 měsíců po cílené radioterapii). Jinými slovy, pacient prožil 4 roky a 1 měsíc bez nežádoucích účinků spojených s event. WBRT, která by byla prove-

dena po stanovení mozkových metastáz v lednu 2021.

Standardem sledování u pacientů po cílené stereotaktické radioterapii mozkových metastáz jsou pravidelné kontrolní MR mozku v intervalu 2–3 měsíců [3] nebo dle klinického stavu pacienta. V rámci hodnocení léčebné odpovědi je pak nutné rozlišovat lokální kontrolu (v ozařovaném místě) a tzv. distal brain control, event. výskyt/progresi mozkových metastáz mimo ozařovanou oblast. Při kombinaci cílené terapie/imunoterapie a vysokodávkové stereotaktické radioterapie je nutné také počítat s možností výskytu tzv. pseudoprogrese. Jde o změny patrné na MR, které napodobují obraz lokální progrese po léčbě metastázy. Jedná se o výskyt nového postkontrastního sy-
cení, které ale ve skutečnosti neodpo-

vídá progresi nádoru, změny vznikají nej-
spíš v důsledku poškození endotelu cév.
Tyto změny mohou být provázeny zhor-
šením klinického stavu pacienta, bývají
často reverzibilní a při kontrolních vy-
šetřeních mohou ustupovat. Pro validní
hodnocení poradiačních MR lze pak do
budoucna očekávat také využívání růz-
ných nastavbových metod MR zobrazo-
vání, vč. využívání nových softwarů pro
postprocessing surových dat a umělé
inteligence/radiomiky.

Dedikace

Tato práce byla podpořena MZ ČR - RVO (MOU 00209805)
a AZV grantovým projektem NW25-03-00278 a NU22-03-
00159.

Literatura

1. Gondi V, Bauman G, Bradfield L et al. Radiation ther-
apy for brain metastases: an ASTRO clinical practice

guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022; 12(4): 265–82. doi:
10.1016/j.pro.2022.02.003.

2. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H et al.
Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-AS-
TRO guideline. *J Clin Oncol* 2022; 40(5): 492–516. doi:
10.1200/JCO.21.02314.

3. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M et al. EANO–ESMO
clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and
follow-up of patients with brain metastasis from solid
tumours. *Ann Oncol* 2021; 32(11): 1332–1347. doi:
10.1016/j.annonc.2021.07.016.

4. Palmer JD, Sebastian NT, Chu J et al. Single-isocenter
multitarget stereotactic radiosurgery is safe and effec-
tive in the treatment of multiple brain metastases. *Adv
Radiat Oncol* 2020; 5(1): 70–76. doi: 10.1016/j.jadro.2019.
08.013.

5. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P et al. Why and how to
spare the hippocampus during brain radiotherapy:
the developing role of hippocampal avoidance in cra-
nial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9(1): 139. doi:
10.1186/1748-717X-9-139.

6. Milano MT, Grimm J, Niemierka A et al. Single- and
multifraction stereotactic radiosurgery dose/vol-
ume tolerances of the brain. In *J Radiat Oncol Biol
Phys* 2021; 110(1): 68–86. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.
08.013.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 16. 9. 2025 v MOÚ naleznete na www.linkos.cz.

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Real-world data from a molecular tumor board-assisted cancer care from a single center in the Czech Republic: is precision oncology an accessible option, or a privilege for a minority of patients?

Eid M, Bednaříková M..., Slabý O.

Cancer Med 2025; 14(15): e71119. doi: 10.1002/cam4.71119.



Molekulárně-onkologické indikační komise (molecular tumor boards – MTB) podporují užití a rozvoj personalizovaných léčebných strategií u pacientů s různými typy zhoubných nádorů na základě komplexního genomického sekvenování (comprehensive genomic profiling – CGP) nádorové tkáně. Navzdory bezprecedentním výsledkům prokázaným v řadě klinických studií zůstává dostupnost molekulárně cílené léčby v běžné klinické praxi po celém světě významnou výzvou.

Ve své studii – první svého druhu z reálné klinické praxe v ČR – autoři analyzují kohortu 553 onkologických pacientů s omezenými terapeutickými možnostmi, kteří ve Fakultní nemocnici Brno v období od února 2021 do dubna 2025 podstoupili CGP nádorové tkáně a následně byli prezentováni na MTB. Medián věku pacientů činil 61,1 roku a 62,2 % tvořily ženy. Nejčastěji testovanými diagnózami byly kolorektální karcinom (n = 88; 15,9 %), cholangiokarcinom (n = 66; 11,9 %) a karcinom pankreatu (n = 65; 11,8 %). Před vyšetřením CGP pacienti již absolvovali v mediánu dvě předchozí linie standardní systémové léčby.

MTB doporučil cílenou léčbu u 326 (59,0 %) z 553 vyšetřených pacientů, a to na základě 545 identifikovaných unikátních molekulárních alterací. K nejčastěji doporučeným skupinám léků patřily imunoterapie (162/545; 29,7 %), inhibitory tyrozinikáz (140/545; 25,7 %) a inhibitory poly(ADP-ribózo)polymerázy (63/545; 11,6 %). Pro 115 pacientů byla podána žádost o úhradu doporučené léčby z veřejného zdravotního pojištění, schváleno jich bylo 87 (75,7 %). Spolu s využitím dalších forem úhrady zahájilo molekulárně cílenou léčbu celkem 96 z 553 pacientů (17,4 %).

Účinnost cílené terapie doporučené MTB byla hodnocena s využitím přístupu „N-of-1“, kdy je pacient sám sobě zároveň i kontrolou, a to na základě porovnání doby přežití bez progresu (progression free survival – PFS) onemocnění dosažené při léčbě vedené podle MTB (PFS2) s dobou bez progresu zaznamenanou během poslední standardní terapie (PFS1). U 29 (41,4 %) ze 70 hodnotitelných léčených pacientů byl zaznamenán poměr $PFS2/PFS1 \geq 1,3$, přičemž tato prahová hodnota je považována za klinický benefit.

Výsledky prokazují diagnostický přínos CGP srovnatelný s dříve publikovanými studiemi, dobrou dostupnost doporučených léků v ČR a klinický benefit MTB u hodnotitelných pacientů.

Tropomyosin isoforms encoded by TPM2 control the actin-bundling activity of fascin-1

Siatkowska M..., Beneš P, Moraczewska J.

Biol Res 2025; 58(1): 60. doi: 10.1186/s40659-025-00640-3.



U mnoha typů nádorů je narušena exprese proteinů vázajících aktin, mimo jiné fascin-1 a různých izoform tropomyozinu. Fascin-1 je protein zodpovědný za tvorbu svazků aktinových filament, které podporují motilitu nádorových buněk, zatímco tropomyozin působí často jako supresor nádorového růstu a metastazování. Mechanismy, jimiž jednotlivé izoformy tropomyozinů regulují interakci mezi fascinem-1 a aktinem, však dosud nejsou dostatečně objasněny. Cílem studie bylo analyzovat vzájemné působení fascin-1 a izoform tropomyozinu 2 (Tpm2) při jejich interakcích s aktinem a při formování aktinových svazků.

Rekombinantní fascin-1 a cytoskeletální izoformy Tpm2 (Tpm2.1, Tpm2.3 a Tpm2.4) byly exprimovány v buňkách BL21-DE3 a purifikovány. K posouzení afinity fascin-1 a izoform Tpm2 k aktinu byla použita vysokorychlostní centrifugace. Tvorba svazků aktinových filament byla analyzována centrifugací a fluorescenční mikroskopií. Pro studium přímých interakcí fascin-1 s izoformami Tpm2 byl využit afinitní pull-down test. Lokalizace fascin-1 v metastatické buněčné linii SAOS-2 LM5 s nadměrnou expresí izoform Tpm2 byla hodnocena pomocí konfokální mikroskopie.

Mezi třemi rekombinantními acetylovanými izoformami Tpm2 vykazovala nejvyšší afinitu k F-aktinu izoforma Tpm2.4. Všechny izoformy Tpm2 významně inhibovaly tvorbu aktinových svazků zprostředkovanou fascinem-1 při jeho nízkých koncentracích; obnova tvorby svazků nastala pouze při jeho výrazně vyšších hladinách. Vzniklé aktinové svazky obsahovaly jak Tpm2, tak fascin-1, avšak počet filament v jednom svazku byl v přítomnosti kterékoli izoformy Tpm2 redukován. Přítomnost izoform Tpm2 snižovala afinitu fascin-1 k aktinu a zvýšená saturace aktinových filament tropomyozinem částečně vytěsňovala fascin-1. Naopak vazba fascin-1 neovlivnila afinitu izoform Tpm2 k aktinu. Pull-down testy prokázaly přímou interakci fascin-1 s izoformami Tpm2, přičemž nejvyšší afinitu měla Tpm2.4. Inhibiční účinek Tpm2 na interakce fascin-1 s aktinem byl dále potvrzen buněčnými

experimenty – nadměrná exprese cytoplazmatických izoform Tpm2.1, Tpm2.3 nebo Tpm2.4 v buňkách SAOS-2 LM5 vedla k redukci kolokalizace fascininu s aktinem.

Cytoplazmatické izoformy Tpm2 tedy regulují schopnost fascininu-1 indukovat tvorbu aktinových svazků. Uvedený mechanismus by mohl být využit k supresi metastatického fenotypu nádorových buněk.

In-frame germline TP53 variant impairs p53 oligomerization and predisposes to cancer

Vaníková L, Macháčková E..., Macůrek L.

Sci Rep 2025; 15(1): 30459. doi: 10.1038/s41598-025-14684-8.



Zárodečné „loss-of-function“ varianty v genu TP53 způsobují Liův–Fraumeniho syndrom (LFS), který je charakterizován časným vznikem různých typů zhoubných nádorů, včetně sarkomů, adrenokortikálního karcinomu a karcinomu prsu. Nejčastěji se jedná o mutace v doméně DNA vázající protein p53, avšak k LFS rovněž vedou alterace v oligomerizační doméně, a to s variabilní penetrancí.

Ve své práci autoři popisují identifikaci nové zárodečné rámcové (in-frame) deleční varianty TP53 c.1015_1023del (p.E339_F341del) v rodině s časným výskytem karcinomu prsu a dalších malignit. Funkční testování ukázalo, že krátká delece v oligomerizační doméně u varianty p.E339_F341del závažně narušuje transkripční aktivitu p53 v lidských buňkách i v modelu na kvasinkách. Ztráta transkripční aktivity byla v souladu s pozorovaným defektem tvorby tetramerů p53. Funkční defekt potvrdilo i zjištění, že buňky exprimující variantu p.E339_F341del byly necitlivé k inhibici MDM2 pomocí nutlinu-3.

Autoři uzavírají svou práci tím, že zárodečná in-frame varianta TP53 c.1015_1023del kóduje transkripčně neaktivní protein a podmiňuje vznik LFS s vysoce penetrantním nádorovým fenotypem.

ZENTIVA

**TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY**

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

ZENTIVA

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ¹**

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

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

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

trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hyponatremie, hypokalcémie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxikace, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glossitida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárné-plantární erytrodysestzie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepřijemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. Vzácně*: Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestazie, hyperestazie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zácpa z úst, buklální polyb, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, nefekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidu založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku
** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

SERVIER
moved by you

Od první volby k vyšším liniím: jak optimálně vystavět sekvenční léčbu mCRC

Na současné principy a perspektivy sekvenční terapie metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) se v rámci odborného programu 49. ročníku Brněnských onkologických dnů zaměřilo vzdělávací sympozium podpořené společností Servier. Diskutovány byly klíčové prognostické a prediktivní biomarkery, strategie „continuum of care“, která umožňuje využít všechny dostupné léčebné možnosti, aby pacienti mohli žít déle a s co nejlepším kvalitou života, ale i nová klinická data, která potvrzují přínos kombinace trifluridin/tipiracil + bevacizumab v pozdějších liniích.

Podle recentních údajů jsou ročně diagnostikovány přibližně dva miliony nových případů CRC a téměř milion pacientů umírá (Ferlay et al., GLOBOCAN 2022). V ČR se u mužů i žen jedná o druhý nejčastější zhoubný nádor a o druhou nejčastější příčinu úmrtí v důsledku malignity, nicméně v posledních letech incidence mírně klesá a mortalita stagnuje (www.svod.cz). „V horizontu dvaceti let však na celosvětové úrovni očekáváme výrazný nárůst jak incidence, tak mortality“, naznačil úvodem MUDr. Radim Němeček, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ a LF MU, s tím, že asi u čtvrtiny pacientů je metastatické onemocnění přítomno již při diagnóze a u dalších 25–40 % se vyvine následně.

Poznej svého nepřítele!

„Pokud bychom měli léčbu mCRC přirovnat k bitvě, pak už od starověku platilo, že je velmi důležité znát svého nepřítele. V našem případě to znamená znát rozsah nádorového onemocnění, dynamiku růstu, přítomnost symptomů, histologický typ, grading, nádorové a molekulární biomarkery a také lokalizaci primárního tumoru,“ poznamenal MUDr. Němeček. Stejně tak je ale nutné znát pacienta – jeho celkový stav, komorbiditu, očekávání a preference a další související faktory.

„Naprostou stěžejní roli v léčbě mCRC hrají molekulární biomarkery, které přinášejí zásadní informace o tom, koho máme před sebou. U všech pacientů bychom měli vyšetřovat mutační status RAS a BRAF, přítomnost mikrosatelitní nestability, HER2 amplifikaci a také deficit enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy, tedy varianty genu DPYD,“ zdůraznil MUDr. Němeček. V této souvislosti při-

pomněl publikaci Taieba et al. (Drugs 2019) o tom, že asi 50 % jedinců s mCRC má mutaci onkogenu RAS (KRAS, NRAS), která je spojena s horší prognózou a rezistencí k anti-EGFR terapii. U 2–4 % se pak nachází specificky mutace KRAS^{G12C}, pro kterou je k dispozici cílená léčba. Dalším důležitým markerem je BRAF, především mutace V600E, jež je identifikována asi u 10 % pacientů. Má jednoznačně nepříznivý prognostický význam spojený s výrazně kratším celkovým přežitím (OS) a rychlou deteriorací stavu po progresi na první linii. Ani u těchto pacientů nefunguje anti-EGFR terapie – ať podávána samostatně, nebo v kombinaci s chemoterapií –, efektivní jsou naopak inhibitory BRAF v kombinaci právě s anti-EGFR. Zhruba 5 % pacientů s mCRC má nádor s mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H), kdy vzniká více mutací. Tito nemocní prakticky nereagují na standardní chemoterapii, ale naopak velmi dobře odpovídají na imunoterapii checkpoint inhibitory. Zhruba stejný je pak podíl tumorů s amplifikací či mutací HER2, která je rovněž nepříznivým prognostickým faktorem, přičemž pacienti neprofitují z anti-EGFR terapie, ale mohou reagovat na anti-HER2 léčbu ideálně v kombinaci s konjugáty protilátka-léčivo. A nelze opomenout ani cca 5 % pacientů s mCRC, kteří mají deficit enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy, jenž vede k těžké toxicitě při podání 5-fluorouracilu (5-FU). „Testování tohoto deficitu je dnes povinné a musíme ho provést před zahájením terapie,“ zdůraznil MUDr. Němeček.

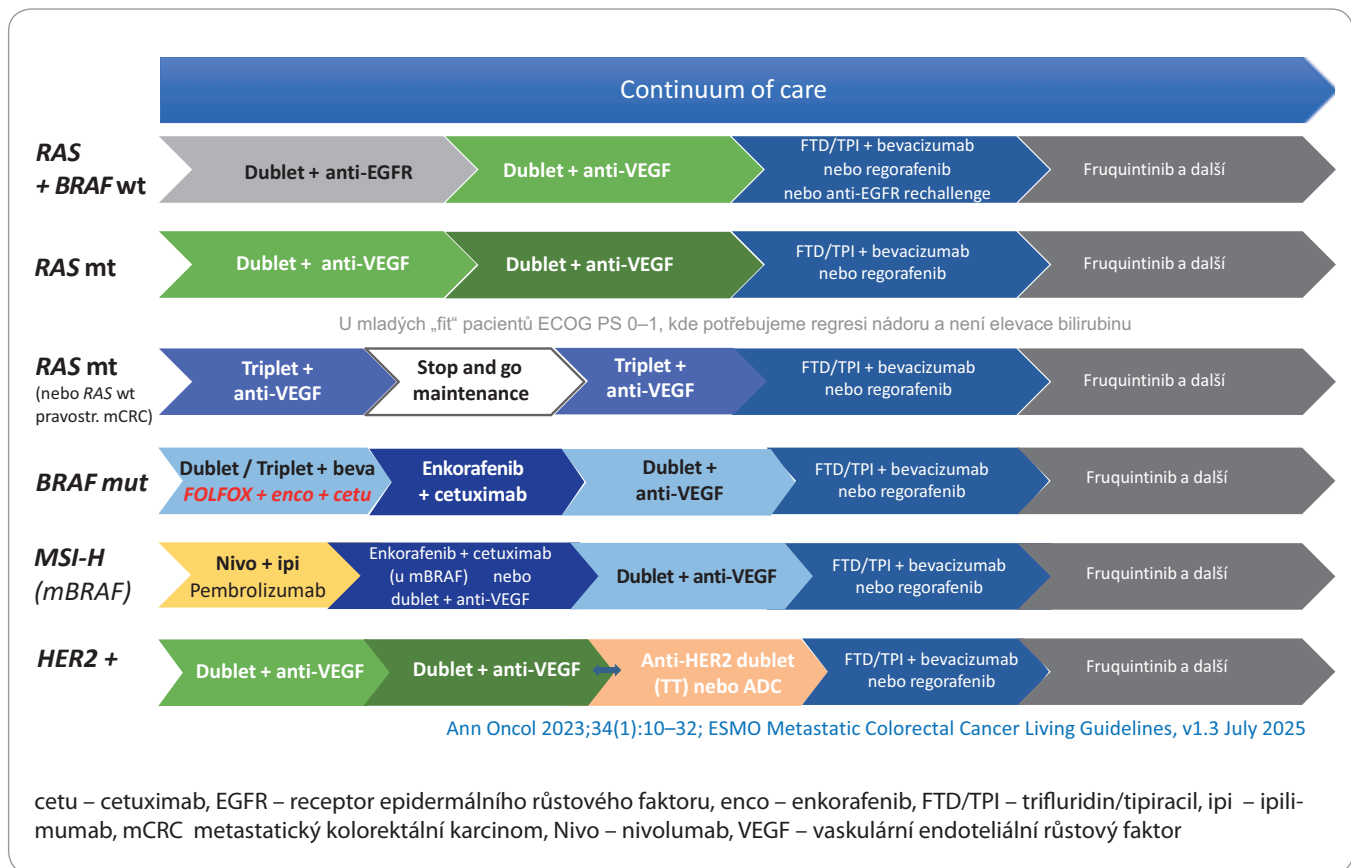
Dalším faktorem, který ovlivňuje prognózu i volbu léčebné strategie, je lokalizace primárního tumoru. Zhruba třetina jedinců s mCRC má nádory pra-

vostranné a dvě třetiny levostranné. „Pravostranné nádory mají odlišnou kancerogenezi, cévní zásobení i mikrobiom, častěji nesou mutace KRAS, BRAF či MSI-H, častěji metastazují do peritonea a jejich prognóza je horší. Jsou zároveň negativně prediktivní pro podávání anti-EGFR terapie,“ vysvětlil MUDr. Němeček. Naopak levostranné nádory mají příznivější prognózu, v případě RAS/BRAF wild-type je vysoce účinná anti-EGFR léčba v kombinaci s dubletem chemoterapie.

Klíčové je znát také celkový stav pacienta, jeho věk a komorbiditu, tedy zda je „fit“, nebo „unfit“ pro intenzivní léčbu. Jedinci, kteří nejsou schopni absolvovat kombinovanou chemoterapii, by měli dostat monoterapii, případně s přidáním bevacizumabu, nebo nejlepší podpůrnou léčbu. „Naopak u těch, kteří jsou fit, se rozhodujeme podle rozsahu nádorového onemocnění. Pacienti s iniciálně, nebo potenciálně resekabilním nádorem jsou léčeni podle pravidel pro oligometastatické onemocnění. Jejich léčba se diskutuje v rámci multidisciplinárního týmu,“ připomněl MUDr. Němeček a dodal, že v případě iniciálně neresekabilního mCRC jsou stanovovány molekulární markery a na základě výsledků je zahájena systémová terapie. V současnosti je přitom k dispozici poměrně široké léčebné armamentarium.

Princip „continuum of care“ jako základ terapie mCRC

Podle aktuálních guidelines ESMO 2025 je základem terapie mCRC princip „continuum of care“, který spočívá v postupném využívání všech dostupných účinných léčiv. Cílem optimální sekvenční léčby je nabídnout pacientovi nejen maximální terapeutický benefit v podobě



Obr. 1. Možné léčebné sekvence – continuum of care.

prodloužení OS či přežití bez progresu (PFS), ale také zachování co nejlepší kvality života. Pokud se týká první linie léčby neresekabilního mCRC (obr. 1), evropská doporučení uvádějí, že u nádorů:

- s RAS a BRAF wild-type je modalitou volby dublet chemoterapie + anti-EGFR terapie (u pravostranných nádorů, pokud není cílem regrese, je preferován dublet chemoterapie nebo triplet chemoterapie ± bevacizumab);
- s mutací RAS je modalitou volby dublet/triplet chemoterapie ± bevacizumab;
- s mutací BRAF je modalitou volby dublet chemoterapie ± bevacizumab (u pravostranných nádorů ev. triplet chemoterapie ± bevacizumab)
- s MSI-H je modalitou volby pembrolizumab, nebo nivolumab + ipilimumab,
- s mutací či amplifikací HER2 je modalitou volby dublet chemoterapie ± bevacizumab.

Terapie po progresi a v dalších liniích vychází z předlécenosti pacienta (obr. 1). Do konceptu sekvenční léčby se ve třetí,

resp. čtvrté linii mCRC pevně zařadila kombinace perorálně podávaného trifluridinu/tipiracilu (FTD/TPI) s bevacizumabem. Tato terapie je dobře tolerována, vede k lepší kontrole onemocnění a prodlužuje přežití, čímž významně rozšířila léčebné možnosti v pozdějších liniích.

Sekvenční léčba mCRC v roce 2025 tedy stojí na detailním poznání biologických charakteristik nádoru i pacienta a na promyšleném využívání všech dostupných terapeutických modalit. „Je potřeba stále opakovat, že čím dříve molekulární biomarkery vyšetříme, tím lépe. Jen tak můžeme včas získat zásadní prognostické a prediktivní informace,“ uzavřel MUDr. Němeček.

Za hranicí druhé linie

Tomu, jaké jsou možnosti léčby mCRC po progresi na druhou linii, se v dalším vystoupení podrobněji věnoval prof. Gerald Prager, PhD., z Medizinische Universität Wien, Rakousko. Připomněl, že data ze studie FIRE-3 (Modest *et al.*, JCO 2015) už před lety ukázala, že zhruba 45 % pa-

cientů s mCRC se dostane k léčbě ve třetí linii. „I mimo rámec klinických studií dnes pozorujeme, že zhruba polovina nemocných, někdy i více, je v dostatečně dobrém stavu, aby pozdější linii léčby podstoupila. Proto musíme od samého začátku myslet na sekvenci terapie – už volba první linie určuje, co můžeme nabídnout v liniích dalších,“ konstatoval s tím, že v první linii je hlavním cílem dosažení hluboké odpovědi a dlouhého období bez nádorové zátěže. V případě metastatického stádia a druhé nebo třetí linie se pak priority posouvají směrem k prodloužení doby přežití a udržení kvality života.

„Ať už se podíváme na kterýkoli molekulární subtyp mCRC, ve třetí linii máme dnes jednu jasnou volbu – a tou je kombinace FTD/TPI + bevacizumab,“ zdůraznil prof. Prager a zmínil se v této souvislosti o klinickém hodnocení fáze III SUNLIGHT, jehož výsledky publikoval v NEJM 2023.

Do studie bylo zařazeno 492 dospělých jedinců s histologicky potvrzeným mCRC, kteří měli výkonnostní stav

ECOG PS 0–1 a známý mutační status RAS a kteří již absolvovali dvě předchozí linie léčby zahrnující FU, oxaliplatinu, irinotekan, anti-VEGF terapii a u RAS wild-type také anti-EGFR protilátky. Randomizování byli v poměru 1 : 1 k podávání FTD/TPI v monoterapii, nebo v kombinaci s bevacizumabem. „Co se týká primárního cíle, tedy celkového přežití, výsledky byly jednoznačné – přidání bevacizumabu vedlo k 39% snížení rizika úmrtí,“ poznamenal prof. Prager s tím, že medián OS činil 10,8 vs. 7,5 měsíce ve prospěch kombinace (HR 0,61; $p < 0,001$). „Důležité je, že v kontrolní skupině nebylo podáváno placebo, ale aktivní léčba – tedy samotný FTD/TPI. To je rozdíl oproti většině studií v pozdních liniích mCRC,“ dodal. Přínos kombinované léčby FTD/TPI + bevacizumab v podobě prodloužení OS byl přitom konzistentní napříč všemi předdefinovanými podskupinami, ať už jde o věk, pohlaví, výkonnostní stav, lokalizaci primárního tumoru, počet metastaticky postižených oblastí, dobu od stanovení diagnózy do první metastázy nebo o status RAS. „To znamená, že kombinace funguje u všech pacientů, ať už mají nádor s mutací RAS, nebo nikoli,“ komentoval prof. Prager.

Pokud jde o sekundární cíle, v případě PFS se křivky oddělily již velmi brzy a zůstávaly oddělené po celou dobu sledování, přičemž medián PFS byl při podávání kombinace více než dvojnásobný – konkrétně 5,6 vs. 2,4 měsíce (HR 0,44; $p < 0,001$). Další analýzy sekundárních cílů ukázaly, že kombinovaná léčba FTD/TPI + bevacizumab zpomaluje zhoršení výkonnostního stavu z ECOG PS 0–1 na ≥ 2 (9,3 vs. 6,3 měsíce; $p < 0,001$) a významně zvyšuje míru kontroly onemocnění (69,5 vs. 41,9 %) i celkovou četnost odpovědí (6,1 vs. 1,2 %) (Prager, *N Engl J Med* 2023; EMA Lonsurf-H-C-003897-II-0026: EPAR-Assessment report-Variation, 11/09/23).

Z hlediska bezpečnosti byla kombinace FTD/TPI + bevacizumab dobře tolerována, přičemž z nežádoucích účinků se častěji vyskytovaly neutropenie, nauzea, únava či hypertenze, které však byly zvládnutelné. Kombinovaná léčba přitom nevedla k vyššímu výskytu febrilní neutropenie. „Klíčová je u našich pacientů kvalita života – a dobrou zprávou

je, že pokud je léčíme účinněji, zůstává zachována. Jinými slovy, kombinace s bevacizumabem vykazuje lepší výsledky ve všech parametrech celkového zdravotního stavu, které byly součástí hodnocení,“ konstatoval prof. Prager s odkazem na recentní subanalýzu studie SUNLIGHT (Taieb et al., *Clin Colorectal Cancer* 2025).

Důležitá data taktéž poskytla post hoc analýza zaměřená na klinické prognostické faktory (Tabernero et al., *ESMO* 2024, Poster 527P) – nabízí se totiž otázka, zda přidání bevacizumabu přináší benefit pouze jedincům s příznivou prognózou. Pacienti byli proto rozděleni do skupiny s dobrou prognózou, definovanou nízkou nádorovou zátěží a méně agresivním, indolentním průběhem onemocnění (1–2 metastatické lokality, doba od stanovení diagnózy do první metastázy ≥ 18 měsíců), přičemž podskupina jedinců bez jatrných metastáz byla označena jako „best“, tedy s nejlepším prognózou. Do skupiny se špatnou prognózou pak patřili nemocní se třemi a více metastatickými lokalitami a rychle progredujícím onemocněním, kdy se první metastatické ložisko objevilo do 18 měsíců od diagnózy.

„Výsledky ukázaly, že všechny skupiny měly z přidání bevacizumabu významný prospěch. Dokonce i nemocní s vysokou nádorovou zátěží a rychlou progresí,“ komentoval prof. Prager a upřesnil, že u pacientů se špatnou prognózou došlo při podávání FTD/TPI + bevacizumab ve srovnání s monoterapií FTD/TPI ke snížení rizika úmrtí o 45 % (HR 0,55), u těch s dobrou prognózou o 21 % (HR 0,79). Ještě zřetelněji je přínos kombinace patrný u PFS, kdy ve skupině se špatnou prognózou činil medián 4,8 vs. 2,1 měsíce (HR 0,44) a ve skupině s dobrou prognózou 6 vs. 3,7 měsíce (HR 0,46).

Klinicky významný benefit přidání bevacizumabu k FTD/TPI

Závěrem svého vystoupení se prof. Prager zamýšlel nad tím, co pro pacienty s refrakterním mCRC představuje klinicky významný benefit. „Mnoho odborných společností se tím zabývalo – ASCO např. uvádí, že by mělo jít o prodloužení OS minimálně o 3–5 měsíců a HR nižší než 0,65, podobná kritéria zmiňuje i ESMO. Konsenzuální stanovisko Colorectal Can-

cer Canada je v tomto ohledu opatrnější a považuje za klinicky významný přínos již prodloužení OS alespoň o 2 měsíce a HR nižší než 0,75,“ připomněl prof. Prager s odkazem na práci Fakiha et al., publikovanou v *ESMO Open* 2024, a dodal: „Pokud se zde podíváme na všechny dostupné terapeutické možnosti třetí linie a srovnáme je s těmito kritérii, pak jim plně vyhovuje pouze kombinace FTD/TPI + bevacizumab. A to je podle mě silný argument ve prospěch jejího použití v klinické praxi.“

To se ostatně odráží i v aktualizovaných guidelines ESMO, která tuto kombinaci jasně uvádějí u všech molekulárních podtypů mCRC jako standard třetí linie s úrovní důkazů a silou doporučení IA a s vysokým skóre klinického přínosu. „Jelikož více než 95 procent pacientů s mCRC nemá ve třetí a pozdějších liniích dostupný terapeuticky ovlivnitelný molekulární cíl, představuje nasazení FTD/TPI + bevacizumab reálnou a široce využitelnou možnost pro většinu nemocných. A ano, všechny nové léky, které přijdou, se s ní budou muset poměřovat,“ naznačil prof. Prager.

Kazuistika s FTD/TPI + bevacizumab aneb cesta k regresi onemocnění v pozdní linii

Jak posléze uvedla prof. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D., z Onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc, klíčová role FTD/TPI + bevacizumab v pozdní linii léčby mCRC byla opakovaně diskutována na národní i mezinárodní úrovni. „Pro klinickou praxi je podstatné, že tato kombinace je doporučována i naší odbornou společností jako léčba po první progresi onemocnění. Je však i variantou po progresi druhé, a dokonce může být zvažována po progresi třetí – samozřejmě u pacienta, který splňuje daná kritéria, je stále v dobrém celkovém stavu a motivovaný k onkologické léčbě,“ dodala s odkazem na Modrou knihu České onkologické společnosti ČLS JEP, aktualizovanou v březnu letošního roku.

Guidelines ESMO 2025, týkající se nových doporučení pro terapii „fit pacientů“ s mCRC od třetí linie, označují kombinaci FTD/TPI + bevacizumab za

variantu číslo jedna, a to bez ohledu na mutační status tumoru. „Podle evropských guidelines je tato kombinace hodnocena na vysoké úrovni důkazů a získala skóre 4 z 5 na škále klinického přínosu. To považuji za velmi vysoké hodnocení – zejména po druhé a vyšší linii léčby,” doplnila prof. Mohelníková Duchoňová s tím, že tato strategie nabízí jednoznačný benefit i výrazně předlženým jedincům. Otázkou k diskusi podle ní zůstává definice „fit pacienta“, která je v klinické praxi velmi subjektivní a závislá na posouzení konkrétního onkologa.

„Pro dnešní přednášku jsem nicméně zvolila kazuistiku pacienta, který je zcela neoddiskutovatelně fit a zároveň značně předlžený,” poznamenala prof. Mohelníková Duchoňová. Jednalo se o 67letého muže, bez závažných komorbidit, nekuřáka, s minimální farmakologickou anamnézou. V červnu 2020 začal pozorovat krev ve stolici, přičemž kolonoskopie v uherskohradištské nemocnici odhalila tumor rektosigmatu, histologicky adenokarcinom. Do září absolvoval neoadjuvantní chemoradioterapii s kapecitabinem na oblast tumoru v 27 frakcích. Bohužel kontrolní PET/CT o měsíc později prokázalo hypermetabolismus glukózy nejen v oblasti sigmatu, ale také ve třech jaterních ložiscích. Plánovaný resekční výkon byl tudíž zrušen a pacient byl odeslán na pracoviště prof. Mohelníkové Duchoňové.

Na základě molekulárně genetického vyšetření se ukázalo, že tumor nevykazoval MSI, nebyla prokázána mutace BRAF ani exprese HER2, přítomna však byla mutace RAS^{G12V}. „Proto jsme v listopadu 2020 zahájili indukční chemoterapii mFOLFOX6 s bevacizumabem. Po šesti cyklech byla na PET/CT vyšetření zjištěna regrese primárního tumoru i kompletní regrese jaterních metastáz,” komentovala prof. Mohelníková Duchoňová. V květnu 2021 pacient podstoupil resekci rektosigmatu a pooperační chemoterapii mFOLFOX6 (6 cyklů do srpna 2021), poté byl dispenzarizován v kompletní remisi.

V listopadu 2022, tedy po roce a třech měsících, bylo vzhledem k elevaci CEA doplněno CT vyšetření, které odhalilo dvě nová, poměrně objemná jaterní ložiska. Nasazena byla druhá linie léčby FOLFIRI s afliberceptem. „Při pravidel-

ných přeshetřeních jsme neviděli žádný zásadní efekt, jen drobné známky regrese,” dodala prof. Mohelníková Duchoňová s tím, že se jednalo o stabilní onemocnění. Vzhledem k motivovanosti pacienta byla zvažována resekce reziduálních jaterních ložisek, avšak pooperační chirurg popsal čtyři metastázy a hemihepatektomií nebylo možné provést. Od července 2023 byla zahájena třetí linie léčby XELOX/FOLFOX, pro intolanci kapecitabinu bylo pokračováno pouze v režimu mFOLFOX6 – a to až do dubna následujícího roku.

„Vyšetření CT neprokázalo progresi, pro toxicitu však už nebylo možné v chemoterapii pokračovat dále,” naznačila prof. Mohelníková Duchoňová. „S ohledem na nízkou účinnost předchozí terapie FOLFIRI jsme se rozhodli nepokračovat v monoterapii 5-FU a požádali jsme o schválení kombinace FTD/TPI + bevacizumab podle paragrafu 16. Léčba byla schválena a v červnu 2024 zahájena čtvrtá linie,” popsala. Výsledky byly jednoznačně příznivé – pacient, v té době již 71letý, na podání FTD/TPI + bevacizumab okamžitě zareagoval. Biochemicky došlo k poklesu markerů a po třech cyklech potvrdilo CT vyšetření parciální regresi a zmenšení objemu metastáz o 35 %. Tento efekt přetrval 10,5 měsíce do dubna letošního roku. Klíčovým aspektem byla výborná tolerance. „Pacient neměl žádnou významnou toxicitu, nebylo nutné léčbu přerušovat, byl bez bolesti i bez ztráty hmotnosti, naopak byl aktivní a cestoval. A to bylo pro něj asi nejpodstatnější,” zdůraznila přednášející dobrou kvalitu života. Po ukončení čtvrté linie pacient pokračuje od června 2025 v léčbě fruchintinibem, klinicky je ve stavu PS1 a s biochemickou odpovědí.

Prof. Mohelníková Duchoňová zařadila kazuistiku i do kontextu výsledků post hoc analýzy studie SUNLIGHT podle prognostických faktorů, přičemž zmiňovaný pacient by patřil do dobré prognostické skupiny. Zopakovala, že kombinace FTD/TPI + bevacizumab prokázala oproti monoterapii signifikantní prodloužení PFS v obou prognostických skupinách. Co se týká OS, zajímavé – a poněkud kontroverzní – je, že v případě dobrých prognostických charakteristik nebyl rozdíl mezi oběma léčebnými rameny až

tak výrazný. Naproti tomu u pacientů se špatnými prognostickými faktory statisticky signifikantní byl, ve prospěch kombinace FTD/TPI + bevacizumab „Je proto otázkou, zda mají původní prognostické charakteristiky u této terapie opravdu prognostický význam,” poznamenala s tím, že prediktivní význam si zřejmě zachovávají.

Závěrem pak prof. Mohelníková Duchoňová shrnula, že kombinace FTD/TPI + bevacizumab představuje účinnou a dobře tolerovanou možnost i ve čtvrté linii léčby. „U vysoce předlženého pacienta, který zůstává v dobré kondici a je motivovaný, může tato kombinace přinést významný klinický benefit – a dokonce otevřít prostor pro další následné terapie.”

Reálná praxe podporuje výsledky studie SUNLIGHT

Dva roky zkušeností s kombinační léčbou FTD/TPI + bevacizumab v reálné praxi sdílel v závěrečném vystoupení MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol. Jak zdůraznil úvodem, publikováno bylo několik „real world” studií z nejrozličnějších zemí – ze Severní Ameriky, z Evropy i Asie – a všechny potvrzují výsledky konzistentní se studií SUNLIGHT. To znamená významné prodloužení OS, které se pohybuje okolo jednoho roku, v některých případech i déle.

Jako příklad MUDr. Batko uvedl dosud největší studii srovnávající klinické výsledky pacientů léčených monoterapií FTD/TPI a kombinací FTD/TPI + bevacizumab v reálných podmínkách (Nusrat et al., ASCO GI 2025). Jednalo se o retrospektivní soubor z Memorial Sloan Kettering Cancer Center v New Yorku zahrnující data od více než 3600 pacientů s mCRC, přičemž 529 z nich bylo léčeno kombinací FTD/TPI + bevacizumab. Ukázalo se, že medián OS činil 9,4 měsíce, zatímco na monoterapii to bylo 6,4 měsíce (HR = 0,68; p < 0,0001). „Tříměsíční rozdíl v celkovém přežití mezi oběma rameny je v souladu se studií SUNLIGHT,” komentoval MUDr. Batko. Ještě významnějšího rozdílu v mediánu OS bylo dosaženo v retrospektivní observační studii z Texasu (Richards et al., ASCO GI 2025), konkrétně 11,6 měsíce u kombi-

nace oproti 6,2 u monoterapie (HR 2,1; $p < 0,001$). Zařazeno bylo 265 pacientů s mCRC – léčba FTD/TPI u nich byla používána převážně ve třetí nebo čtvrté linii, ve dvou třetinách v kombinaci s bevacizumabem.

Důležitá data přinesla také multicentrická studie BeTAS (Martinez Lago et al., ASCO 2025), která sledovala téměř 400 pacientů s mCRC z 18 nemocnic. Cílem bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost FTD/TPI + bevacizumabu s ohledem na vstupní prognostické faktory. Z výsledků vyplynulo, že ve skupině s nejlepší, resp. dobrou, resp. špatnou prognózou vyšel medián OS 18,3, resp. 12,8, resp. 7,5 měsíce. „To jsou opravdu povzbudivé výsledky, a to i pro pacienty s velmi agresivním průběhem onemocnění,“ podotknul MUDr. Batko s tím, že z kombinace FTD/TPI + bevacizumab profitovali i jedinci s výkonnostním stavem ECOG PS 1, nebo s neutropenií stupně 3–4, kteří měli výrazně delší OS v porovnání s těmi bez neutropenie (17,7 vs. 8,1 měsíce; $p < 0,0001$).

První zkušenosti v Motole potvrzují přínos FTD/TPI + bevacizumab

„Když se podíváme na naši vlastní zkušenost, reálně jsme mohli kombinaci FTD/TPI + bevacizumab začít plošně nasazovat vhodným pacientům až od ledna loňského roku,“ připomněl MUDr. Batko a dodal, že do července 2025 na jeho pracovišti léčili 54 jedinců s mediánem věku 67 let (rozmezí 40–84 let) – 21 obdrželo monoterapii FTD/TPI a 33 kombinaci FTD/TPI + bevacizumab. V naprosté většině případů šlo o pacienty ve třetí linii (90,8 %), ale našli se i starší nemocní, kteří dostali kombinaci už v linii druhé (5,5 %), a nemocní s BRAF mu-

tacemi, kteří ji dostali až v linii čtvrté (3,7 %). Důvody pro nepodání bevacizumabu byly podle MUDr. Batka především klinické, kdy se jednalo se o křehké nemocné, v horším biologickém stavu, s anamnestickými nebo přítomnými píštělemi či po tromboembolických příhodách.

„Naše data zatím stále zrají. To znamená, že ještě nejsou definitivní, a u řady jedinců jsme museli přistoupit k cenzoringu,“ komentoval MUDr. Batko s tím, že událost OS nastala teprve u 46 % pacientů, událost PFS pak u 82 %. Zajímavé podle něj je, že v motolském souboru identifikovali takřka u 11 % případů mutaci BRAF V600E, což je vyšší podíl, než by se dalo očekávat vzhledem k agresivitě tohoto podtypu. Dále byla u 5,4 % pacientů detekována mutace KRAS^{G12C}, přičemž ani jeden prozatím nedostal cílenou léčbu inhibitory KRAS^{G12C}. „Tu máme v záloze pro další linii,“ naznačil MUDr. Batko a dodal, že pouze jeden nemocný měl MSI/dMMR tumor. Čtvrtá linie léčby byla podána u 30 % jedinců s ukončenou léčbou, nejčastěji byl indikován fruchintinib.

Pokud jde o podskupinu pacientů léčených monoterapií FTD/TPI, zhruba třetina měla velmi agresivní průběh onemocnění, rychle progredovala, a naopak třetina patřila k dlouhodobým respondérům. Při době sledování 20 měsíců (cenzoring k 1. 9. 2025) činil medián OS 5,77 měsíce. „Je to výsledek o něco horší než v registrační studii, ale musíme si uvědomit, že se jednalo o neselektované pacienty, často s komorbiditami a v horším stavu,“ konstatoval MUDr. Batko. Zároveň však upozornil, že medián OS od diagnózy metastatického onemocnění se vyšplhal na 34,8 měsíce, to znamená téměř na tři roky: „Myslím si, že v celko-

vém kontextu, i s přihlédnutím k identifikovaným mutacím, jsou to docela hezká data,“ dodal MUDr. Batko.

Co se týká podskupiny léčené kombinací FTD/TPI + bevacizumab, více než polovinu tvořili pacienti s prognózou špatnou, třetinu s dobrou a přibližně 12 % mělo nejlepší prognostické charakteristiky. „Navzdory krátké době sledování a nutnosti cenzoringu můžeme pozorovat prodloužení mediánu OS na 8,17 měsíce, nicméně mezi jednotlivými pacienty je poměrně velký rozptyl – od necelého půl roku až po téměř dva roky,“ komentoval MUDr. Batko. Dodal, že u jedinců se špatnou prognózou činil medián OS 6,08 měsíce, ale i v této podskupině byla nemalá část dlouhodobých respondérů. U pacientů s dobrou prognózou dosáhl medián OS 11,66 měsíce, což je výsledek obdobný jako ve studii SUNLIGHT či v „real-world“ studiích z reálné klinické praxe. „Když se podíváme na celkové přežití od diagnózy metastatického onemocnění, vychází nám medián 38,76 měsíce. Dvě třetiny této podskupiny přitom přežijí déle než tři roky, ačkoli byli silně předléčení. A je pravděpodobné, že se tento výsledek bude dále zlepšovat, což považuji za velmi povzbudivé s ohledem na fakt, že se jedná o molekulárně neselektovanou populaci,“ zdůraznil MUDr. Batko.

Ačkoli jsou tedy motolská data zatím „nezralá“, již nyní potvrzují, že kombinace FTD/TPI + bevacizumab poskytuje lepší výsledky než monoterapie a přináší benefit v podobě prodloužení OS všem pacientům s mCRC bez ohledu na výchozí prognostické faktory a charakteristiky nádoru.

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE***: V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a/nebo anti-EGFR látky**. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluorpyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální junkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: *Útlum kostní dřeně*: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita*: antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin*: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater*: přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie*: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Pomocné látky*: laktosa. **INTERAKCE***: Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA***: Pacientům, kteří si přejí počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: *Velmi časté*: Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. *Časté*: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinemie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté*: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Vzácné***: Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperestezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, bukální polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. *Post-marketingové zkušenosti*: hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lonsurf

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 Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, 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 Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

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

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2025

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Toto číslo vychází 16. 10. 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 junky (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 přerušení 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 přerušit léčbu nebo snížit dávku 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:** 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 vracích 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(11):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.

MAGNOSOLV®
Mg2+



K LÉČBĚ STAVŮ PROVÁZENÝCH NEDOSTATKEM HOŘČÍKU



Název přípravku: Magnosolv 365 mg granule pro perorální roztok v sáčku. **Složení:** jeden sáček o hmotnosti 5,6 g obsahuje: 670 mg lehkého zásaditého uhličitěho hořečnatého (=169 mg hořčíku), 342 mg lehkého oxidu hořečnatého (=196 mg hořčíku). Celkový obsah hořčíku je 365 mg, což odpovídá 15 mmol hořečnatých iontů. **Indikace:** léčba stavů provázených nedostatkem hořčíku, které nevyžadují parenterální substituci, podpůrná léčba u onemocnění koronárních tepen. **Dávkování:** dávkování se řídí mírou nedostatku hořčíku. Doporučená střední denní dávka činí 4,5 mg hořčíku (0,185 mmol) na kg tělesné hmotnosti. **Dospělí a dospívající od 14 let:** dospělí a dospívající od 14 let užívají 1 sáček rozpustný ve 200 ml vody 1x nebo 2x denně. **Pediatrická populace:** děti ve věku od 10 do 12 let a dospívající ve věku od 12 do 14 let užívají 100 ml až 200 ml roztoku vzniklého po rozpustění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpustění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozděleno do 2 dávek. Děti do 6 let mohou užívat Magnosolv s přihlédnutím k jejich tělesné hmotnosti, vztažené na obsah hořčíku v přípravku. **Způsob podání:** Obsah sáčku se rozpustí v 200 ml vody. Vyšší popsané množství roztoku, které vznikne rozpustěním obsahu 1 sáčku, se pije v době mezi jídly. Užití před jídlem zlepšuje vstřebávání. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku, akutní renální insuficience v anurické fázi, terminální oligurická fáze chronické renální insuficience, dehydratace, hypermagnezémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné provádět pravidelné kontroly sérové hladiny hořčíku v krvi kvůli riziku otravy hořčíkem a může být zapotřebí snížit dávku. V případě rozvoje průjmu je nutno snížit dávku přípravku nebo přípravek dočasně vysadit. Tento přípravek obsahuje 212,85 mg draslíku v jednom sáčku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku. **Interakce:** V důsledku tvorby soli, popř. komplexních sloučenin, může dojít ke snížení resorpce železa, tetracyklinů, chlorpromazinu, digoxinu a fluoridu sodného. Tyto látky se proto mají užívat 3 až 4 hodiny před nebo po užití přípravku s obsahem magnezia. Při současně aplikaci kalium šetřících diuretik je třeba zohlednit množství draslíku v přípravku. V tomto případě je vhodné dodržovat dietu s nízkým obsahem draslíku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** tento léčivý přípravek má však být používán během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínosy pro matku převažují nad potenciálními riziky, včetně rizik pro plod. Vzhledem k nedostatku údajů o léčbě v období kojení je však u kojící ženy třeba vždy zvážit nutnost podávání. **Nežádoucí účinky:** řídká stolice nebo průjem, únava po vysokých dávkách nebo dlouhodobém užívání. **Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** 30 sáčků. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko **Registrační číslo:** 39/895/92-C. **Datum revize textu:** 17. 7. 2024. Vydej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtěte úplnou verzi SPC. Distributor v ČR: MagnaPharm CZ s.r.o., Karla Engliš 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG_25_13_CZ. Datum přípravy: 13.5.2025.