THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Registrácia detských malignít – súčasný stav a perspektívy

Integrovaná klinicko-biologická infrastruktura pro precizní onkologii u pankreatického adenokarcinomu – zkušenosti s implementací REDCap v akademickém prostředí

Cardiac metastasis of urothelial carcinoma mimicking ST-elevation myocardial infarction

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 6

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platiny; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemetrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (nab) paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 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; *14. v monoterapii k neoadjuvantní léčbě resekovatelného lokálně pokročilého skvamózního karcinomu hlavy a krku s následnou adjuvantní léčbou v kombinaci s radioterapií a se současným podáváním cisplatiny nebo bez ní a poté v monoterapii u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1. 15. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 16. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 50 % a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 17. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 18. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 19. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem rekurence po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 20. Nádory MSI-H/dMMR. *Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělé s MSI-H nebo dMMR CRC*: - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluorpyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; *Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s*: - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 21. v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny a fluorpyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10; 22. 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; 23. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 24. v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem v první linii u primárního pokročilého nebo recidivujícího endometriálního karcinomu u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; 25. 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; 26. v kombinaci s chemoradioterapií (zevní radioterapií následovanou brachyterapií) u lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla stadia III - IVA dle FIGO 2014 u dospělých, kteří dosud nepodstoupili definitivní léčbu; 27. 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; 28. v kombinaci s trastuzumabem, fluorpyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 29. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluorpyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1; 30. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** *Pacienti, kteří dostávají subkutánní pembrolizumab, mohou přejít na intravenózní pembrolizumab při další plánované dávce. Pacienti, kteří dostávají intravenózní pembrolizumab, mohou přejít na subkutánní pembrolizumab při další plánované dávce. 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 výše s cHL nebo pacientů od 12 let výše 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 pacientky léčeny přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné 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 pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. ***Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentrátu pro infuzní roztok je určen výhradně k intravenóznímu podání. Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentrátu pro infuzní roztok není určen pro subkutánní podání.*** Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentrátu pro infuzní roztok se musí podávat infuzí trvající 30 minut. Přípravek KEYTRUDA v intravenózní lékové formě se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentrátu pro infuzní roztok nesmí být zaměňován za subkutánní pembrolizumab nebo jím nahrazován, protože mají odlišná doporučená dávkování a způsoby podání. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:*** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitně zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních,většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpůrnou léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab musí být trvale vysazen při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitně zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepší na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. 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 (≥ 1/10): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, 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 (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalemie, hypokalcemie, hyponatremie, letargie, závrať, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, dermatitida, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalcemie, zvýšení ALP, bilibrubinu a amylázy v krvi. Udána 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 enfortumab 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 normálně doba nemá být delší než 7 dní při 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:** 17. 11. 2025. RCN 000027689-CZ; 000027786-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,10,11,15,18,19,20-pouze MSI-H/DMMR metastazující CRC v 1. linii, 22,23,25,27,28), více na www.sukl.cz.

*Věnujte, prosím, pozornost změnám v informaci o léčivém přípravku.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte 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.

MSD

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, IČO: 28462564, tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@msd.com, www.MSD.cz
CZ-KEY-00996 (16.0), listopad 2025

EANO 2025 v Praze – milník pro českou neuroonkologii

Letošní říjen přinesl české neuroonkologii mimořádnou událost – jubilejní 20. kongres European Association of Neuro-Oncology (EANO 2025, Praha) se poprvé v historii konal v jedné ze zemí bývalého východního bloku. Pod taktovkou prof. MUDr. Aleksiho Šeda, DrSc., prezidenta konference a člena výboru EANO, předsedy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti a ředitele Národního ústavu pro výzkum rakoviny se Praha stala na pár dní centrem evropské neuroonkologie. Možnost pořádat takto významný kongres je výrazem respektu k dlouhodobé práci české neuroonkologie, která si svou kvalitou po desetiletí budovala důvěru v Evropě i ve světě. Velký podíl na tom má právě i Neuroonkologická sekce České onkologické společnosti ČLS JEP, která dlouhodobě propojuje klinické i výzkumné kapacity napříč ČR. Významnou roli v rozvoji české neuroonkologie hraje také Národní ústav pro výzkum rakoviny (NÚVR), jehož součástí je několik výzkumných skupin věnujících se špičkové akademické neuroonkologii. Rekordní účast více než 1 600 odborníků na EANO 2025, přes 800 abstraktů, desítky sekcí a široká mezinárodní reprezentace potvrdily, že se Česká republika stává respektovaným partnerem evropské i světové neuroonkologie. Úvodní Educational Day nabídl tematické bloky pro mladé lékaře, výzkumníky i nelékařské profese, včetně vyzvané přednášky o roli sester a nelékařských zdravotnických pracovníků v české neuroonkologii (Ing. Procházková, MOÚ). Hlavní program poté přinesl nejnovější výsledky klinických studií, inovativní terapeutické přístupy i pokroky v základním, aplikovaném a translačním výzkumu. Debatovalo se mimo jiné o precizní neuroonkologii, imunoterapii a využití umělé inteligence v diagnostice a léčbě. Zastoupena byla i témata oborově významných nelékařských profesí, semináře průmyslových partnerů věnované novým terapeutickým možnostem, pacientská advokacie, důležitým prvkem byla i problematika systematické podpory mladých kolegů, např. i v rámci bloků organizovaných ze strany EANO Youngsters, kde s vyzvanou přednáškou Předoperační vs. pooperační stereotaktická radiochirurgie u mozkových metastáz vystoupil doc. Tomáš Kazda.

Témata, která během letošního kongresu výrazně rezonovala, se týkala imunitního mikroprostředí nádorů centrálního nervového systému a jeho určující role v možném rozvoji imunoterapeutických strategií. Nadále se potvrzuje zásadní význam personalizovaného přístupu, jehož základem je hluboké porozumění biologické heterogenitě nádorů a individuálním charakteristikám pacientů. Neuroonkologie se stává stále více integrovanou disciplínou. Datová analýza, bioinformatika a umělá inteligence jsou dnes přirozenou součástí oboru – jejich zapojení však musí stát na pevných klinických základech a mezioborové spolupráci, která je tradičním pilířem neuroonkologické komunity.

Česká republika měla silné zastoupení – sedmnáct odborníků z Prahy, Brna, Plzně a Ostravy představilo výsledky preklinického výzkumu, klinických studií i organizačních a ošetřovatelských aktivit. Prezentace doc. Petra Buška potvrdila význam fibroblastového aktivačního proteinu (FAP) jako perspektivního cíle pro diagnostiku i terapii mozkových metastáz s využitím nových FAP-cílených radioligandů.

Kongres v Praze ukázal, že česká neuroonkologie je respektovanou součástí mezinárodní komunity a má plnohodnotné místo v jejím dalším směřování. Jedná se také o příklad významu systematické práce a výzkumu v rámci zdánlivě malého oboru, kde jsme za poslední dvě dekády, v porovnání s jinými onkologickými diagnózami, bohužel nebyli doposud svědky nějakého přelomového terapeutického úspěchu, který by zásadním způsobem změnil diagnostickoterapeutickou praxi. Příslibem tak zůstává např. terapie pomocí IDH inhibitoru vorasidenibu, jakožto prvního preparátu z kategorie cílené terapie, který by mohl mít potenciál širšího uplatnění u dospělých pacientů s gliomy. Právě vorasidenib byl jedním z nosných témat na EANO 2025.

Je potřeba pokračovat v další práci na poli české neuroonkologie, udržet a dále rozvíjet momentum získané pořadatelstvím EANO 2025 v Praze. Z mezinárodních aktivit lze poukázat na další akce pořádané EANO, jako jsou EANO Seminars, EANO Mentorship Program, nebo široká nabídka různých webinářů. Rozvoj internacionalizace jde také směrem k EORTC Brain tumor group, která ve snaze o rozšíření center a zemí aktivně zapojených do retrospektivních i prospektivních studií nominovala v každé zemi tzv. EORTC-BTG ambasadora, pomáhajícího lokálním centrům zapojit se do EORTC-BTG aktivit. Za ČR plní tuto roli doc. Kazda (tomas.kazda@mou.cz).

Závěrem patří poděkování všem, kteří se podíleli na úspěšném kongresu EANO 2025 a všem, kteří se i nadále podílejí na rozvoji neuroonkologie v nejširším slova smyslu.

doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc.

Příběh regulačních T lymfocytů

Dne 6. října 2025 vyšla tisková zpráva, že Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu obdrželi laureáti Mary E. Brunkowová, Fred Ramsdell a Shimon Sakaguchi za jejich průlomové objevy v oblasti periferní imunitní tolerance. Laureáti objevili buňky imunitního systému, regulační T lymfocyty, které brání ostatním imunitním buňkám atakovat tkáně vlastního těla. Pojďme se na tento příběh blíže podívat.

V roce 1995 Shimon Sakaguchi učinil klíčový objev. Do té doby byli vědci přesvědčeni, že potenciálně škodlivé imunitní buňky jsou eliminovány pouze v thymu procesem nazývaným centrální tolerance. Sakaguschi prokázal, že imunitní systém je složitější a objevil dosud neznámou třídu imunitních buněk, které organizmus chrání před autoimunitními nemocemi. V roce 2001 Mary Brunkowová a Fred Ramsdell objevili, že kmen myší silně náchylných k autoimunitním onemocněním má mutaci v genu *Foxp3*. Zároveň prokázali, že mutace v lidském ekvivalentu tohoto genu způsobuje závažný syndrom IPEX. Za dva roky poté Shimon Sakagushi potvrdil, že gen *Foxp3* řídí vývoj buněk, které identifikoval v roce 1995. Tyto buňky byly nazvány regulační T lymfocyty (T_{reg}).

Robustní imunitní systém je kritický pro naše přežití a zdraví. Bez něj bychom byli vysoce zranitelní, neboť jsme konstantně vystavováni mikroorganizmům v našem okolí. Okamžitá odpověď imunitního systému je zprostředkována vrozenou imunitou, zatímco adaptivní imunita vyžaduje několik dní k tomu, aby byla mobilizována. Adaptivní imunitní systém si je schopen pamatovat patogeny, kterým byl předtím exponován, takže poté, co stejný antigen potká podruhé, odpověď může být rychlejší a efektivnější. Každý lymfocyt má svůj unikátní antigenový receptor, což společně umožňuje rozpoznat enormní počet cizích struktur, s nimiž se můžeme setkat.

Zatímco generování obrovské diverzity BCR a TCR receptorů maximalizuje schopnost imunitního systému rozeznat cizí antigeny, vybírá si to daň v podobě, kdy některé receptory neodvratně rozeznávají vlastní antigeny (tzv. self-antigeny). Tímto mechanizmem vznikají autoimunitní nemoci. Jak je dosaženo imunitní tolerance? Self-reaktivní T lymfocyty jsou eliminovány negativní selekcí v thymu. Eliminace self-reaktivních potenciálně škodlivých T buněk z repertoáru naivních T lymfocytů je známo jako centrální tolerance, která tvoří základní pilíř adaptivního imunitního systému. Letošní laureáti přispěli k tomuto konceptu objevem periferní imunitní tolerance.

Periferní imunitní tolerance

V 70. letech vznikl koncept supresorových T lymfocytů, který byl založen na experimentech poukazujících na to, že určité T buněčné populace mohou potlačit imunitní odpověď. Nicméně v důsledku metodologických inkonzistencí a nedostatku specifických markerů bylo toto pole výzkumu poznamenáno problémy a v důsledku rostoucího skepticizmu nakonec zcela zkolabovalo. Trvalo velmi dlouho, než došlo k renesanci konceptu regulačních T lymfocytů. V klíčové práci z roku 1995 Sakaguchi prokázal, že $CD4^+$ T lymfocyty, které exprimují povrchový marker CD25 (α řetězec receptoru pro IL-2), mají regulační funkci. Pokud byly athymickým myším injikovány $CD4^+$ buňky ze sleziny a uzlin depletované o $CD25^+$ buňky, tyto myši vyvinuly evidentní autoimunitní onemocnění. Nicméně následná rekonstituce s $CD4^+25^+$ buňkami v omezeném časovém období zabránila rozvoji autoimunity. Bylo tedy evidentní, že $CD4^+25^+$ T lymfocyty mají zásadní roli v udržení imunitní self-tolerance. Termín regulační T lymfocyty (T_{reg}) byl záhy akceptován širokou vědeckou komunitou. Experimentální studie prokázaly, že tyto buňky potlačují proliferaci a produkci cytokinů konvenčních T lymfocytů několika mechanizmy: tzv. kontaktem cell-to-cell, sekrecí supresivních cytokinů (IL-10, IL-35 a TGF β) a sekvestrací IL-2. Nicméně stále chyběl definitivní marker těchto buněk, což se však mělo brzy změnit.

Během projektu Manhattan byl studován vliv radiace na myši. V laboratoři si všimli spontánní mutace, kterou nazvali scurfy mice (šupinaté myši). Tento kmen vyvíjel závažné autoimunitní nemoci a jejich fenotyp zaujal Mary Brunkowovou a Freda Ramsdella. Rozhodli se identifikovat specifickou mutaci pro scurfy mice a postupně nalezli kandidátní oblast na chromozomu X s 500 000 bázemi. Z ní izolovali 11 velkých DNA fragmentů a zaměřili se na čtyři z nich. Když analýza prokázala, že region obsahuje přibližně 20 genů, každý z těchto genů sekvenovali a srovnali s korespondujícími geny u člověka a u sedmi jiných myších kmenů. Až v posledním z genů identifikovali inzerci dvou párů bází, které zapříčinila frame shift a předčasný stop kodon. Tento gen dosud nebyl popsán. Brunkowová a Ramsdell jej nazvali Forkhead box P3 (*Foxp3*). V dalších elegantních experimentech prokázali, že wild type *Foxp3* zachránil samce scurfy mice před rozvojem autoimunitního onemocnění.

Ihned po jejich objevu, Brunkowová a Ramsdell upřeli svou pozornost na vzácné dědičné onemocnění IPEX (imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-linked). Jde o autoimunitní onemocnění u mladých chlapců, které je fatální, pokud nejsou léčeni alogenní transplantací kmenových buněk. Brunkowová a Ramsdell prokázali, že mutace *FOXP3*, lidské obdobě genu u scurfy mice, byla zodpovědná za IPEX. V návaznosti na tyto klíčové objevy Sakaguchi prokázal, že *Foxp3* je selektivně exprimován v $CD4^+25^+$ T lymfocytech a retrovirový transfer *Foxp3* konvertoval konvenční $CD4^+$ T lymfocyty na T_{reg} buňky. Ramsdellova skupina následně prokázala, že T_{reg} buňky jsou u scurfy mice nepřítomny a že myši s overexpresí *Foxp3* vykazují zvýšené počty T_{reg} buněk.

Shrnuto dohromady, laureáti letošní Nobelovy ceny jasně prokázali, že absence jednoho typu buněk, T_{reg} buněk, kontrolovaná jediným genovým lokusem *foxp3/FOXP3*, dostačuje na to, aby narušila imunologickou toleranci a způsobila těžká autoimunitní onemocnění jak u myší, tak i u člověka.

Role T_{reg} v nádorové imunologii

Úloha regulačních T buněk v protinádorové odpovědi již byla popsána v mém článku v Klinické onkologii před 10 lety. V komplexní interakci T_{reg} buněk hraje mimo jiné důležitou úlohu exprese molekul CTLA-4 a PD-1, rovněž tak hraje klíčovou roli IL-10 a TGF-β. V prvních klinických pracích na toto téma bylo prokázáno zvýšené zastoupení T_{reg} buněk u nemalobuněčného karcinomu plic a ovariálního karcinomu, následně rovněž tak u melanomu a poté i u jiných typů nádorů [1].

T_{reg} buňky potlačují excesivní imunitní odpověď, udržují imunitní homeostázu a ovlivňují progresi nádorů inhibicí protinádorové imunity. Mechanizmů této inhibice je několik: inhibice kostimulačních signálů CD80 a CD86 na dendritických buňkách prostřednictvím CTLA-4 antigenu, spotřeba IL-2 vysokoafinitním receptorem CD25, sekrece inhibičních cytokinů, metabolická modulace tryptofanu a adenozinu a direct killing efektorových T buněk. T_{reg} buňky jsou přitahovány do nádorového mikroprostředí pomocí chemokinových gradientů CCR4, CCR8, CCR10 a CXCR3. Vysoká infiltrace T_{reg} buňkami je u různých typů nádorů spojena se špatným přežitím [2].

Mohou být T_{reg} buňky terapeutickým cílem?

Strategie vedoucí k depleci T_{reg} buněk a kontrole jejich funkce pro posílení protinádorové imunitní odpovědi jsou vysoce potřebné v oblasti nádorové imunoterapie. V cílené eliminaci T_{reg} buněk již byla testována monoklonální protilátka anti-CD25 daklizumab. Role CTLA-4 a PD-1 však musí být v kontextu současné imunoterapie nádorů hlouběji a podrobněji analyzována. Dalšími možnými cílovými molekulami jsou OX-40, GITR a LAG-3. Také blokáda chemokinů a chemokinových receptorů je další možnou cestou. Podání anti-CCR4 protilátky mogalizumabu významně redukovalo počet T_{reg} buněk v periferní krvi u nemocných s pokročilými solidními nádory. Přežití pacientek s karcinomem prsu s vysokou infiltrací $CCR8^+$ T_{reg} buňkami bylo významně sníženo, proto terapie proti CCR8 je dalším molekulárním cílem léčby [2].

Nicméně ukázalo se, že v některých případech může přítomnost T_{reg} buněk zlepšit přežití pacientů s nádorovými onemocněními. Několik klinických studií potvrdilo pozitivní korelaci mezi infiltrací nádoru T_{reg} buňkami a přežitím pacientů s nádory hlavy a krku, folikulárním lymfomem, kolorektálním karcinomem a karcinomem žaludku. Složitá regulační funkce T_{reg} buněk v nádorovém mikroprostředí tak nemůže být zjednodušována čistě na stimulaci progrese nádoru [3].

T_{reg} buňky mají pravděpodobně duální úlohu ve vývoji nádorů. Na jedné straně inhibují systémovou zánětlivou odpověď vycházející z excesivní aktivace protinádorové imunity a v pozdních stadiích vývoje nádoru T_{reg} buňky downregulují protinádorovou imunitní odpověď. V časných stadiích vývoje nádoru T_{reg} buňky také potlačují zánět, který však může být výhodným prostředím pro rozvoj nádoru. Bylo mimo jiné prokázáno, že u nádorů žaludku byla infiltrace nádoru T_{reg} buňkami ve stadiích I–II asociována s lepším 5letým přežitím na rozdíl od horšího přežití ve stadiích III–IV [3].

Značný terapeutický potenciál T_{reg} buněk je doposud z velké části nepodchycen. Nicméně řada strategií zaměřených na modulaci T_{reg} buněk se intenzivně zkoumá, některé z nich v klinických studiích. Jsou studovány možnosti podpořit protinádorovou aktivitu eliminací nebo deaktivací tumor infiltrujících T_{reg} buněk. V současnosti probíhá více než 200 klinických studií zaměřených na T_{reg} buňky, včetně studií zaměřených na léčbu nádorů. Například identifikace CCR8 na tumor infiltrujících T_{reg} buňkách stimulovala vývoj monoklonálních protilátek, které by cílily na T_{reg} tumor asociované buňky a pomohly je odstranit. Doufám, že o pokroku v této oblasti vás budu informovat opět za 10 let.

Literatura

1. Klabusay M. Úloha regulačních T buněk v protinádorové imunitní odpovědi. Klin Onkol 2015; 28 (Suppl 4): 4S23–4S27.
2. Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? Cancer Science 2019; 110(7): 2080–2089. doi: 10.1111/cas.14069.
3. Wang Y, Li J, Nakahata S et al. Complex role of regulatory T cells (Tregs) in the tumor microenvironment: their molecular mechanisms and bidirectional effects on cancer progression. [online]. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7346.

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

Obsah | Contents

Editorial
EANO 2025 v Praze – milník pro českou neuroonkologii **415**
T. Kazda, A. Šedo

Editorial
Příběh regulačních T lymfocytů **416**
M. Klabusay

PŘEHLEDY | REVIEWS

Cirkulující nádorová DNA u HPV asociovaných nádorů hlavy a krku – nový klinický nástroj v éře precizní onkologie **422**
Circulating tumor DNA in HPV-associated head and neck cancers – a novel clinical tool in the era of precision oncology
Lacek M., Lohynská R.

Registrácia detských malignít – súčasný stav a perspektívy **427**
Registration of childhood cancer – current status and perspectives
Makohusová M., Kaiserová E., Kolenová A., Bubanská E., Stančoková T., Oravkinová I., Halušková V., Žilinčanová L., Hrašková A., Puškáčová J., Fedoráková J., Fillová H., Bician P., Deák L., Švec P., Hlodáková V., Valachová, G., Krištof K., Steliarova-Foucher E.

Význam pohlaví a genderu ve výzkumu a léčbě zhoubných nádorů **436**
Why sex and gender matter in cancer research and care
Stanková J., Hajdúch M.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Polyklonální hypergamaglobulinemie, infiltrace slinných žláz, lymfadenopatie a poškození ledvin – Mikuliczova choroba, Sjögrenův syndrom, nebo Castlemanova choroba? Popis případu a přehled diferenciální diagnostiky a léčby **447**
Polyclonal hypergammaglobulinemia, infiltration of the salivary glands, lymphadenopathy, and kidney damage – Mikulicz's disease, Sjögren's syndrome, or Castleman's disease? Case report and overview of differential diagnosis and treatment
Adam Z., Fojtík Z., Řehák Z., Kubeš V., Tomíška M., Vojvodová A., Svobodová K., Boichuk I., Krejčí M., Chovancová Z., Horváth T., Borský M., Koukalová R., Pour L.

Integrovaná klinicko-biologická infrastruktura pro precizní onkologii u pankreatického adenokarcinomu – zkušenosti s implementací REDCap v akademickém prostředí **464**
Integrated clinical-biological infrastructure for precision oncology in pancreatic adenocarcinoma – experience with REDCap implementation in an academic setting
Moravčík P., Weselá P., Kocandová V., Aćimović I., Hlavsa J., Procházka V., Vlažný J., Bárta R., Kala Z., Vaňhara P., Eid M.

Histopathological predictive factors of sentinel node positivity in melanoma in the Blumenau-SC Brazilian region **472**
Histopatologické prediktivní faktory pozitivity sentinelové uzliny u melanomu v brazilské oblasti Blumenau-SC
Kraft Rovere R., de Almeida V. D., de Freitas C.H., Costa Câmara P., Danesi Pinto R.

MÁ VĚTŠÍ ŠANCI BÝT DOMA V POHODLÍ

PREVYMIS® v managementu CMV: profylaxe letermovirem do dne 200 po allo-HSCT*

SmPC PREVYMIS®, terapeutické indikace: přípravek Prevymis® je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného cytomegalovirem (CMV) u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 15 kg (Prevymis® 240 mg potahované tablety), respektive nejméně 5 kg (Prevymis® 240 mg koncentrát pro infuzní roztok), kteří jsou CMV séropozitivní příjemci [R+] podstupující alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

*U některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV může být přínosná dlouhodobá profylaxe letermovirem trvající déle než 100 dní po HSCT (viz bod 5.1 SmPC Prevymis®).

CMV = cytomegalovirus; **allo-HSCT** = alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk

Zkrácená informace o léčivém přípravku Prevymis 240 mg potahované tablety, Prevymis 240 mg koncentrát pro infuzní roztok • Složení: Jedna potahovaná tbl. obsahuje 240 mg letermoviru. Koncentrát pro inf. roztok 240 mg obsahuje v jedné injekční lahvičce 240 mg letermoviru (12 ml v injekční lahvičce). Pomocné látky se známým účinkem: Jedna 240 mg potahovaná tbl. obsahuje 4 mg laktózy (ve formě monohydrátu). Koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 23 mg (1,0 mmol) sodíku na jednu 240 mg injekční lahvičku. **Indikace:** PREVYMIS je indikován k profylaxi reaktivace a rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 15 kg (resp. nejméně 5 kg – PREVYMIS 240mg koncentrát pro infuzní roztok), kt. jsou CMV séropozitivní příjemci [R+] podstupující HSCT. PREVYMIS je indikován k profylaxi rozvoje onemocnění způsobeného CMV u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří jsou CMV séronegativní příjemci transplantované ledviny od CMV séropozitivního dárce [D+/R-]*. **Dávkování a způsob podání*:** *HSCT:* letermovir se má nasadit po provedení HSCT, lze ho nasadit v den transplantace, a ne později než 28. den po HSCT. Letermovir lze nasadit před přihojením štěpu nebo po něm. Profylaxe letermovirem má pokračovat 100 dní po HSCT. U některých pacientů s vysokým rizikem pozdní reaktivace CMV může být přínosná dlouhodobá profylaxe déle než 100 dní po HSCT (5.1 SmPC). Bezpečnost a účinnost podávání letermoviru po dobu více než 200 dní nebyly studovány v klinických hodnoceních. *Dospělí a pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností alespoň 30 kg, kteří jsou příjemci HSCT:* Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, má se dávka letermoviru snížit na 240 mg jednou denně (4.5 a 5.2 SmPC). Jestliže se cyklosporin nasadí po zahájení léčby letermovirem, další dávka letermoviru má být snížena na 240 mg jednou denně. Jestliže po zahájení léčby letermovirem bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka letermoviru má být zvýšena na 480 mg jednou denně. Jestliže se dávkování cyklosporinu dočasně vysadí kvůli vysokým hladinám cyklosporinu, není nutná úprava dávky letermoviru. *Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností alespoň 15 kg až méně než 30 kg, kteří jsou příjemci HSCT:* Doporučená dávka letermoviru je 240 mg jednou denně, kterou lze podávat jako jednu 240mg tabletu (5.2 SmPC). *Úprava dávky u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 15 kg až méně než 30 kg, kteří jsou příjemci HSCT:* Pokud se perorální letermovir podává současně s cyklosporinem, má se dávka letermoviru snížit na 120 mg jednou denně (4.5 a 5.2 SmPC). Jestliže se cyklosporin nasadí po zahájení léčby letermovirem, další dávka letermoviru má být snížena na 120 mg jednou denně. Jestliže po zahájení léčby letermovirem bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka letermoviru má být zvýšena na 240 mg jednou denně. Jestliže se dávkování cyklosporinu dočasně vysadí kvůli vysokým hladinám cyklosporinu, není nutná úprava dávky letermoviru. *Transplantace ledviny:* Léčba letermovirem se má zahájit v den transplantace a nejpozději 7 dní po transplantaci ledviny, přičemž má trvat 200 dní po transplantaci. Dospělí a pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří jsou příjemci transplantované ledviny: Doporučená dávka letermoviru je 480 mg jednou denně, kterou lze podávat buď jako jednu 480mg tabletu, nebo jako dvě 240mg tablety. *Úprava dávky u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří jsou příjemci transplantované ledviny:* Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem, má se dávka letermoviru snížit na 240 mg jednou denně (4.5 a 5.2 SmPC). Jestliže se cyklosporin nasadí po zahájení léčby letermovirem, další dávka letermoviru má být snížena na 240 mg jednou denně. Jestliže po zahájení léčby letermovirem bylo podávání cyklosporinu ukončeno, další dávka letermoviru má být zvýšena na 480 mg jednou denně. Jestliže se dávkování cyklosporinu dočasně vysadí kvůli vysokým hladinám cyklosporinu, není nutná úprava dávky letermoviru*. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SmPC. Současné podávání s pimozidem, s námelovými alkaloidy, s třezalkou tečkovanou (Hypericum perforatum). Pokud se letermovir kombinuje s cyklosporinem: Současné podávání dabigatranu, atorvastatinu, simvastatinu, rosuvastatinu nebo pitavastatinu je kontraindikováno. (4.4 a 4.5 SmPC). **Lékové interakce:** PREVYMIS se s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A a mají úzká terapeutická okna (např. alfentanil, fentanyl a chinidin), musí používat opatrně, protože současné podávání může vést ke zvýšeným plasmatickým koncentracím substrátů CYP3A. Doporučuje se pečlivé monitorování a/nebo úprava dávkování současně podávaných substrátů CYP3A (4.5 SmPC). Během prvních dvou týdnů po nasazení a vysazení letermoviru, i po změně cesty podávání letermoviru, se obecně doporučuje častější monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu a sirolimu (viz bod 4.5). Letermovir je středně silným induktorem enzymů a transportérů. Indukce může vést ke sníženým plasmatickým koncentracím některých metabolizovaných a transportovaných léčivých přípravků (4.5 SmPC). Proto se v případě vorikonazolu doporučuje terapeutické monitorování hladin léčiva (TDM). Současnému podávání dabigatranu je nutno se kvůli riziku snížení účinnosti dabigatranu vyhnout. Inhibitory OATP1B1 nebo 3: Současné podávání letermoviru s léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů OATP1B1/3 může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím letermoviru. Pokud se letermovir podává současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1/3), doporučená dávka letermoviru je 240 mg jednou denně u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností alespoň 30 kg. Pokud se perorální letermovir podává současně s cyklosporinem pediatrickým pacientům s tělesnou hmotností méně než 30 kg, dávka má být snížena (4.2 a 5.2 SmPC). Pokud se k letermoviru kombinovanému s cyklosporinem přidávají jiné inhibitory OATP1B1/3, doporučuje se opatrnost. Příklady inhibitorů OATP1B1 zahrnují gemfibrozil, erythromycin, klarithromycin a několik inhibitorů proteázy (atazanavir, simeprevir). Fertilita, těhotenství a kojení: Údaje o používání letermoviru u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (5.3 SmPC). Podávání přípravku PREVYMIS se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se letermovir vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování letermoviru do mléka (5.3 SmPC). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku PREVYMIS. **Nežádoucí účinky:** *HSCT:* V hodnocení P001 dostávalo 565 dospělých příjemců HSCT po dobu 14 týdnů po transplantaci letermovir nebo placebo a po dobu 24 týdnů po transplantaci bylo sledováno z hlediska bezpečnosti. Nejčastěji hlášenými NÚ vyskytujícími se u nejméně 1 % subjektů ve skupině léčené letermovirem a s frekvencí vyšší než u placeba byly: nauzea (7,2 %), průjem (2,4 %) a zvracení (1,9 %). Nejčastěji hlášenými NÚ, které vedly k vysazení letermoviru, byly: nauzea (1,6 %), zvracení (0,8 %) a bolest břicha (0,5 %). Ve studii P040 dostávalo 218 dospělých příjemců HSCT letermovir nebo placebo od 14. týdne (~100 dnů) do 28. týdne (~200 dnů) po HSCT a bylo sledováno z hlediska bezpečnosti do 48. týdne po HSCT. Hlášené nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem letermoviru charakterizovaným ve studii P001. *Transplantace ledviny:* Ve studii P002 dostávalo 292 dospělých příjemců transplantované ledviny letermovir do 28. týdne (~200 dní) po transplantaci. *Pediatrická populace:* Hodnocení bezpečnosti letermoviru u pediatrických pacientů od narození do věku 18 let bylo založeno na klinickém hodnocení fáze 2b (P030). V klinickém hodnocení P030 bylo 63 příjemců HSCT léčeno letermovirem do 14. týdne po HSCT. Rozdělení podle věku bylo následující, tj. 28 dospívajících, 14 dětí ve věku 7 až méně než 12 let, 13 dětí ve věku 2 roky až méně než 7 let a 8 dětí ve věku méně než 2 roky (5 z nich mladších než 1 rok). Nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích letermoviru u dospělých*. **Lékové formy:** 240 mg potahované tablety. 240 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/17/1245/001, EU/1/17/1245/002, EU/1/17/1245/003, EU/1/17/1245/004. **Datum revize textu:** 25.04.2025* **RCN:** 000026329-CZ* **Všimněte si změn v textu.* **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.** ISI-4903

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: 28462564
Tel.: +420 277 050 000, e-mail: dpoc_czechslovak@msd.com, www.msd.cz

CZ-CYT-00156
Datum přípravy: 10/2025

MSD

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Cardiac metastasis of urothelial carcinoma mimicking ST-elevation myocardial infarction **479**
Srdeční metastázy uroteliálního karcinomu napodobující infarkt myokardu s elevací ST
Chaloupková L., Suchánek V., Büchler T.

MET exon 14 skipping gene-positive lung adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia in lungs and metachronous lung adenocarcinoma **484**
Adenokarcinom plic se skipping mutací MET exonu 14 spojený s atypickou adenomatózní hyperplazií v plicích a metachronním adenokarcinomem plic
Sunabe H., Maezawa Y., Shiozawa T., Ohara G., Takayashiki N., Satoh H.

AKTUALITY Z NÚVR | NUVR REPORTS **489**

OPDIVO® SC
subcutaneous nivolumab for injection

RYCHLEJŠÍ APLIKACE
v porovnání s i.v.[1]*

OPDIVO® SC je podáváno jako 3 až 5minutová subkutánní injekce[1]

*Rychlejší podání ve srovnání s 30minutovou infuzí přípravku OPDIVO® i.v. Tyto časové údaje nezahrnují další aspekty léčby; skutečné doby podání se mohou lišit. Musí být podáváno zdravotnickým pracovníkem.[1] i.v. – intravenózní; SC – subkutánní.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 600 mg injekční roztok. Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumab 120 mg v 1 ml injekčního roztoku. **Indikace:** Melanom: v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých 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. 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. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální 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 uroteliálního karcinomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s uroteliálním karcinomem postihujícím svalovinu (MIUC) s expresí PD-L1 na nádorových buňkách ≥ 1 %. 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. 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 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 ≥ 1 %. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce (EC nebo GEJC): monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJC po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální junkce (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. **Dávkování:** Monoterapie: buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny (všechny indikace). 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 buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1 200 mg). ***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 buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1 200 mg). ***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 buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 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 buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. Kombinace s kabozantinibem: ***RCC:*** buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny s kabozantinibem 40 mg perorálně každý den. Kombinace s chemoterapií: ***ESCC:*** buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny. ***Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:*** 600 mg s.c. každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny každé 2 týdny. ***Neresekovatelný nebo metastazující UC v 1. linii:*** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců. U léčby RCC v kombinaci s kabozantinibem léčba pokračuje do progrese, nepřijatelné toxicity nebo po dobu max. 24 měsíců. Léčba kabozantinibem pokračuje do progrese nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze subkutánní podání, další podrobnosti viz SmPC. **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 NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2, s aktivními mozkovými metastázami, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. Další zvláštní upozornění viz SmPC. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně 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, anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypokalemie a hyperkalcemie. *Více podrobností k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC.* **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 5 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce s uzávěrem a oranžovým odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/005. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 05/2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

Reference: 1. Opdivo® 600 mg injekční roztok (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2025.

1506-CZ-2500039

Bristol Myers Squibb®

Bristol-Myers Squibb spol. s r. o. | Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 | tel.: 221 016 111 | www.bms.com/cz

Cirkulující nádorová DNA u HPV asociovaných nádorů hlavy a krku – nový klinický nástroj v éře precizní onkologie

Circulating tumor DNA in HPV-associated head and neck cancers – a novel clinical tool in the era of precision oncology

Lacek M., Lohynská R.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Souhrn

Východiska: Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) představuje globálně závažný onkologický problém s rostoucí incidencí, zejména v důsledku HPV asociovaných orofaryngeálních karcinomů (oropharyngeal squamous cell carcinoma – OPSCC). Tyto nádory se liší od HPV negativních jednotek biologicky, klinicky i prognosticky. Konvenční diagnostické postupy, založené na tkáňové biopsii a zobrazovacích metodách, mají řadu limitací – od invazivity přes nemožnost sledovat dynamiku onemocnění až po nízkou senzitivitu při časné detekci recidiv. ***Cíl:*** Tato práce poskytuje komplexní přehled o problematice cirkulující nádorové DNA (ctDNA), konkrétně HPV asociované ctDNA, jako nového neinvazivního biomarkeru umožňujícího přesnější diagnostiku, sledování léčebné odpovědi a časnou detekci recidiv u pacientů s HNSCC. Závěr: ctDNA vykazuje specifické biologické a fyzikální vlastnosti, které umožňují její spolehlivou detekci a odlišení od běžné cirkulující DNA. Díky krátkému poločasu rozpadu poskytuje informace o dynamice onemocnění v reálném čase, přičemž její koncentrace i fragmentační vzorce odrážejí nádorovou zátěž a aktivitu onemocnění. Monitorování ctDNA má potenciál stát se zásadním klinickým nástrojem v éře precizní onkologie, neboť umožňuje časnější diagnostiku recidivy, přesnější stratifikaci pacientů a optimalizaci léčebných strategií u HPV asociovaných OPSCC.

Klíčová slova

dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku – lidský papilomavirus, cirkulující nádorová DNA (ctDNA) – precizní medicína v onkologii

Summary

Background: Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) represents a significant global oncological challenge with a rising incidence, particularly due to HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas (OPSCC). These tumours differ from HPV-negative entities biologically, clinically, and prognostically. Conventional diagnostic approaches, based on tissue biopsy and imaging techniques, face several limitations – from invasiveness and the inability to monitor disease dynamics to low sensitivity in the early detection of recurrence. ***Aim:*** This paper provides a comprehensive overview of circulating tumour DNA (ctDNA), specifically HPV-associated ctDNA, as a novel non-invasive biomarker enabling more accurate diagnosis, monitoring of treatment response, and early detection of recurrence in patients with HNSCC. Conclusion: ctDNA exhibits specific biological and physical characteristics that allow its reliable detection and differentiation from normal circulating cell-free DNA. Owing to its short half-life, ctDNA provides real-time insights into disease dynamics, while its concentration and fragmentation patterns reflect tumour burden and biological activity. Monitoring ctDNA holds significant potential as a pivotal clinical tool in the era of precision oncology, facilitating earlier recurrence detection, improved patient stratification, and optimization of therapeutic strategies in HPV-associated HNSCC.

Key words

head and neck squamous cell carcinoma – human papillomavirus – circulating tumour DNA (ctDNA) – precision oncology

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. Michal Lacek
Onkologická klinika
1. LF UK a FTN Praha
Vídeňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: michal.lacek@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 9. 2025
Přijato/Accepted: 17. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025422

Úvod

Dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) představuje onkologickou diagnózu s přibližně 931 000 novými případy a 467 000 úmrtími ročně. HPV pozitivní HNSCC, zejména orofaryngeální karcinom (oropharyngeal squamous cell carcinoma – OPSCC), představuje fyziologicky i klinicky odlišnou entitu oproti HPV negativnímu nádoru. Z epidemiologického hlediska se tyto nádory častěji vyskytují u mladších osob a nekuřáků [1,2].

HPV DNA se integruje do genomu hostitele a dochází k expresi virových onkoproteinů E6 a E7, které inaktivují tumor supresorové proteiny p53 a Rb. HPV pozitivní nádory vykazují lepší odpověď na léčbu, vyšší míru přežití a odlišné vzorce metastazování. Pacienti s HPV pozitivním OPSCC mají 5letou míru přežití 85–90 %, zatímco u HPV negativních případů se toto přežití pohybuje mezi 40–60 % [3–5].

Standardní diagnostika HNSCC spočívá v invazivním odběru tkáně, jenž může být obtížný u anatomicky složitě přístupných oblastí. Navíc tkáňová biopsie poskytuje pouze statický obraz nádoru v čase odběru, nikoliv dynamické změny, které se odehrávají během progrese nebo léčby. Vzhledem k nádorové heterogenitě nemusí malý vzorek odpovídat skutečné nádorové zátěži. Monitorování léčebné odpovědi komplikuje i obtížné rozlišení mezi reziduálním nádorem a poradiačními změnami. V neposlední řadě mají konvenční zobrazovací metody nízkou senzitivitu pro časnou detekci recidivy [6].

Cirkulující nádorová DNA – biologické základy a mechanizmy

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) představuje fragmenty DNA, které jsou uvolňovány z nádorových buněk do krevního oběhu prostřednictvím několika mechanizmů. Patří mezi ně apoptóza, tedy programovaná buněčná smrt, při níž dochází k uvolnění fragmentovaných nukleových kyselin. Dalším mechanizmem je nekróza, při níž nastává nekontrolovaná buněčná smrt s masivním uvolněním buněčného obsahu. ctDNA může být rovněž uvolňována aktivní sekrecí. Předpokládá se, že k množství ctDNA v oběhu přispívá i lýza cirkulujících nádorových buněk (CTC). Studie naznačují, že lýza CTC prostřednictvím fagocytózy nádorově asociovanými makrofágy (TAMs) může vést k uvolnění DNA do cirkulace. Množství ctDNA v oběhu je ovlivněno typem rakoviny, stadiem nádoru, nádorovou zátěží, buněčným obratem a odpovědí na léčbu [7,8].

ctDNA vykazuje specifické biologické a fyzikální vlastnosti, které umožňují její detekci a odlišení od běžné cirkulující volné DNA (cfDNA). Jedním z hlavních rozlišovacích parametrů je velikost fragmentů – ctDNA se typicky vyskytuje ve fragmentech o délce 150–200 párů bází, přičemž fragmenty vzniklé apoptózou dosahují délky 160–180 bp a ty aktivně secernované se pohybují mezi 150–250 bp. Průměrná délka ctDNA činí přibližně 176 bp, přičemž v případě HPV asociované ctDNA bývá velikost fragmentů ještě kratší [6,7,9]. Důležitým parametrem je také poločas rozpadu, který se u cfDNA pohybuje mezi 10 a 15 minutami. Díky tomu lze ctDNA využít pro sledování dynamiky onemocnění v reálném čase [7]. Koncentrace ctDNA v cirkulaci bývá obecně velmi nízká – u časných stadií nádorů tvoří méně než 0,01 % celkové cfDNA, zatímco u pokročilých onemocnění může dosahovat až 10 % [7]. Kromě kvantitativních charakteristik vykazuje ctDNA i specifické fragmentomické vzorce, např. stereotypní vzorce fragmentace pozorované u HPV genomů, což může dále zvýšit její diagnostickou a prognostickou hodnotu [6].

Metodologie detekce ctDNA

Kvantitativní PCR

Kvantitativní PCR (qPCR) představuje zavedenou a široce využívanou metodu pro detekci HPV DNA v různých typech vzorků, včetně plazmy, séra, slin a orálních výplachů. Senzitivita této metody se však mezi studiemi výrazně liší – pohybuje se v rozmezí 2,1–67,3 % v závislosti na typu vzorku, cílené oblasti genomu HPV (např. E6/E7) a použitém protokolu. V některých studiích uvádí citlivost 20,6 % v plazmě a pouhých 2,1 % v orálním výplachu [10,11], zatímco jiné dosahují citlivosti až 67,3 % při současné detekci E6 a E7 genů v plazmě [10,11]. Specificita qPCR bývá obecně vysoká – některé studie udávají 100% specificitu [8,10], jiné uvádějí hodnoty mezi 71,6 % a 97 % v závislosti na testu [5]. Limit detekce qPCR se pohybuje přibližně kolem 8 ± 3,4 kopie na reakci [10,11].

Navzdory těmto výhodám má qPCR i svá omezení. Nejvýraznější slabinou je nízká citlivost při detekci ctDNA, zejména u pacientů s nízkým počtem virových kopií [9–11]. Dále je zde omezená možnost multiplexace – ačkoli existují multiplexní qPCR testy pro detekci více typů HPV, jejich kapacita je výrazně nižší než u metod typu NGS [8,9,11]. Kromě toho qPCR neumožňuje komplexní genotypizaci všech variant HPV v jediné reakci a často vyžaduje doplňující testy pro identifikaci dalších subtypů [5,9,11]. Výsledky qPCR jsou rovněž silně závislé na kvalitě návrhu testu, např. na specifitě primerů, pozadí fluorescenčního signálu a přesnosti standardní křivky. Při velmi nízkém počtu virových kopií je obtížné spolehlivě odlišit falešně pozitivní od skutečně pozitivních vzorků, což může snižovat klinickou využitelnost této metody u časných stadií onemocnění [10,11].

Droplet digital PCR

Droplet digital PCR (ddPCR) představuje významný technologický pokrok oproti konvenční qPCR a nabízí řadu výhod. Senzitivita ddPCR se pohybuje v závislosti na typu vzorku a konkrétní studii od 37,9 % (např. ve slinách) až po 98,6 % (např. při diagnostice HPV pozitivního OPSCC) [6,10,11], přičemž v plazmatických vzorcích často dosahuje 66,7–95,9 % [9–11]. Specificita metody je velmi vysoká, běžně se udává v rozmezí 99–100 % [9,11]. Velkou výhodou ddPCR je její nízký detekční limit, který se pohybuje kolem 2 ± 1,1 kopie na reakci, což umožňuje spolehlivou detekci i při nízké virové zátěži [10,11].

Jedním z nejvýznamnějších přínosů této technologie je také schopnost absolutní kvantifikace – ddPCR umožňuje přesně určit počet kopií DNA bez nutnosti vytvářet standardní křivku, což zvyšuje robustnost a reprodukovatelnost výsledků [10,11]. Mezi hlavní omezení však patří skutečnost, že metoda je zaměřena primárně na detekci známých

Tab. 1. Srovnání detekčních metod.

Metoda	Senzitivita	Specificita	Detekční limit	Výhody	Omezení
qPCR	2,1–67 %	89–100 %	~8 kopií	nízké náklady, rychlost	nízká citlivost
ddPCR	56–98,4 %	99–100 %	~2 kopie	absolutní kvantifikace	omezený genomový pokryv
NGS	75–100 %	67–90 %	variabilní	komplexní analýza	vyšší náklady, složitost

ddPCR – droplet digital PCR, NGS – sekvenování nové generace, PCR – polymerázová řetězová reakce, qPCR – kvantitativní PCR

mutací nebo virových sekvencí v tzv. hotspot oblasti [9,10]. Ve srovnání s NGS má ddPCR omezené možnosti multiplexace, a při potřebě detekovat více mutací je nutné rozdělit vzorek DNA do několika paralelních reakcí. To může být problematické zejména u vzorků s limitovaným množstvím DNA, kde dochází ke ztrátě citlivosti [11,13].

Sekvenování nové generace

Sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) představuje nejpokrokovější platformu pro analýzu ctDNA a nabízí jedinečné možnosti v oblasti diagnostiky a monitorování nádorových onemocnění. Obecné NGS přístupy dosahují senzitivity 75–100 % [9–11] pro detekci HPV a specificity 98 % [5,11]. Umožňují komplexní genomovou analýzu, detekci neznámých mutací a analýzu ultrakrátkých fragmentů ctDNA [10,11].

Mezi specifické metody NGS patří:

CAPP-Seq (cancer personalized profiling by deep sequencing)

Tato metoda využívá hybrid capture s panely optimalizovanými pro HNSCC. Dosahuje senzitivity 51,7 % při základní detekci u HNSCC. Výhodou je personalizovaný přístup a široké genomové pokrytí, ale oproti tumor specifickým metodám vykazuje nižší senzitivitu [11].

HPV-seq

HPV-seq představuje nejcitlivější metodu pro detekci HPV ctDNA. Využívá dual-strand hybrid capture pokrývající celý HPV genom a dosahuje 100% senzitivity pro detekci minimální reziduální nemoci (minimal residual disease – MRD) s detekčním limitem pod 0,03 kopie/ml plazmy. Současně umožňuje genotypizaci a kvantifikaci všech genotypů HPV, provádí fragmentomickou analýzu a identifikuje místa integrace HPV DNA, čímž překonává limitace ddPCR [11].

RaDaR assay

Tato metoda využívá multiplexní PCR amplifikaci tumor specifických variant a dosahuje 88% senzitivity při základní detekci u pokročilého HNSCC (LA-HNSCC) a 100% specificity pro detekci MRD. Je ideální pro monitorování nonvirových HNSCC, kde není přítomna HPV DNA [11]. Srovnání detekčních metod je uvedeno v tab. 1.

Biologické materiály pro analýzu ctDNA

Krevní plazma

Krevní plazma zůstává nejčastěji používaným biologickým materiálem pro analýzu ctDNA. Mezi hlavní výhody patří nejširší klinická zkušenost, standardizované protokoly a schopnost reprezentovat systémovou nádorovou zátěž, což ji činí vhodnou pro všechny lokalizace HNSCC. Technické aspekty zahrnují použití EDTA jako preferovaného antikoagulancia, nutnost zpracování vzorku do 4 hodin od odběru, koncentrace ctDNA je obvykle pod 1 % celkové cfDNA. Mezi omezení patří invazivní charakter odběru, možnost kontaminace genomickou DNA, vliv zánětlivých procesů a degradace ctDNA při dlouhodobém skladování [11,13]. Např. zkumavky PAXgene® Blood ccfDNA Tube jsou speciálně vyvinuté odběrové zkumavky pro stabilní uchování cirkulující buněčně volné DNA (ccfDNA/cfDNA) v plné krvi.

Sliny

Sliny představují atraktivní neinvazivní alternativu ke krevní plazmě. Klinické výhody zahrnují 93% konkordanci s plazmou při detekci ctDNA, vhodnost zejména pro orální a orofaryngeální karcinomy, snadný a opakovaný odběr a často vyšší koncentrace ctDNA u lokálně pokročilých nádorů. Molekulárně jsou sliny bohatým zdrojem biomarkerů včetně ctDNA, RNA, proteinů a metabolitů, přičemž HPV ctDNA dosahuje podobné úrovně jako v plazmě, což je vhodné pro monitorování OPSCC. Limitaci představuje nižší koncentrace ctDNA u systémových metastáz, kontaminace bakteriální DNA a variabilita produkce slin [5,11].

Jiné materiály

Moč a pleurální tekutina jsou uváděny jako potenciální biofluidy využitelné pro účely tekuté biopsie, nicméně jejich uplatnění v kontextu detekce HPV DNA u HNSCC zatím zůstává nejasné. Přestože některé zdroje zmiňují moč jako vhodný materiál pro neinvazivní diagnostiku, konkrétní údaje týkající se přítomnosti HPV DNA v moči pacientů s HNSCC chybějí [6].

Klinické aplikace ctDNA u HPV pozitivních HNSCC

Diagnostika

Detekce HPV specifické ctDNA přináší nové možnosti v oblasti časné diagnostiky HPV pozitivních HNSCC. Tekuté biopsie, které zahrnují detekci HPV ctDNA, představují slibnou minimálně invazivní techniku, která může snížit zátěž pro pacienty i zdravotnický systém v diagnostice HPV pozitivních HNSCC [6,11].

Schopnost detekovat i malé nádory naznačuje, že HPV ctDNA by mohla být snadno využitelná ve screeningových studiích pro časný záchyt one-

mocnění [9,11]. V několika studiích byla HPV ctDNA detekována dokonce několik let před klinickým projevem onemocnění, což otevírá cestu k presymptomatickému záchytu. Studie Rettiga et al. ukázala, že HPV ctDNA byla přítomna v plazmě přibližně 30,5 měsíce před stanovením diagnózy u 43 % pacientů s HPV pozitivním OPSCC [6,11].

Tato metoda může také sloužit ke screeningu rizikových populací, např. asymptomatických jedinců s vysokou virovou zátěží. Účelem tekuté biopsie ve screeningovém kontextu by bylo identifikovat subklinické nádory v časném stadiu onemocnění [9,11]. Např. detekce nádorové DNA viru Epsteina-Barrové (EBV) v plazmě je používána ve screeningu nazofaryngeálního karcinomu (nasopharyngeal carcinoma – NPC) v endemických oblastech, což demonstruje, že NPC lze zachytit u asymptomatických pacientů v časnějším stadiu [9,11]. Tento přístup lze považovat za analogii pro detekci HPV ctDNA.

V případech, kdy není dostupné dostatečné množství nádorové tkáně z biopsie, může HPV ctDNA napomoci diferenciální diagnostice mezi HPV pozitivními a HPV negativními nádory. Standardní diagnostické metody založené na biopsii tkání jsou invazivní, vyžadují delší dobu zpracování a přípravy vzorku a často je k dispozici nedostatečné množství materiálu pro komplexní genomovou analýzu [6,7,11]. Ve studii byla HPV ctDNA detekována v předléčebných plazmatických vzorcích u většiny pacientů s HPV pozitivním OPSCC, ale u žádného pacienta s HPV negativním HNSCC ani u zdravých kontrol [8]. To poukazuje na potenciál pro využití v diferenciální diagnostice. Pokud není chirurgický zákrok možný ze zdravotních důvodů, může ctDNA představovat cennou alternativu pro molekulární stratifikaci a výběr vhodné terapie [10,13].

Molekulární staging

Kvantifikace ctDNA může sloužit jako objektivní ukazatel nádorové zátěže – její hladiny často korelují s objemem primárního tumoru. Výzkum prokázal souvislost mezi množstvím HPV ctDNA detekovaným v krvi a charakteristikami onemocnění, jako jsou velikost nádoru a klinické stadium [6,7,11]. Předléčebné počty kopií HPV DNA v plazmě signifikantně korelovaly s metabolickým objemem nádoru v uzlinách (hodnoceným pomocí FDG-PET) [8]. Významná je rovněž schopnost ctDNA detekovat u HPV pozitivních pacientů s HNSCC okultní metastatické postižení v případech, kdy je radiologické vyšetření negativní [6,11].

Monitorování terapeutické odpovědi

Kinetika ctDNA během léčby

Analýza dynamiky HPV specifické ctDNA poskytuje cenné informace o průběhu léčby. U léčených pacientů je rychlý pokles hladin ctDNA spojen s dobrou léčebnou odpovědí [6,8,9,11]. Naopak perzistence ctDNA po léčbě signalizuje reziduální chorobu nebo recidivu [6,7, 8,10]. Během systémové léčby, zejména imunoterapie, může ctDNA sloužit jako časný ukazatel účinnosti terapie [13]. Kinetika HPV ctDNA tedy obecně koreluje s kontrolou onemocnění [7,11].

Personalizace léčby

Na základě kinetiky ctDNA lze individualizovat léčebný přístup. Pacienti s rychlým poklesem ctDNA mohou být vhodní kandidáti k deeskalaci léčby, což vede ke snížení toxicity [10,12,14]. Naopak perzistence ctDNA může indikovat potřebu intenzifikace nebo změny terapeutické strategie [6,8,11]. V kontextu adjuvantní terapie mohou být pacienti s detekovatelnou MRD vhodnými kandidáty pro její nasazení [6,7].

Detekce MRD

Definice a časování

MRD je definována jako detekce ctDNA, konkrétně HPV ctDNA, po ukončení kurativní léčby [6,8,11,15]. Longitudinální monitorování HPV ctDNA během postléčebného sledování dokáže přesně detekovat klinickou recidivu onemocnění [11,15]. Optimální čas pro její vyhodnocení je mezi 4. a 8. týdnem po terapii, kdy by již měla být dosaženo biologické clearance ctDNA [6,9]. Obecně bylo dosaženo nedetekovatelných hladin HPV16 ctDNA do 6.–7. týdne od začátku chemoradioterapie [6,9].

Pozitivní nález MRD po tomto období je spojen se sedminásobně vyšším rizikem relapsu. Konkrétně, přítomnost HPV ctDNA pro detekci recidivy onemocnění má poměr rizika (hazard ratio) 7,97 [6]. Detekce HPV ctDNA ve dvou po sobě jdoucích vzorcích plazmy měla vysokou (94 %) pozitivní prediktivní hodnotu (95% CI 70–099 %) a 100% negativní prediktivní hodnotu (95% CI 96–100 %) pro identifikaci recidivy onemocnění [11], a naopak u pacientů s nedetekovatelnou HPV ctDNA ve všech postléčebných časových bodech nedošlo k recidivě nádorového onemocnění [11].

Metodologické aspekty

Pro detekci MRD se ukazuje jako velmi účinný přístup založený na sekvenování HPV (HPV-seq), což je typ technologie NGS s citlivostí testu 95 % a specificitou 98,1 % [5]. Technologie eTAm-Seq prokázala citlivost 99,17 % [13].

Pro porovnání, droplet digitální PCR (ddPCR) pro HPV16 ctDNA dosáhla ve studiích citlivosti 70–92,8 % [9,10]. Výsledky publikovaných studií tak naznačují vyšší detekční citlivost HPV-seq než ddPCR.

Prognostická hodnota ctDNA

Následující podkapitoly se věnují jednotlivým aspektům klinické užitečnosti HPV ctDNA – bazálním hladinám před léčbou, dynamice během léčby a významu poléčebné detekce v predikci klinických výsledků.

Význam bazální ctDNA (baseline)

Koncentrace HPV ctDNA v plazmě před zahájením léčby je v literatuře často uváděna jako ukazatel rozsahu onemocnění [6]. Studie prokázaly, že bazální hladiny HPV ctDNA korelují s objemem nádoru v lymfatických uzlinách a s celkovým stadiem onemocnění [8]. Vyšší počáteční hladiny HPV ctDNA jsou spojeny s pokročilejším stadiem onemocnění [6,13]. Jsou však publikována data, kde byl zaznamenán pouze mírný trend k vyšší koncentraci HPV ctDNA u pokročilejších stadií onemocnění a statisticky významná korelace mezi bazálními hladinami HPV ctDNA a prognózou (např. přežíváním bez progrese nebo celkovým přežíváním) nebyla vždy jednoznačně prokázána a výsledky v literatuře jsou v tomto ohledu nejednotné [7].

Poléčebná ctDNA a klinické výsledky

Monitorování HPV ctDNA po ukončení léčby se ukázalo jako cenný prognostický marker pro HPV asociovaný OPSCC [10]. U pacientů, u nichž byla HPV ctDNA po léčbě ve všech časových bodech nedetekovatelná, nebyla zaznamenána žádná recidiva onemocnění, což odpovídá 100% negativní prediktivní hodnotě (NPV) [11]. Naopak dva po sobě následující pozitivní testy HPV ctDNA v rámci sledování po léčbě vykazovaly pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) 94 % pro biopticky potvrzenou recidivu [10]. Medián intervalu mezi první pozitivitou HPV ctDNA a biopticky verifikovanou recidivou činil 3,9 měsíce [11]. Přítomnost HPV ctDNA po léčbě je obecně silně spojena s nepříznivou prognózou, včetně kratší doby přežívání bez relapsu, přežívání bez progrese i celkového přežívání [6]. Nedostatečná eliminace HPV ctDNA po terapii významně koreluje s rizikem relapsu onemocnění [6]. Tato zjištění naznačují, že monitorování HPV ctDNA může napomoci časné detekci recidivy a potenciálně zvýšit účinnost následné záchranné léčby [6].

Dynamika ctDNA během léčby

Dynamika HPV ctDNA během léčby vypovídá o odpovědi nádoru na léčbu. Během chemoradioterapie dochází k rychlému poklesu hladin HPV ctDNA, což koreluje s kontrolou onemocnění a úspěšným terapeutickým efektem [8]. Po ukončení radioterapie nebo krátce po dokončení úspěšné léčby se HPV ctDNA stává nedetekovatelnou [8]. V některých případech bylo v prvních týdnech po zahájení chemoradioterapie pozorováno přechodné zvýšení koncentrace HPV ctDNA, které může být důsledkem zvýšeného uvolňování virové DNA v důsledku buněčné smrti navozené účinnou léčbou [9]. Naopak nárůst hladin HPV ctDNA byl zaznamenán v období metastatického rozsevu nebo při recidivě onemocnění [8]. Celkově bylo prokázáno, že kinetika HPV ctDNA před léčbou i po jejím ukončení úzce koreluje s úspěšností nebo selháním terapie [6,13]. Monitorování dynamiky HPV ctDNA v průběhu léčby i v následném sledování má tedy významný klinický potenciál pro optimalizaci terapie a časnou predikci recidivy onemocnění [6].

Závěr

Detekce a kvantifikace ctDNA představuje do budoucna u HPV pozitivních HNSCC zásadní posun v managementu léčby. Dostupná data potvrzují její vysokou diagnostickou přesnost, výraznou prognostickou hodnotu a reálnou klinickou použitelnost v této specifické populaci pacientů. Jako klíčová součást moderní precizní onkologie přináší ctDNA potenciál k individualizaci léčby a optimalizaci sledování, což může významně přispět ke zlepšení výsledků péče prostřednictvím personalizovaných strategií.

Dedikace

Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR – DRO (Fakultní Thomayerova nemocnice – TUH, 00064190) a z projektu Národního ústavu pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID projektu č. LX22NPO5102) – financovaného Evropskou unií – Next Generation EU.

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. WHO: International Agency for Research on Cancer. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. [online]. Dostupné z: https://gco.iarc.fr/today/en.
3. Lechner M, Liu J, Masterson L et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. Nat Rev Clin Oncol 2022; 19(6): 306–327. doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
4. Tabatabaeian H, Bai Y, Huang R et al. Navigating therapeutic strategies: HPV classification in head and neck cancer. Br J Cancer 2024; 131(2): 220–230. doi: 10.1038/s41416-024-02655-1.
5. Tran VH, Nguyen TH, Pham VH et al. Advances in human papillomavirus detection and molecular understanding in head and neck cancers: implications for clinical management. J Med Virol 2024; 96(7): e29746. doi: 10.1002/jmv.29746.
6. Araujo M, Bouassaly J, Farshadi F et al. Current status of circulating tumor DNA and circulating cell alterations in HPV-associated head and neck cancer. Oral Oncol 2025; 167: 107417. doi: 10.1016/j.oraloncology.2025.107417.
7. Huang X, Duijf PHG, Sriram S et al. Circulating tumour DNA alterations: emerging biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. J Biomed Sci 2023; 30(1): 65. doi: 10.1186/s12929-023-00953-z.
8. Cao H, Banh A, Kwok S et al. Quantitation of human papillomavirus DNA in plasma of oropharyngeal carcinoma patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82(3): e351–e358. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.061.
9. Damerla RR, Lee NY, You D et al. Detection of early human papillomavirus-associated cancers by liquid biopsy. JCO Precis Oncol 2019; 3: PO.18.00276. doi: 10.1200/PO.18.00276.
10. Mattox AK, D'Souza G, Khan Z et al. Comparison of next generation sequencing, droplet digital PCR, and quantitative real-time PCR for the earlier detection and quantification of HPV in HPV-positive oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2022; 128(12): 105805. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105805.
11. Chera BS, Kumar S, Shen C et al. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 2020; 38(10): 1050–1058. doi: 10.1200/JCO.19.02444.
12. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable P16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN cancer research group trial (E3311). J Clin Oncol 2022; 40(2): 138–149. doi: 10.1200/JCO.21.01752.
13. Gale D, Lawson ARJ, Howarth K et al. Development of a highly sensitive liquid biopsy platform to detect clinically-relevant cancer mutations at low allele fractions in cell-free DNA. PLoS One 2018; 13(3): e0194630. doi: 10.1371/journal.pone.0194630.
14. Haderlein M, von der Grün J, Balermpas P et al. Deintensification of postoperative radiotherapy in head and neck cancer irrespective of human papillomavirus status-results of a prospective multicenter phase II trial (DIREKHT trial). Front Oncol 2024; 14: 1447123. doi: 10.3389/fonc.2024.1447123.
15. Misawa K, Imai A, Matsui H et al. Identification of novel methylation markers in HPV-associated oropharyngeal cancer: genome-wide discovery, tissue verification and validation testing in ctDNA. Oncogene 2020; 39(22): 4741–4755. doi: 10.1038/s41388-020-1327-z.

Registrácia detských malignít – súčasný stav a perspektívy

Registration of childhood cancer – current status and perspectives

Makohusová M.[1], Kaiserová E.[1], Kolenová A.[1], Bubanská E.[2], Stančoková T.[2], Oravkinová I.[3], Halušková V.[3] Žilinčanová L.[2], Hrašková A.[1], Puškáčová J.[1], Fedoráková J.[2], Fillová H.[2], Bician P.[2], Deák L.[3], Švec P.[4], Hlodáková V.[5], Valachová, G.[5], Krištof K.[5], Steliarova-Foucher E.[6]

[1] Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava, Slovenská republika
[2] Klinika pediatrickej onkológie a hematológie SZU a DFNsP, Banská Bystrica, Slovenská republika
[3] Oddelenie detskej onkológie a hematológie DFN Košice, Slovenská republika
[4] Transplantačná jednotka kostnej drene, KDHaO, NÚDCH, Bratislava, Slovenská republika
[5] Národný onkologický register Slovenskej republiky, Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava, Slovenská republika
[6] Sekcia pre dohľad nad rakovinou, Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny, Lyon, Francúzsko

Súhrn

Východiská: Rakovina u detí je závažným zdravotným problémom, ktorému sa v celosvetovom meradle stále nevenuje dostatočná pozornosť v porovnaní s onkologickými ochoreniami dospelých. Špecializované pediatrické onkologické registre zohrávajú dôležitú úlohu pri zhromažďovaní podrobných údajov o typoch nádorov, liečbe, genetických faktoroch, predispozičných syndrómoch a dlhodobej toxicite terapie. ***Cieľ:*** Cieľom tejto prehľadovej práce je zdôrazniť význam spolupráce medzi všeobecnými onkologickými registrami, špecializovanými pediatrickými onkologickými registrami a regionálnymi registrami pri epidemiologickom výskume detských malignít. Táto spolupráca prispieva k zlepšeniu úplnosti registrácie, presnosti diagnostiky, hodnotenia efektivity liečby a kvality následnej starostlivosti. ***Záver:*** Efektívne prepojenie všeobecných a pediatrických onkologických registrov prispieva k úplnosti a kvalite registrácie a umožňuje zohľadnenie všetkých dôležitých údajov, čo vedie k pokroku vo výskume, optimalizácii liečebných postupov a zlepšeniu kvality starostlivosti o detských onkologických pacientov.

Kľúčové slová

detské nádory – epidemiológia – register – incidencia – zber údajov

Summary

Background: Childhood cancer is a serious health issue that still does not receive sufficient attention on a global scale compared to cancer in adults. Specialized pediatric cancer registries play a crucial role in collecting detailed data on tumor types, treatment outcomes, genetic determinants, predisposition syndromes, and long-term treatment toxicity. ***Aim:*** The aim of this review is to emphasize the importance of collaboration between general and specialized pediatric cancer registries in epidemiological research of childhood malignancies and its impact on improving completeness of ascertainment, diagnosis, treatment, and follow-up care. ***Conclusion:*** The effective integration of data collected in general and pediatric cancer registries improves data quality and enables analysis of all relevant data, leading to advances in research, optimization of treatment, and improvement in the quality of care for pediatric cancer patients.

Key words

pediatric neoplasms – epidemiology – registry – incidence – data collection

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. Mgr. Miroslava Makohusová, PhD.
Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: miroslava.makohusova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 15. 6. 2025
Prijaté/Accepted: 5. 8. 2025

doi: 10.48095/ccko2025427

Význam registrácie nádorových ochorení

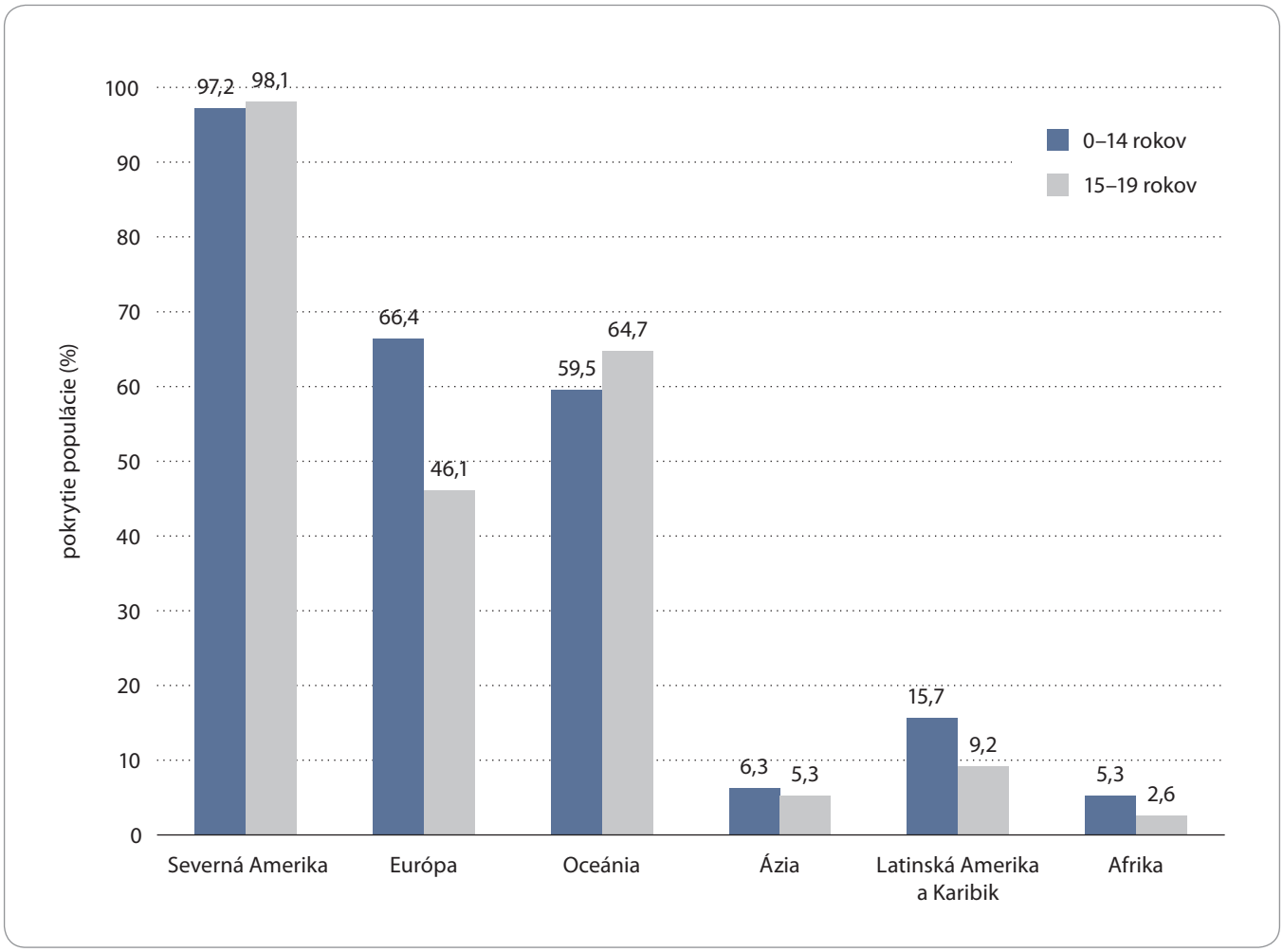
Registrácia nádorových ochorení detí si vyžaduje nepretržitú pozornosť, pretože počet nových prípadov neustále narastá. Stále častejšie pozorujeme, že niektoré typy malignít, ktoré sú typické pre dospelých, sa začínajú vyskytovať aj u mladších jedincov. Hoci je rakovina u detí pomerne zriedkavá, stále zostáva jednou z hlavných príčin úmrtia detí v rozvinutých krajinách [1–3].

Všeobecné onkologické registre zhromažďujú údaje o nádoroch vyskytujúcich sa vo všetkých vekových skupinách a zohrávajú kľúčovú úlohu v štúdii výskytu rakoviny v populácii. Takéto populačné registre zachytávajú prípady v celej populácii v narastajúcom počte rozvinutých krajín, avšak v rozvojových krajinách je situácia odlišná. Populačné registre sú tam zriedkavé a často zbierajú údaje len v mestách, kde prebieha liečba, čo znamená, že štatistiky väčšinou odrážajú stav v urbanizovaných oblastiach. Tento rozdiel v registrácii nádorov medzi rozvinutými a rozvojovými krajinami zdôrazňuje potrebu intenzívnej medzinárodnej spolupráce a podpory, aby sme získali presnejší obraz o výskyte rakoviny na globálnej úrovni, čo prispieva k etnologickému výskumu a k odbúravaniu nerovností [2].

Registrácia nádorov u detí

Hoci väčšina všeobecných populačných registrov zhromažďuje údaje o onkologických ochoreniach detí, často sa nevenuje nádorom u detí dostatočnú pozornosť, čo negatívne ovplyvňuje možnosti liečby a financovanie výskumu. Hlavnou príčinou je pravdepodobne zriedkavý výskyt, keďže detské nádory tvoria menej ako 1% všetkých zaznamenaných prípadov rakoviny v populáciách rozvinutých krajín. S cieľom zlepšenia informovanosti, plánovania a vyhodnocovania liečby začali v niektorých krajinách vznikať onkologické registre (graf 1), zamerané výhradne na zber a analýzu údajov o nádoroch v populácii detí a dospievajúcich [2].

Vzhľadom na pomerne nízky výskyt nádorov sa tieto špecializované registre sústreďujú na precízne spracovanie údajov a kladú dôraz na úzku spoluprácu s klinickými pracoviskami. Podľa miery prepojenia registra s klinickou praxou a jej kvality, dokážu takéto registre zbierať informácie o štádiu ochorenia, liečebných protokoloch, rizikových liečebných skupinách, prítomnosti pridružených ochorení, genetických zme-



Graf 1. Percentuálne pokrytie detskej populácie onkologickými registrami, ktoré boli schopné poskytnúť porovnateľné údaje do tretieho vydania štúdie Medzinárodná incidencia detskej rakoviny (IICC-3) v roku 2010 [30].

nách (genetické mutácie alebo chromozomálne abnormality, prestavby fúznych génov) a ďalších parametroch. Zameriavajú sa aj na sledovanie neskorých následkov liečby, čo je obzvlášť dôležité, pretože agresívna liečba v mladom veku môže viesť k zdravotným problémom v dospelosti [4]

Údaje o výskyte a prežívaní pacientov s onkologickým ochorením získavané prostredníctvom populačných registrov, či už všeobecných alebo pediatrických, sú kľúčové pre efektívne plánovanie a formovanie politiky verejného zdravia, ako aj pre posudzovanie úspešnosti liečby onkologických ochorení a pre výskum rizikových faktorov ich vzniku [5]. V prípade registrov detských nádorov môže byť tento účel doplnený o hodnotenie kvality poskytovanej starostlivosti, čo je umožnené najmä vďaka úzkej spolupráci registra s klinickými pracoviskami [2].

Prínos detských onkologických registrov

Hoci sú malígne ochorenia v detskom veku zriedkavé, ohrozujú rozvíjajúci sa organizmus a to formami odlišnými od typov nádorov pozorovaných u dospelých. Tieto rozdiely viedli k centralizácii liečby detských onkologických pacientov vo vysokošpecializovaných zariadeniach [5]. Centralizácia pacientov liečených štandardizovanou liečbou prispela k podstatnému zlepšeniu liečebných výsledkov v rozvinutých krajinách [6,7].

Mnohé liečebné centrá tiež zriadili nemocničné onkologické registre s cieľom sledovania kontrolovaných klinických skúšaní prebiehajúcich podľa medzinárodne vypracovaných protokolov, ako aj hodnotenia prognózy a výsledkov liečebných postupov. Ukázalo sa, že detské nemocničné onkologické registre prispievajú k zlepšeniu výsledkov liečby a k efektívnemu sledovaniu pacientov po jej ukončení [8]. Úzka spolupráca niekoľkých liečebných centier celej krajiny tak môže poskytnúť základ pre vytvorenie národného populačného registra pre nádorové ochorenia v detskom veku [2].

Je potrebné si však uvedomiť, že populačné a nemocničné registre majú rozdielne funkcie a pre zber dát využívajú odlišné zdroje a metódy [5]. Oba druhy registrov si však môžu navzájom dopĺňať údaje s použitím štandardných identifikačných údajov (v súlade s platnou legislatívou danej krajiny). Zatiaľ čo údaje vyprodukované nemocničnými registrami sa využívajú na hodnotenie kvality zdravotnej starostlivosti, výsledkov liečby, alebo finančnej efektívnosti procesov, údaje z populačných registrov sú nevyhnutné pre plánovanie, monitorovanie a hodnotenie národného plánu kontroly rakoviny [5]. Každý druh registra má svoje opodstatnenie a nenahraditeľnú funkciu. Výmena údajov medzi rôznymi monitorovacími systémami znásobuje užitočnosť každého z nich [2,9–13]. Ako príklad uvádzame Národný onkologický register detských malignít v Argentíne (Registro Oncopediatrico Hospitalario Argentino – ROHA), ktorý centralizuje údaje z nemocničných onkologických registrov špecializovaných liečebných centier a od detských onkológov. Väčšina prípadov pochádza zo siete 49 oddelení detskej onkológie, ktoré poskytli 86% prípadov zaregistrovaných v ROHA v období 2000–2008. Databáza registra je pravidelne doplňovaná údajmi z 12 všeobecných regionálnych populačných onkologických registrov, ktoré pokrývajú 20% celkovej populácie v príslušných regiónoch Argentíny. Dôležitým zdrojom údajov je aj národný register úmrtí. Vďaka intenzívnej spolupráci tak zabezpečili zamestnanci ROHA spoľahlivé informácie o výskyte detských nádorov v Argentíne. Odhadovaná komplexnosť údajov je 90% v roku 2014 [14,15].

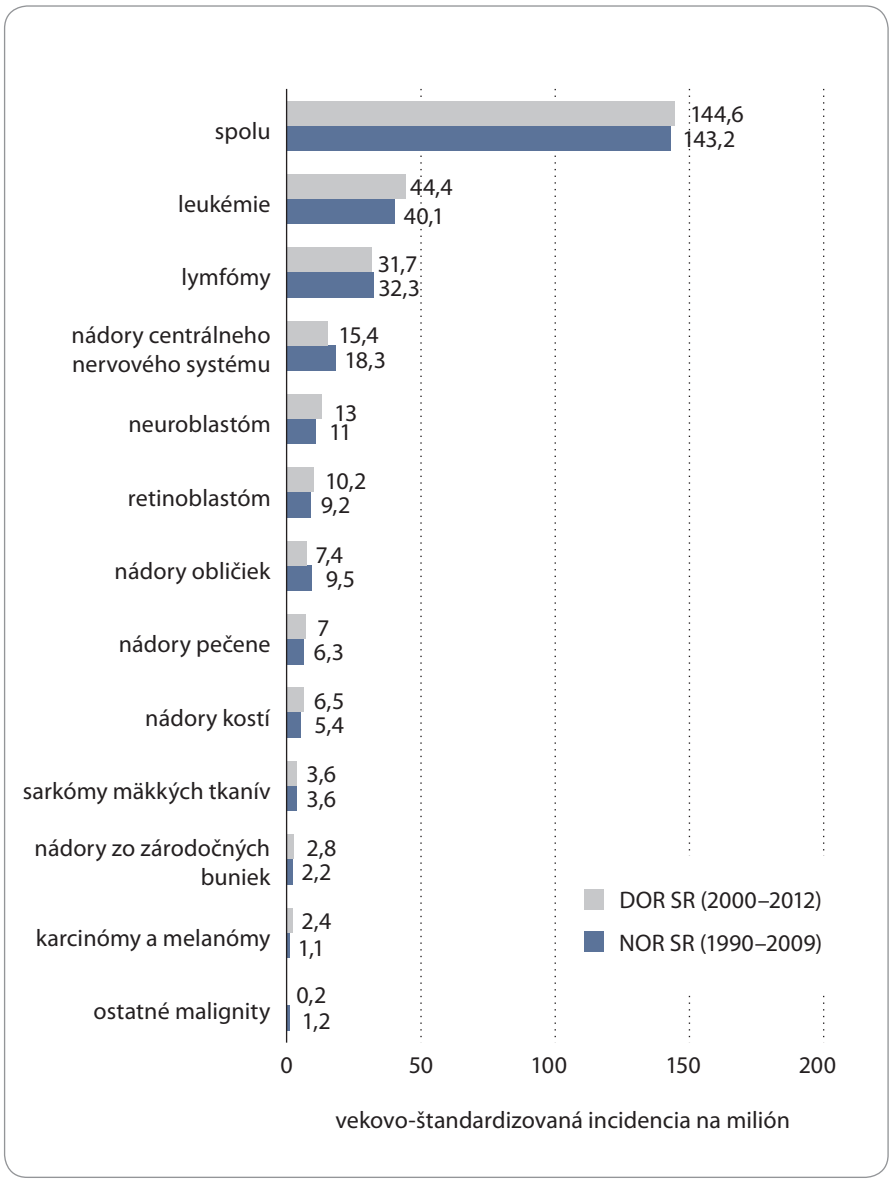
Keďže detské registre vznikli predovšetkým vďaka záujmu pediatrických onkologických spoločností, registrácia sa obmedzovala na ochorenia vo veku 0–14 rokov života. V medzinárodnom porovnaní sa v dôsledku špecifického prínosu detských onkologických registrov značne zvýšilo percento pokrytia detskej populácie v porovnaní s pokrytím všeobecnými registrami o 1% v Ázii, o viac ako 6% v latinskej Amerike a o 20% v Európe. Tieto údaje jednoznačne zdôrazňujú význam detských populačných registrov pri mapovaní výskytu malignít v detskej populácii, zároveň však poukazujú na nezrovnalosti dostupných údajov a umožňujú tak zlepšenie kompletnosti registrácie [16].

Treba však poznamenať, že tak ako určité percento detských nádorov môže chýbať vo všeobecných registroch, detské registre sú zvyčajne tiež ochudobnené o niektoré typy nádorov [16]. Špecializované pediatrické, podobne ako nemocničné registre, niekedy nedokážu získať informácie o pacientoch liečených v ambulantných zariadeniach alebo vo všeobecných onkologických oddeleniach. Na druhej strane vo všeobecných populačných registroch môžu chýbať údaje o nádoroch liečených v špecializovaných centrách, ako napríklad retinoblastóm liečený na oftalmológii, či nezhubné nádory centrálneho nervového systému liečené na neurológii [10–12,17]. Preto je nevyhnutné zabezpečiť spoluprácu a prístup k údajom.

Významným prínosom detských populačných registrov je značne rozšírené množstvo zhromažďovaných údajov, podporené tak priamym klinickým využitím, ako aj finančnou únosnosťou vďaka relatívne nízkym počtom nových prípadov. Tieto údaje zvyšujú hodnotu registra tým, že poskytujú cenný zdroj informácií pre štúdium determinantov výskytu nádorov a prežívania, kvality liečebného prístupu, rizika rozvoja neskorých následkov a iných dôležitých parametrov, čo má zásadný význam pre výskum, zabezpečenie verejnej zdravotnej politiky, ako aj zavádzanie inovatívnych liekov [18–20].

Stav registrácie detských malignít v Európe

Okolo roku 2010 bolo v Európe evidovaných viac ako 200 populačných onkologických registrov [21], ktoré na rozličných úrovniach rozvoja zbierali údaje o onkologických ochoreniach, vrátane detských pacientov. V Európskom regióne [2] (definícia podľa WHO) bolo registráciou pokrytých 52% detskej populácie vo veku 0–14 rokov; zodpovedajúci údaj pre Európsku úniu bol 83% [2]. Celonárodný zber dát prebiehal v 29 európskych krajinách buď pre všetky vekové skupiny, alebo iba pre detskú populáciu. V Európe fungovalo okolo roku 2010 63 registrov s údajmi o detských nádoroch, z toho 8 registrov bolo národných [2].



Graf 2. Porovnanie štandardizovanej incidencie skupín [30] malígnych ochorení v detskej populácii (veková skupina 0–14 rokov): Detský onkologický register SR (DOR SR, 2000–2012), Národný onkologický register SR (NOR SR, 1990-2009) [35,40].

Pokrytie detskej populácie registrami by mohlo dosiahnuť hodnotu 98%, keby sa ďalšie registre, zbierajúce dáta o detských nádorových ochoreniach, mohli zapojiť do medzinárodných štúdií a tým preukázať úplnosť a vysokú kvalitu ich údajov. Zahrnutie údajov do porovnávacích štúdii je najvyšším ocenením kvality registrácie, ktorý stále chýba niektorým existujúcim registrom zberajúcim údaje o nádoroch u detí [2,17].

V Nemecku vznikol Národný detský onkologický register v roku 1980 pre vekovú skupinu 0–14 ročných, ktorá bola v roku 2009 rozšírená na vek 15–17 ročných [22]. V Bielorusku celoštátny Register detských nádorových ochorení vznikol v rámci existujúceho všeobecného Národného registra, so zberom dát od roku 1990 pre vek 0–14 rokov a od roku 1998 zhromažďoval údaje aj pre vekovú skupinu 0–19 rokov [2].

Centralizované liečebné protokoly a celonárodná registrácia pre deti s leukémiou a solídnymi nádormi boli v Maďarsku zavedené Maďarskou pediatrickou onkologickou sieťou (HPON) v roku 1971. V tom istom roku bol založený Maďarský detský onkologický register (Országos Gyermektumor Regiszter). Poskytuje informácie o výskyte a úmrtnosti na malignity na populačnej úrovni pre vekovú skupinu do 15 rokov [23,24]. Vo Švajčiarsku sa detské nádorové ochorenia registrujú celonárodne od roku 1976 a zahrňujú aj prípady z Lichtenštajnska [2,20].

Vo Francúzsku je registrácia detských nádorových ochorení do veku 18 rokov zabezpečená spoluprácou dvoch národných registrov. Jeden z nich zaznamenáva hematologické malignity od roku 1990 a druhý sa zameriava na solídne nádory od roku 2000 [25,26]. V Grécku bola registrácia detských nádorových ochorení postupne rozširovaná na vybrané skupiny v období 1976–2012 [27]. Veľká Británia bola prvou krajinou s národným detským onkologickým registrom v období 1962–2012. V roku 2013 bola v Anglicku registrácia detských malignít zlúčená s ostatnými všeobecnými regionálnymi registrami, a sledovanie výskytu nádorov za toto územie prevzal Úrad verejného zdravotníctva, zatiaľ čo registrácia detských onkologických ochorení v Škótsku, Walese a Severnom Írsku pokračuje vo všeobecných registroch týchto administratívnych celkov [2]. V Českej republike sa registrácia detských nádorových ochorení konsoliduje v Brne a odobrené údaje sa poskytujú Ústavu zdravotníckych informácií a štatistiky Českej republiky (ÚZIS ČR), ktorý vedie Národný onkologický register (NOR ČR). Porovnaním Brnenských údajov s NOR ČR sa zistili nedostatky v oboch zdrojoch, čo podnietilo ich následnú kompletizáciu [28,29].

Väčšina detských onkologických registrov sa postupne rozširuje na populáciu adolescentov, teda vekovú skupinu 15–19 rokov. Údaje o detských nádorových ochoreniach sa tiež zbierajú v špecializovaných registroch pre detské nádory vo Švédsku, Holandsku, Rumunsku, Portugalsku, Španielsku, Taliansku, Turecku a v Slovenskej republike [2], z nich niektoré prispievajú svojimi údajmi aj do medzinárodných štúdií [30].

Súčasný stav registrácie detských nádorových ochorení v SR

Hlásenie novovzniknutých prípadov onkologických ochorení a úmrtí je na Slo-

vensku povinné od roku 1952 [31]. Národný onkologický register Slovenskej republiky (NOR SR) bol vytvorený v roku 1976 v Ústave experimentálnej Onkológie Slovenskej akadémie vied (SAV) v spolupráci s Národným onkologickým ústavom (NOÚ). Údaje o všetkých nových prípadoch boli doplnené retrospektívne od roku 1968 [31,32]. NOR SR združuje epidemiologické a vybrané klinické údaje o onkologických ochoreniach pacientov všetkých vekových skupín, ktorí majú trvalý pobyt v SR. Zbierané informácie zahŕňajú identifikáciu pacienta (meno, pohlavie, vek, trvalé bydlisko), popis nádoru (diagnóza podľa MKCH (medzinárodná klasifikácia chorôb), TNM (TNM systém klasifikácie štádia ochorenia: T – primárny nádor, N – lymfatické uzliny, M – metastázy), lateralita, spôsob stanovenia diagnózy, topografia a morfológia podľa MKCH-O, grading, údaje o primárnej liečbe a údaje o úmrtí. Register spadá pod Národné centrum zdravotníckych informácií SR, ktorý tiež vedie registre pre ostatné ochorenia. Zdroje údajov zahŕňajú povinné hlásenia, výsledky histológie a cytológie, správy z nemocničných a ambulantných zariadení, listy o prehliadke mŕtveho a pitevné správy. Databáza registra je každoročne porovnávaná s databázou všetkých hospitalizovaných osôb, ktorá bola zriadená Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v roku 2007. Dôležitým zdrojom údajov je aj databáza zomrelých poskytovaná Štatistickým úradom Slovenskej republiky. Nádory sú klasifikované podľa aktuálnych medzinárodných štandardov.

NOR SR prispel do 4. až 11. edície publikácie Cancer Incidence in Five Continents [33,34] a dáta boli tiež súčasťou všetkých troch vydaní Medzinárodnej incidencie detských onkologických ochorení (International Incidence of Childhood Cancer, graf 2) [35–37], databáz EUROCIM, EUROCARE, ACCIS a ďalších [17,38,39].

V záujme hodnotenia liečby a sledovania všetkých detí s rakovinou na Slovensku sa lekárske tímy troch špecializovaných detských onkologických centier v Bratislave, Banskej Bystrici a Košiciach dohodli na zhromažďovaní klinických údajov zozbieraných počas liečby. Tieto centrá využívajú jednotné liečebné postupy podľa európskych a amerických protokolov v rámci medzinárodných klinických skúšaní. Prvá verzia centralizovanej databázy pre onkologické ochorenia u detí a dospievajúcich bola zostavená doc. MUDr. E. Kaiserovou, CSc. v spolupráci s MUDr. E. Bubanskou, PhD. a MUDr. I. Oravkinovou v roku 2000 z iniciácie Sekcie detskej hematológie a onkológie pri Slovenskej pediatrickej spoločnosti. V roku 2014 boli všetky prípady nádorových ochorení prekódované do klasifikácie MKCH-O-3. Detský onkologický register Slovenskej Republiky (DOR SR) tak monitoruje od roku 2000 výskyt rakoviny v populácii mladšej ako 20 rokov a prežívanie týchto zaregistrovaných pacientov. Register obsahuje detailné informácie o diagnóze, o vybraných genetických zmenách, predispozičných faktoroch, o liečebných

Tab. 1. Porovnanie registračnej praxe v Detskom onkologickom registri SR (DOR SR) a v Národnom onkologickom registri SR (NOR SR).

Kategória	Detský onkologický register	Národný onkologický register (všeobecný)
Veková skupina	deti a mládež do 19 rokov	všetky vekové skupiny
Registrované ochorenia	zhubné nádory vrátane nádorov kože, histiocytózy X a niektorých benígnych nádorov, ako aj nádorov s hraničnou malignitou	všetky druhy onkologických ochorení vrátane vybraných nezhubných nádorov a nádorov s neistým biologickým správaním
Zdroj údajov	pediatrické onkologické pracoviská: Bratislava, Banská Bystrica, Košice	všetky ústavné a ambulantné zdravotnícke zariadenia (štátne a súkromné), patologické pracoviská, Štatistický úrad SR
Informovaný súhlas	áno	nie
Frekvencia aktualizácie	ročne – aktualizácia výstupov	ročne – aktualizácia výstupov
Prístupové práva	odborníci detskej onkológie a výskumníci	podľa platnej legislatívy
Pokrytie	celoštátna populácia vekovej skupiny 0–19 rokov s trvalým pobytom na území SR	celoštátna populácia všetkých vekových skupín s trvalým pobytom na území SR
Typ údajov	identifikačné údaje pacientov, popis nádorov, prognostické, genetické a klinické údaje	identifikačné údaje pacientov, popis nádorov, vybrané klinické údaje
Zálohovanie údajov	mesačne	denne
Klasifikačný systém	MKCH-O-3, MKCH-10, Torontské odporúčania na zber údajov o štádiu detskej rakoviny	MKCH-10, TNM 8. klasifikácia, Torontské odporúčania na zber údajov o štádiu detskej rakoviny

MKCH – Medzinárodná klasifikácia chorôb, MKCH-O – Medzinárodná klasifikácia pre onkologické ochorenia, TNM systém klasifikácie štádia ochorenia (T – primárny nádor, N – lymfatické uzliny, M – metastázy)

modalitách, rizikovej skupine, o štádiu ochorenia a odpovedi na liečbu, čo umožňuje zohľadniť charakteristiky potenciálne prispievajúce k vzniku nádorov a k výsledkom liečby (tab. 1).

Údaje z DOR SR registra (graf 2) pre vekovú skupinu 0–14 ročných sú súčasťou 3. vydania Medzinárodnej incidencie rakoviny u detí (International Incidence of Childhood Cancer, Third Edition, IICC-3 [30,40] a databázy ACCIS (The Automated Childhood Cancer Information System) [17,39] a taktiež poslúžili pri kategorizácii nových liekov pre detskú populáciu na Slovensku, akou je imunoterapia (Blinatumomab, CAR-T bunková terapia) a cielená liečba (inhibítory kinázových dráh). Jednotlivé pediatrické onkologické pracoviská tvoriace DOR SR poskytujú žiadané údaje do NOR SR. DOR SR aj NOR SR koordinujú svoju činnosť s Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (International Agency for Research on Cancer – IARC). DOR SR zhromažďuje prídavné údaje o pacientoch, ktorí úspešne absolvovali liečbu, čo umožňuje zhodnotiť potenciálne neskoré zdravotné následky, ktoré sa môžu vyvinúť po ukončení onkologickej liečby počas dlhodobého sledovania v rámci aktivít registra.

Oba registre, NOR SR a DOR SR, pokrývajú celé územie Slovenskej republiky, avšak líšia sa vo viacerých aspektoch, ako sú ich história, poslanie, cieľová veková skupina, zdroje údajov, metodika registrácie a obdobie, ktoré pokrývajú (tab. 1). Zatiaľ čo NOR SR zhromažďuje údaje o onkologických ochoreniach vo všetkých vekových kategóriách, DOR SR zhromažďuje viac klinických a predispozičných ukazovateľov so zameraním na detskú a adolescentnú populáciu. Od roku 2024 vstúpili oba registre do intenzívnejšej spolupráce s cieľom zvýšiť kvalitu dát v oboch registroch, optimalizovať komunikačné kanály a zefektívniť vzájomnú koordináciu v oblasti sledovania a správy onkologických ochorení, čo prispeje k presnejšiemu monitorovaniu vývoja onkologických ochorení v rôznych vekových skupinách.

Trendy rozvoja registrácie detských malignít

Registrácia onkologických ochorení a hodnotenie incidencie v populácii je základom rozvoja protirakovinovej politiky vo vyspelých krajinách. Existencia populačných registrov je zvyčajne znakom vysokého rozvoja krajiny. Napriek tomu, že rakovina predstavuje veľké percento ochorení a úmrtí, populačné onkologické registre neexistujú v mnohých krajinách s nízkym indexom ľudského rozvoja (human development index – HDI) [41], alebo pokrývajú malé percento ich populácie, ktorá niekedy nesprávne reprezentuje rakovinovú záťaž v populácii. V tomto všeobecnom kontexte sa pri registrácii detských onkologických ochorení stretávame s ďalšími špecifickými problémami, vlastným každej krajine [17].

Keďže onkologické ochorenia u detí predstavujú veľmi malú časť (do 5% v rozvojových krajinách) nádorových ochorení v populácii, zvyčajne sa im nedostáva dostatočnej pozornosti a boj proti rakovine sa zameriava na najčastejšie druhy nádorov, ktoré sú časté v staršom veku. Preto v roku 2018 Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) spustila celosvetovú iniciatívu pre rakovinu v detstve Global Initiative for Childhood Cancer (GICC) [42]. Keďže cieľom tejto iniciatívy je zvýšenie prežívania detí na celosvetový priemer 60% do roku 2030 a zachrániť tak milión životov [41], zber údajov o detských nádoroch populačnými registrami získal nevídaný význam. No údaje o onkologických ochoreniach u detí sú nedostatočné, neúplné, alebo nepresné, najmä v rozvojových krajinách a to aj tam, kde registrácia prebiehala, pretože sa úplnosti, kvalite a prezentácii údajov o malom počte nádorov, v detskej populácii, nevenovala dostatočná pozornosť. Preto sa v súčasnosti rozvíja registrácia onkologických ochorení špecificky v detskej populácii (tab. 2). Miera prežívania detí s onkologickým ochorením v krajinách s nízkymi a strednými príjmami väčšinou nie je skúmaná a podľa zriedkavých štúdii sa nachádza v rozhraní 20–50%, zatiaľ čo v najrozvinutejších krajinách 80% a viac detí prežije prinajmenšom 5 rokov po diagnóze [38].

S nástupom personalizovanej medicíny vzrastá záujem hlavne o zber podrobných genetických údajov o detských malignitách. Tieto informácie môžu pomôcť identifikovať vrodené predispozície, pochopiť mechanizmy vedúce k vzniku onkologických ochorení v detskej populácií a cielene prispôsobiť liečbu jednotlivým pacientom [43].

Registrácia detských nádorov teda nie je len pasívnym zhromažďovaním údajov, ale aktívnym nástrojom pre výskum, manažment liečby a zdravotnú politiku. Údaje pomáhajú zlepšiť diagnostiku, liečbu aj prevenciu, pričom zohľadňujú klinické, epidemiologické aj sociálnoekonomické faktory. Tab. 2 ukazuje prístup k registrácii detských nádorov v rôznych druhoch registrov. Každý z nich prispieva k spoznávaniu rôznych aspektov novotvarov u detí, od evidencie pacientov v nemocničnom registri pre zlepšenie starostlivosti až po komplexný nástroj zdravotnej politiky a epidemiologický výskum. Táto rozmanitosť registrácie odráža kompletnosť a šírku zberaných údajov a ich použitie pre rôzne účely [2].

Paradoxne, so zvyšovaním počtu registrov a množstva údajov zbieraných o každom pacientovi, sa medzinárodná spolupráca spočívajúca v zdieľaní údajov značne obmedzila po zavedení Všeobecného nariadenia o ochrane údajov (General Data Protection Regulation – GDPR) v 2018 [44]. Hoci na jednej strane GDPR umožňuje registráciu nádorových ochorení bez potreby informovaného súhlasu, na druhej strane dáva členským štátom dostatočnú voľnosť v interpretácii tohto zákona, takže viaceré krajiny vyžadujú súhlas so spracovaním osobných údajov aj pri zbere týchto údajov, ktoré sú potrebné pre rozvoj zdravotnej politiky. Navyše, zdieľanie údajov na medzinárodnej úrovni je nepomerne sťažené právnymi požiadavkami a v niektorých prípadoch sa nemôže vôbec uskutočniť. Táto prílišná opatrnosť brzdí pokrok, pretože pri detských onkologických ochoreniach väčšina krajín nedokáže nazhromaždiť dostatočný počet prípadov na efektívne štúdie – medzinárodná spolupráca je preto nevyhnutnosťou [45].

Slovensko má možnosť zapojiť sa do medzinárodnej spolupráce orientovanej na výskum rakoviny u detí cez štúdie koordinované IARC, ako IICC [30], CRICCS [46], Medzinárodné kohortové konzorcium pre detskú rakovinu (I4C) [47] a ďalšie. Predpokladom takejto spolupráce je dôsledné rešpektovanie

Tab. 2. Úlohy rôznych typov registrov pri sledovaní a znižovaní záťaže onkologických ochorení.

Registrácia	Informačný zdroj	Indikátor	Účel	Použitie
Nemocničný register (detských) nádorov	nemocnica v ktorej je register zriadený	• počty liečených pacientov • frekvencia typov nádorov • diagnostika • liečba • prežívanie liečených pacientov • financie	• porovnanie a zlepšovanie liečebných postupov • odhad finančného hospodárenia • plánovanie liečebnej kapacity nemocnice	plánovanie a hodnotenie zdravotnej starostlivosti v liečebných zariadeniach: • adekvátnosť diagnostiky • efektívnosť liečby • hospodárenie
Všeobecný populačný register (regionálny alebo národný)	• všetky zariadenia prichádzajúce do styku s onkologickými pacientami v danej populácii • stavy populácie (národná alebo regionálna štatistika) • databáza úmrtí • iné onkologické registre • iné populačné databázy	• incidencia • prežívanie v populácii • prevalencia • sekundárne malignity	monitorovanie celkovej chorobnosti a prežívania v populácii vzhľadom na: • obdobie • populačnú skupinu • pohlavie • vek • diagnózu • ďalšie zbierané informácie	plánovanie a hodnotenie národnej protirakovinovej politiky (zväčša cielená na najčastejšie rakovinové ochorenia): • preventívne opatrenia na zníženie výskytu • zlepšenie výsledkov liečby nádorov • prevencia zdravotných následkov • vzdelávanie zákonodarcov, zdravotnej spoločnosti a verejnosti • výskum
Populačný register detských nádorov (regionálny alebo národný)	• všetky zariadenia prichádzajúce do styku s onkologickými pacientami určeného veku • detailné stavy populácie (národná alebo regionálna štatistika) • databáza úmrtí (príčiny smrti) • iné onkologické registre • detailné zdravotné záznamy a testy • výsledky pravidelnej aktívnej kontroly zdravotného stavu prežívajúceho pacienta	• incidencia a jej determinanty • prežívanie pacientov v detskej populácii • neskoré následky • zdravotný stav s možnosťou cieleného hodnotenia vzhľadom na zbierané údaje, napr.: • sociálnoekonomické charakteristiky • genetické predispozície • štádium choroby v čase diagnózy • prognózu • podanú liečbu • čas od diagnózy po začatie liečby	monitorovanie chorobnosti a prežívania v detskej populácii vzhľadom na: • obdobie • populačnú skupinu • pohlavie • vek • diagnózu • ďalších zbieraných informácii odhad rizika výskytu nádorov alebo dopadu liečby, napr: • následné nádory • iné stavy podľa zbieraných informácií	plánovanie a hodnotenie národnej zdravotnej politiky cielenej na znižovanie záťaže rakoviny v detskej populácii: • opatrenia na zníženie výskytu • zlepšenie výsledkov liečby • prevencia zdravotných následkov • prevencia socioekonomického dopadu ochorenia • vzdelávanie zákonodarcov, zdravotnej spoločnosti a verejnosti • výskum cielený na detskú populáciu alebo na pacientov liečených na rakovinu v detstve

medzinárodných štandardných postupov a systémov, vrátane Medzinárodnej klasifikácie chorôb pre onkologické ochorenia (MKCH-O) [48] a špecifické odporúčania pre registráciu, väčšinou vyvinutej v spolupráci s Medzinárodnou asociáciou onkologických registrov (IACR) [49]. Takáto štandardizácia zabezpečuje, že údaje sú porovnateľné medzi rôznymi registrami a časovými obdobiami, čím sa zvyšuje kvalita a využiteľnosť údajov.

Vzhľadom na výrazné zlepšenie prežívania pri mnohých detských malignitách vzrastá počet bývalých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobé sledovanie, aby sa včas podchytili prípadné následky toxickej protirakovinovej liečby. Rozmanité následky sa môžu prejaviť po rôzne dlhom čase a výrazne ovplyvniť dĺžku a kvalitu života. Medzi najzávažnejšie následky patrí vznik nových nádorov, kardiovaskulárne choroby, hormonálne poruchy, zmeny v telesnom raste, zhoršenie

pamäte a schopnosti sústrediť sa, a tiež psychické problémy. Pacienti po onkologickej liečbe sa potýkajú aj so spoločenskými a sociálnymi dôsledkami, ako sú horší školský prospech, nižšia zamestnanosť, v niektorých prípadoch komplikovaný rodinný život, neplodnosť a skrátená dĺžka života [4]. Zachytenie neskorej toxicity v rannom štádiu je rozhodujúcim faktorom pre zlepšenie následnej starostlivosti a kvality života [50]. Sledovanie prevalencie neskorých následkov u prežívajúcich pacientov (childhood cancer survivors – CCS) umožňuje zdravotnému systému lepšie sa pripraviť na zabezpečenie adekvátnej starostlivosti pre túto populáciu. Monitorovanie následkov onkologickej liečby v detstve vyžaduje cielenú investíciu, ktorá sa vracia prostredníctvom efektívnejšej starostlivosti o CCS a podpory ich plnohodnotného životného uplatnenia [46].

Záver

Populačné registre poskytujú dôležité údaje pre výskum a kontrolu rakoviny tým, že pomáhajú identifikovať faktory ovplyvňujúce jej výskyt a hodnotiť výsledky zdravotnej starostlivosti. Detská onkológia si vyžaduje osobitný prístup a medzinárodnú spoluprácu, keďže detské nádory sa od nádorov u dospelých zásadne líšia svojou biológiou, incidenciou, prístupmi k liečbe, ako aj požiadavkami na dlhodobú starostlivosť.

Špecializované registre detských nádorov významne dopĺňajú údaje všeobecných registrov a poskytujú presné informácie nevyhnutné pre kvalitný klinický výskum, diagnostiku a liečbu detských onkologických pacientov. Spolupráca DOR SR s NOR SR, ako aj s medzinárodnými partnermi, je nevyhnutná na zlepšenie úplnosti, kvality a kvantity informácií o detských nádoroch na Slovensku a vo svete. Táto koordinácia umožní lepšie sledovanie a pochopenie vývoja týchto ochorení a podporí ich efektívnejší výskum a liečbu.

Prehlásenie

Autori označení ako pracovníci Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny / Svetovej zdravotníckej organizácie nesú výlučnú zodpovednosť za názory vyjadrené v tomto článku. Tieto názory nemusia nevyhnutne odrážať rozhodnutia, politiku alebo stanoviská Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny, ani Svetovej zdravotníckej organizácie.

Literatúra

1. Frazier AL, Piñeros M, Fuentes S et al. The global burden of childhood cancer: knowing what we do not know. Pediatr Blood Cancer 2017; 64(8): 14–16. doi: 10.1002/pbc.26532.
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Colombet M et al. Registration of childhood cancer: moving towards pan-European coverage? Eur J Cancer 2015; 51(9): 1064–1079. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.009.
3. Force LM, Abdollahpour I, Advani SM et al. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Oncol 2019; 20(9): 1211–1225. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30339-0.
4. Byrne J, Alessi D, Allodji RS et al. The PanCareSurFup consortium: research and guidelines to improve lives for survivors of childhood cancer. Eur J Cancer 2018; 103: 238–248. doi: 10.1016/j.ejca.2018.08.017.
5. Valsecchi MG, Steliarova-Foucher E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? Lancet Oncol 2008; 9(2): 159–167. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70028-7.
6. Stiller CA. Centralised treatment, entry to trials and survival. Br J Cancer 1994; 70(2): 352–362. doi: 10.1038/bjc.1994.306.
7. Stiller CA. Centralisation of treatment and survival rates for cancer. Arch Dis Child 1988; 63(1): 23–30. doi: 10.1136/adc.63.1.23.
8. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. Cancer 2008; 112(3): 461–472. doi: 10.1002/cncr.23205.
9. Schouten LJ, Van der Does-van den Berg A, Otter R et al. Accuracy and completeness of the registration of childhood leukaemia in The Netherlands, 1989–1992. Eur J Cancer 1997; 33(6): 891–894. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00524-2.
10. Dockerty JD, Becroft DMO, Lewis ME et al. The accuracy and completeness of childhood cancer registration in New Zealand. Cancer Causes Control 1997; 8(6): 857–864. doi: 10.1023/a:1018412311997.
11. Ramirez O, Aristizabal P, Zaidi A et al. Implementing a childhood cancer outcomes surveillance system within a population-based cancer registry. J Glob Oncol 2018; 4: 1–11. doi: 10.1200/JGO.17.00193.
12. Ballantine KR, Hanna S, Macfarlane S et al. Childhood cancer registration in New Zealand: a registry collaboration to asssess and improve data quality. Cancer Epidemiol 2018; 55: 104–109. doi: 10.1016/j.canep.2018.06.001.
13. Greenberg ML, Barr RD, DiMonte B et al. Childhood cancer registries in Ontario, Canada: lessons learned from a comparison of two registries. Int J Cancer 2003; 105(1): 88–91. doi: 10.1002/ijc.11004.
14. Moreno F, Loria D, Abriata G et al. Childhood cancer: incidence and early deaths in Argentina, 2000–2008. Eur J Cancer 2013; 49(2): 465–473. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.001.
15. Fedorovsky JM, Cuervo LG, Luciani S. Pediatric cancer registries in Latin America: the case of Argentina's pediatric cancer registry. Rev Panam Salud Publica 2017; 41: e152. doi: 10.26633/RPSP.2017.152.
16. Pineros M, Mery L, Soerjomataram I et al. Scaling up the surveillance of childhood cancer: a global roadmap. J Natl Cancer Inst 2021; 113(1): 9–15. doi: 10.1093/jnci/djaa069.
17. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, Lacour B et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42(13): 1915–1951. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.007.
18. Grabow D, Spix C, Blettner M et al. Strategy for long-term surveillance at the german childhood cancer registry – an update. Klin Padiatr 2011; 223(3): 159–164. doi: 10.1055/s-0031-1275352.
19. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S et al. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. Eur J Cancer Prev 2010; 19(3): 173–181. doi: 10.1097/cej.0b013e32833876c0.
20. Schindler M, Belle FN, Grotzer MA et al. Childhood cancer survival in Switzerland (1976–2013): time-trends and predictors. Int J Cancer 2017; 140(1): 62–74. doi: 10.1002/ijc.30434.
21. Forsea AM. Cancer registries in Europe – going forward is the only option. Ecancermedicalscience 2016; 10: 641. doi: 10.3332/ecancer.2016.641.
22. Grabow D, Spix C, Blettner M et al. Strategy for long-term surveillance at the german childhood cancer registry – an update. Klin Padiatr 2011; 223(3): 159–164. doi: 10.1055/s-0031-1275352.
23. Garami M, Schuler D, Jakab Z. Importance of the National Childhood Cancer Registry in the field of paediatric oncology care in Hungary. Orv Hetil 2014; 155(19): 732–739. doi: 10.1556/OH.2014.29918.
24. Hauser P, Jakab Z, Láng O et al. High incidence of brain tumors of childhood in Hungary between 1989 and 2001. Med Pediatr Oncol 2003; 41(6): 590–591. doi: 10.1002/mpo.10438.
25. Lacour B, Goujon S, Guissou S et al. Childhood cancer survival in France, 2000–2008. Eur J Cancer Prev 2014; 23(5): 449–457. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000006.
26. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S et al. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. Eur J Cancer Prev 2010; 19(3): 173–181. doi: 10.1097/cej.0b013e32833876c0.
27. Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N et al. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996–2006): a nationwide registration study. Arch Dis Child 2008; 93(12): 1027–1032. doi: 10.1136/adc.2007.133249.
28. Krejci D, Zapletalova M, Svobodova I et al. Epidemiological trends for childhood and adolescent cancers in the period 1994–2016 in the Czech Republic. Klin Onkol 2019; 32(6): 426–435. doi: 10.14735/amko2019426.
29. Krejci D, Zapletalova M, Svobodova I et al. Childhood cancer epidemiology in the Czech Republic (1994–2016). Cancer Epidemiol 2020; 69: 101848. doi: 10.1016/j.canep.2020.101848.
30. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG et al. International incidence of childhood cancer, 2001–2010: a population-based registry study. Lancet Oncol 2017; 18(6): 719–731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
31. Pleško I, Kramárová E, Vlasák V et al. Development of registration and cancer incidence rates and trends in Slovakia. Eur J Cancer 1991; 27(8): 1049–1052. doi: 10.1016/0277-5379(91)90279-m.
32. Plesko I, Dimitrova E, Somogyi J et al. Atlas of occurrence of malignant tumours in SSR. Bratislava: Veda 1989.
33. Safaei Diba Chakameh AJ. Slovakia 2008–2010. In: Bray F, Colombet M, Mery L et al. (eds). Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC 2017.
34. Bray F, Colombet M, Mery L et al. Cancer incidence in five continents. 2021 [online]. Available from: https://goums.ac.ir/files/digest/files/CI5_XI.pdf.
35. Diba CS, Pleško I. National cancer registry of Slovakia. In: International incidence of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2025.
36. Kramárová E, Pleško I, Black RJ et al. Improving survival for childhood cancer in Slovakia. Int J Cancer 1996; 65(5): 594–600. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960301)65:5<594::AID-IJC7>3.0.CO;2-Y.
37. Plesko I, Somogyi JDE. National cancer registry of Slovakia 1980–1989. In: Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ et al. (eds). International incidence of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1998.

38. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. Lancet Oncol 2014; 15(1): 35–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
39. WHO IARC. ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System. 2025 [online]. Available from: https://accis.iarc.fr/about/references/.
40. Makohusová M, Kaiserová E, Colombet M et al. The Slovak clinical cancer registry of children and adolescents. In: International Incidence of Childhood Cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2025.
41. UNDP. Human development reports. [online]. Available from: https://hdr.undp.org/.
42. WHO. The global initiative for childhood cancer. [online]. Available from: https://www.who.int/initiatives/the-global-initiative-for-childhood-cancer.
43. Forrest SJ, Geoerger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology. Curr Opin Pediatr 2018; 30(1): 17–24. doi: 10.1097/MOP.0000000000000570.
44. EDPB. Recommendations 01/2020 on measures that supplement transfer tools to ensure compliance with the EU level of protection of personal data. [online]. Available from: https://www.edpb.europa.eu/our-work-tools/our-documents/recommendations/recommendations-012020-measures-supplement-transfer_en.
45. Forjaz G, Kohler B, Coleman MP et al. Making the case for an International Childhood Cancer Data Partnership. J Natl Cancer Inst 2025; 117(8): 1539–1546. doi: 10.1093/jnci/djaf003.
46. WHO IARC. Cancer Risk in Childhood Cancer Survivors (CRICCS): understanding the causes to target prevention. 2024 [online]. Available from: https://criccs.iarc.who.int/.
47. The International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C): A research platform of prospective cohorts for studying the aetiology of childhood cancers. Paediatr Perinat Epidemiol 2018; 32(6): 568–583. doi: https://doi.org/10.1111/ppe.12519.
48. WHO. International classification of diseases for oncology, 3rd edition (ICD-O-3). 2024 [online]. Available from: https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology.
49. IACR. International Association of Cancer Registries. 2024 [online]. Available from: http://www.iacr.com.fr/.
50. Ehrhardt MJ, Krull KR, Bhakta N et al. Improving quality and quantity of life for childhood cancer survivors globally in the twenty-first century. Nat Rev Clin Oncol 2023; 20(10): 678–696. doi: 10.1038/s41571-023-00802-w.

Význam pohlaví a genderu ve výzkumu a léčbě zhoubných nádorů

Why sex and gender matter in cancer research and care

Stanková J., Hajdúch M.

Ústav molekulární a translační medicíny LF UK a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Biologické pohlaví a gender zásadně ovlivňují incidenci, biologii, průběh, léčbu i dlouhodobé přežití onkologických onemocnění. Tyto rozdíly vyplývají z komplexní interakce hormonálních, genetických, epigenetických, imunologických a behaviorálních faktorů. Jsou patrné např. u kolorektálního, plicního a uroteliálního karcinomu, a to jak v incidenci, tak v zastoupení histologických typů, frekvence onkogenních mutací, v imunitní odpovědi i léčebné odezvě. Ženy bývají citlivější na toxicitu chemoterapie, čelí častěji diagnostickému zpoždění a vyšší psychosociální zátěži. Muži naopak často vykazují vyšší morbiditu a horší prognózu u řady nádorových onemocnění a vyšší rezistenci k preventivním screeningovým programům. Transgender a nebinární osoby zůstávají ve výzkumu výrazně opomíjeny. Preklinické modely často nezohledňují pohlaví zvířecích či buněčných vzorků, což snižuje jejich translační hodnotu. Nové technologie, jako jsou multiomické přístupy, 3D organoidy či umělá inteligence, otevírají cestu k hlubšímu porozumění pohlavně specifickým mechanizmům vzniku a léčby nádorů a umožní v budoucnu personalizovat onkologickou péči podle pohlaví pacienta. ***Cíl:*** Cílem přehledové práce je shrnout aktuální poznatky o vlivu biologického pohlaví a genderu na incidenci, biologii a léčbu nádorových onemocnění, včetně behaviorálních a psychosociálních faktorů. Zvláštní pozornost je věnována karcinomům kolorekta, plic a močového měchýře jako příkladům pohlavně specifických rozdílů a současným výzvám v preklinickém výzkumu i klinické praxi. ***Závěr:*** Pohlaví a gender jsou klíčové determinanty onkologických výsledků a měly by být systematicky zohledňovány při návrhu studií, individualizaci terapie i tvorbě zdravotní politiky, včetně screeningových programů. Jejich integrace představuje nejen vědeckou, ale i etickou nutnost směrem k precizní a spravedlivé onkologické péči.

Klíčová slova

pohlaví – genderová identita – nádory – individualizovaná medicína – výzkum

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

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

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

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

doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D.
Ústav molekulární a translační medicíny
LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 5
779 00 Olomouc
e-mail: hajduchm@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 9. 9. 2025
Přijato/Accepted: 7. 10. 2025

doi: 10.48095/ccko2025436

Summary

Background: Biological sex and gender significantly influence cancer incidence, biology, disease progression, treatment response, and long-term survival. These differences arise from a complex interplay of hormonal, genetic, epigenetic, immunological, and behavioral factors. Notable disparities have been observed in colorectal, lung, and bladder cancers – including histological subtypes, immune responses, and treatment outcomes. Women are more susceptible to chemotherapy toxicity, often face delayed diagnosis, and experience higher psychosocial burden. In contrast, men tend to show higher cancer-related morbidity and mortality. Transgender and non-binary individuals remain largely underrepresented in cancer research. Furthermore, preclinical models frequently overlook the sex of animal or cellular samples, limiting translational relevance. Emerging technologies – such as multi-omics approaches, 3D human organoids, and artificial intelligence – provide promising tools to better understand sex-specific mechanisms in cancer development and treatment, and will enable future personalization of oncological care according to the patient's sex. ***Purpose:*** This review aims to summarize current knowledge on the influence of biological sex and gender on cancer incidence, tumor biology, and therapeutic response, with additional focus on behavioral and psychosocial factors. Special attention is given to colorectal, lung, and bladder cancers as model malignancies with sex-specific differences, and to the ongoing challenges in preclinical research and clinical practice. ***Conclusion:*** Sex and gender are key determinants of oncological outcomes and should be systematically incorporated into research design, clinical trial methodology, personalized therapy, and health policy. Their integration is not only a scientific imperative but also an ethical necessity on the path toward precise and equitable cancer care.

Key words

sex – gender identity – neoplasms – precision medicine – research

Úvod

Začlenění perspektivy biologického pohlaví a genderu do klinické onkologie a biomedicínského výzkumu je stále častěji uznáváno jako nezbytné pro zajištění vědecké přesnosti, reprodukovatelnosti a rovnosti ve zdravotní péči [1]. Biologické pohlaví, definované chromozomálními, hormonálními a anatomickými charakteristikami, ovlivňuje náchylnost k onemocnění, metabolizmus léčiv i imunitní odpověď. Gender, zahrnující společenské role, chování a identitu, formuje zdravotní návyky, přístup ke zdravotní péči i interakce mezi pacienty a poskytovateli služeb. Tyto dvě dimenze – biologická a sociální – společně utvářejí klinické výsledky odlišnými, avšak vzájemně propojenými způsoby (obr. 1) [2]. Navzdory narůstajícím důkazům o vlivu pohlaví a genderu na vznik onemocnění i odpověď na léčbu zůstávají tyto faktory v medicínském výzkumu, klinické praxi i vzdělávání často opomíjeny nebo nedostatečně zohledňovány [3]. V onkologii jsou např. dobře zdokumentovány rozdíly v imunitní odpovědi mezi pohlavími při léčbě checkpoint inhibitory [4], zatímco genderově podmíněné faktory, jako je vnímání bolesti nebo adherence k léčbě, nadále ovlivňují jak poskytování péče, tak její výsledky [5].

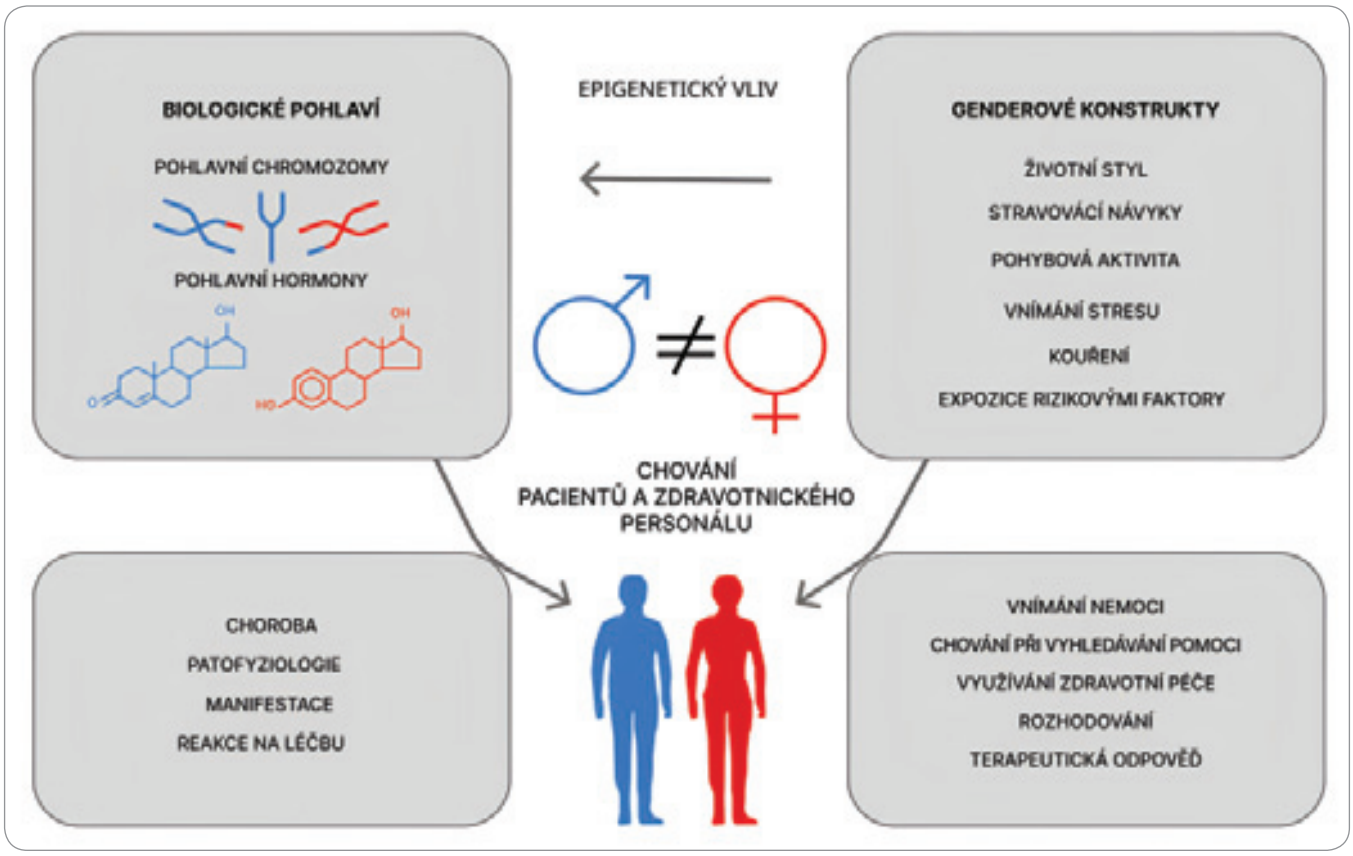
Mnoho studií však stále neuvádí pohlaví biologických vzorků ani nestratifikuje data podle pohlaví či genderu [6]. To snižuje reprodukovatelnost výsledků a může zakrývat klinicky významné rozdíly [7]. U studií zaměřených na lidskou populaci může absence stratifikace podle genderové identity nebo sociálního kontextu vést k systematickému zkreslení a přehlížení klíčových behaviorálních vzorců. Slučování dat napříč pohlavími může navíc zakrývat protichůdné trendy. Vylučování žen z výzkumu, často pod záminkou hormonální variability, přehlíží důkazy, že např. muži mohou vykazovat stejnou, nebo dokonce vyšší fyziologickou variabilitu v důsledku fluktuace hladiny testosteronu [8]. Na rozdíl od zastaralých předpokladů může začlenění faktorů pohlaví a genderu zvyšovat statistickou sílu, zefektivnit návrh studií a přispět k objevování nových biologických mechanizmů [9].

Tento vývoj se promítá i do změn v požadavcích grantových agentur [10–12] a vědeckých časopisů [13], které stále častěji vyžadují zohlednění pohlaví a genderu v grantových žádostech i odborných publikacích. Takový posun odráží širší uznání skutečnosti, že integrace těchto faktorů do biomedicínského výzkumu není pouze otázkou spravedlnosti, ale klíčovým předpokladem pro personalizovanou a skutečně inkluzivní vědu a medicínu. V tomto článku shrnujeme aktuální poznatky o tom, jak pohlaví a gender ovlivňují biologii nádorových onemocnění, odpověď na léčbu, přežití i péči o onkologické pacienty, a zdůrazňujeme nezbytnost jejich systematické integrace do návrhu výzkumu, klinické praxe i zdravotní politiky (obr. 1).

Vliv pohlaví a rizikových faktorů na vznik a průběh nádorových onemocnění

Biologické pohlaví významně ovlivňuje výskyt rakoviny, biologii nádorů, průběh onemocnění, prognózu i odpověď na léčbu [14]. Rozdíly mezi muži a ženami v incidenci a podtypech nádorů [15], imunitních profilech [16], chování nádorových buněk a výsledcích léčby [17] jsou důsledkem komplexního souběhu hormonálních [18], genetických, epigenetických a imunologických [19] mechanizmů. Tyto rozdíly potvrzují i rozsáhlá epidemiologická data. Podle údajů GLOBOCAN 2022 [20] bylo v roce 2022 celosvětově zaznamenáno 19 976 499 nových případů rakoviny a 9 743 832 úmrtí. Pro Českou republiku jsou v tab. 1 uvedena detailní data z Národního onkologického registru (ÚZIS ČR), která ukazují významné rozdíly mezi pohlavími v incidenci, a to i u nádorů, které nejsou pohlavně specifické. Např. kolorektální, plicní a uroteliální karcinomy se konzistentně častěji vyskytují u mužů [20], což lze vysvětlit kombinací biologických faktorů, rozdílů v časné detekci, v expozici rizikovým faktorům, přístupu k diagnostice a dalších sociálních vlivů.

Ačkoli jsou rozdíly ve výskytu nádorů mezi pohlavími částečně biologicky



Obr. 1. Vztah mezi biologickým pohlavím, genderovými konstrukty a onkologickými výsledky. Biologické pohlaví (určené především pohlavními chromozomy a hormony) ovlivňuje patofyziologii onemocnění, jeho klinické projevy i odpověď na léčbu. Genderové konstrukty (životní styl, stravovací návyky, pohybová aktivita, vnímání stresu, kouření a další expozice rizikovým faktorům) modifikují chování pacientů i zdravotnického personálu, které se promítá do způsobu vyhledávání pomoci, využívání zdravotní péče, rozhodování a terapeutické odpovědi. Oba aspekty jsou propojeny epigenetickými vlivy a společně určují výsledné chování i zdravotní stav pacientů.

Tab. 1. Incidence a prevalence novotvarů v roce 2021 podle diagnózy a pohlaví [112].

	Incidence			Prevalence		
Typ novotvaru	**Muži**	**Ženy**	**Celkem**	**Muži**	**Ženy**	**Celkem**
ZN prostaty (C61)	7 751	x	7 751	74 733	x	74 733
ZN prsu (C50) u žen	x	7 437	7 437	x	95 736	95 736
ZN tlustého střeva a konečníku (C18–C20)	4 133	2 768	6 901	33 727	26 668	60 395
ZN průdušnice, průdušky a plíce (C33, C34)	3 777	2 463	6 240	8 114	6 334	14 448
ZN ledviny (C64)	1 933	1 100	3 033	18 510	11 307	29 817
zhoubný melanom kůže (C43)	1 298	1 229	2 527	15 087	17 987	33 074
ZN slinivky břišní (C25)	1 189	1 204	2 393	1 657	1 798	3 455
ZN močového měchýře (C67)	1 709	585	2 294	13 934	5 492	19 426
ZN hlavy a krku (C00–C14, C30–C31)	1 389	612	2 001	7 659	4 397	12 056
ZN dělohy (C54, C55)	x	1 844	1 844	x	28 108	28 108
Celkem diagnózy C00–C97 bez C44	**31 116**	**27 345**	**58 461**	**210 715**	**258 608**	**469 323**
Úmrtí na ZN	14 649	12 216	26 865			

Pozn.: Do údajů nebyl zahrnut nemelanomový kožní zhoubný novotvar (C44).

podmíněny, velkou roli hrají i vnější, modifikovatelné rizikové faktory, jako je kouření nebo obezita. Tyto faktory nejen zvyšují riziko vzniku rakoviny, ale také přispívají k rozvoji přidružených onemocnění, zejména kardiovaskulárních, a tím komplikují průběh onkologických diagnóz. Nejvýznamnějším z těchto faktorů je kouření. Představuje sdílené behaviorální riziko jak pro nádorová, tak pro kardiovaskulární onemocnění (KVO). Působí prostřednictvím prozánětlivých, mutagenních a aterogenních mechanizmů. Tabákový kouř přináší do organizmu karcinogeny, které poškozují DNA, narušují opravné mechanizmy, oslabují imunitní dohled a podporují epigenetické přeprogramování [21]. Zároveň urychluje poškození cév, vyvolává endotelovou dysfunkci a přispívá ke vzniku trombóz a nestability aterosklerotických plátů, klíčových faktorů v rozvoji KVO [22]. Dopady kouření jsou navíc ovlivněny pohlavím i genderem. Rostoucí množství důkazů naznačuje, že ženy mohou být vůči škodlivým účinkům tabáku citlivější, při srovnatelném množství vykouřeného tabáku vykazují vyšší relativní riziko vzniku plicního karcinomu i ischemické choroby srdeční. Tyto rozdíly mohou souviset s odlišným metabolizmem nikotinu, hormonální modulací zánětlivých reakcí nebo rozdílnou schopností oprav DNA [23]. Kuřácké návyky a rizikové profily jsou zároveň ovlivněny genderově podmíněnými faktory, jako je cílený marketing tabákových výrobků, psychosociální stres či bariéry v odvykání kouření [24,25].

Obezita představuje další významný rizikový faktor jak pro rakovinu, tak pro KVO a ovlivňuje řadu biologických drah [26]. Tuková tkáň, zejména ve zvýšeném množství, funguje jako prozánětlivý endokrinní orgán, který produkuje cytokiny, adipokiny a růstové faktory. Tyto látky podporují vznik chronického zánětu, inzulinové rezistence a hormonální dysbalance. Výsledné prostředí je příznivé pro rozvoj a progresi nádorových onemocnění, a to prostřednictvím oxidativního stresu, angiogeneze a narušené imunologické kontroly [27]. Obezita zároveň zvyšuje riziko KVO, přispívá k rozvoji hypertenze, dyslipidemie a aterosklerózy. Účinky obezity se přitom liší podle pohlaví. Premenopauzální ženy mohou do jisté míry těžit z kardioprotektivních účinků estrogenů, které však po menopauze ustupují a rizikový profil se více přibližuje tomu mužskému [26,28]. Mechanizmy jako chronický zánět, oxidativní stres, endotelová dysfunkce, metabolické poruchy a imunitní dysregulace tvoří společný základ jak pro rozvoj nádorových, tak kardiovaskulárních onemocnění. Koincidence těchto dvou skupin nemocí proto není náhodná, ale odráží sdílenou patobiologii [29]. Pacienti s nádorovým onemocněním a současným výskytem KVO zároveň čelí omezením v léčbě kvůli riziku kardiotoxicity a mají obecně horší prognózu [30]. Efektivní prevence by měla být integrovaná, cílena na hlavní behaviorální rizika, zejména kouření [31], nadváhu a obezitu, a zohledňovat pohlavně a genderově specifické potřeby. Takový přístup je klíčový v kontextu rostoucí multimorbidity, kde se stále častěji vyskytují kombinace nádorových a kardiovaskulárních onemocnění.

Biologické faktory ovlivňující vznik onemocnění a odpověď na léčbu

Pohlavně specifické rozdíly v onkologii vyplývají z komplexních interakcí mezi pohlavními hormony, pohlavními chromozomy, regulací imunity, epigenetikou, metabolizmem a dynamikou nádorového mikroprostředí. Klíčovou roli hrají estrogenové receptory (ER) ERα a ERβ, G-protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) a androgenní receptor (AR), které ovlivňují vznik, progresi nádorů i jejich odpověď na léčbu v závislosti na typu a stadiu onemocnění [32].

Estrogeny modulují vrozenou i adaptivní imunitu prostřednictvím signálních drah ERα, ERβ a GPER1. Tyto dráhy ovlivňují diferenciaci T-lymfocytů, prezentaci antigenu a produkci cytokinů. Ženy proto obvykle vykazují silnější imunitní odpověď, což zvyšuje imunitní dohled u imunogenních nádorů (např. melanom, MSI-high kolorektální karcinom), ale zároveň znamená vyšší riziko autoimunitních onemocnění [32]. Oproti tomu androgenní signalizace imunitní aktivitu tlumí, čímž může oslabit protinádorovou imunitu a usnadnit imunitní únik nádorových buněk. Např. u hepatocelulárního karcinomu ERα inhibuje dráhu Wnt/β-kateninu, snižuje expresi onkogenů c-Myc a cyklin D1 a poskytuje ženám protektivní efekt [33]. Naproti tomu u melanomu AR podporuje rezistenci na inhibitory BRAF/MEK prostřednictvím aktivace receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) a potlačení transkripčních faktorů MITF a SOX10 [34]. Androgenní receptor také ovlivňuje interakce mezi nádorem a stromatem; jeho snížená regulace v dermálních fibroblastech vyvolává u fibroblastů asociovaných s nádorem (cancer-associated fibroblast – CAF) fenotyp spojený se sníženou aktivitou p53 a transkripčního faktoru CSL. Farmakologická reaktivace AR (např. pomocí bromodoménových [BET] inhibitorů) může tento efekt zvrátit a představuje terapeutický potenciál [35]. Nádorové supresorové dráhy jako p53, nejčastěji mutovaný supresorový gen u rakoviny, vykazují pohlavně specifické interakce s hormony a signálními kaskádami. Terapie cílené na p53 mohou být efektivnější u žen, avšak tyto rozdíly bývají často přehlíženy [36]. Pohlavní rozdíly v epigenetické regulaci (zejména remodelaci chromatinu) hrají zásadní roli v biologii nádorů. Gen *KDM6A*, tumor-supresor lokalizovaný na chromozomu X, který uniká X-inaktivaci, vykazuje silnější aktivitu u žen. Ovlivňuje dráhy tumor-supresorových proteinů p53, RB a růstových faktorů ERK/MAPK a jeho ztráta je spojena s horší prognózou, zejména u nádorů močového měchýře [37]. Naopak u mužů je častá mozaiková ztráta chromozomu Y (EDY), která zvyšuje riziko rakoviny srovnatelně s kouřením. Dochází k narušení funkce genů jako *DDX3Y* (Y-vázaná RNA helikáza), *UTY* (Y-vázaná histondeacetyláza) a *ZFY* (Y-vázaný zinkový transkripční faktor), což vede k oslabení imunitní kompetence a k epigenetické dysregulaci [38]. Kromě těchto rozdílů se nově ukazuje, že pohlavní hormony mohou ovlivňovat i fenotyp a metastatický potenciál nádorů, které nejsou klasifikovány jako hormon-dependentní. U premenopauzálních žen byla popsána E-kadherin-dependentní dráha, v níž ztráta E-kadherinu

aktivuje β-katenin, zvyšuje expresi ERα a následně receptoru pro gastrin-releasing peptide (GRPR), což vede k aktivaci efektoru dráhy Hippo–YAP1 a spuštění metastáz. Tento mechanizmus propojuje hormonální citlivost s agresivitou nádoru a byl pozorován např. u melanomu a karcinomu prsu. Experimenty na myších ukazují, že inhibice ERα nebo GRPR tuto dráhu tlumí a snižuje metastázování, což z těchto molekul činí potenciální terapeutické cíle, včetně využití antagonistů GRPR, které se v onkologii dosud běžně nepoužívají [39].

Rozdíly mezi pohlavími v imunitním dohledu a ve složení nádorového mikroprostředí ovlivňují metastazování, angiogenezi i remodelaci extracelulární matrix. Např. u mužů s duktálním adenokarcinomem pankreatu je vyšší exprese inhibitoru metaloproteináz TIMP1, který podporuje jaterní metastázy [40]. Podobně komplementový protein C5 podporuje metastázy u samců myší rekrutací makrofágů, i když data u lidí jsou zatím omezená [41]. Androgenní modulace fibroblastů u melanomu podporuje únik před imunitním systémem a reprogramování nádorového stromatu, které lze zvrátit obnovením hladin AR [35]. I metabolizmus nádoru může být ovlivněn pohlavím. Gliomy mužů vykazují vyšší glykolýzu a oxidační stres prostřednictvím dráhy regulující růst, metabolizmus a přežití nádorů PI3K/Akt/mTOR, přestože exprese glykolytických genů je mezi pohlavími srovnatelná. Tyto rozdíly přispívají k horší prognóze u mužů a lze je zachytit pomocí zobrazovacích metod, např. FDG-PET [42].

Sexuální dimorfizmus ovlivňuje odpověď na léčbu, účinnost léků i toxicitu. Léčba checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) vykazuje pohlavně specifické vzorce: muži obvykle více profitují z ICI monoterapie, zatímco ženy lépe odpovídají na kombinaci ICI s chemoterapií [4]. Tyto rozdíly pramení z hormonálně regulované imunity a interakcí v nádorovém mikroprostředí. Je nezbytné brát v úvahu jak farmakokinetické, tak farmakodynamické rozdíly mezi pohlavími při personalizaci léčby [43,44]. Ženy častěji trpí toxicitou chemoterapie v důsledku pomalejší metabolizace léčiv [45,46], což zdůrazňuje nutnost pohlavně přizpůsobeného dávkování. Napříč různými typy nádorů ženy často vykazují lepší odpovědi na chemoterapii a cílené terapie, zatímco muži mohou více profitovat z imunoterapie. Tyto vzorce jsou patrné u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) a také melanomu. U NSCLC ženy dosahují delšího přežití napříč typy léčby, dokonce i po zohlednění klinických proměnných, což naznačuje vrozené biologické výhody [47]. U CRC je exprese ERβ spojena s lepší prognózou, zejména u MSI-high podtypů [48]. Podobně status estrogenových a progesteronových receptorů může ovlivnit odpověď na poškození DNA a citlivost na chemoterapii u nádorů trávicího traktu, což zdůrazňuje potenciál hormonálně založené stratifikace [49]. U melanomu tento trend přetrvává, muži mohou profitovat více z monoterapie, zatímco ženy lépe odpovídají na kombinované režimy [50].

Souhrnně řečeno, sexuální dimorfizmus významně ovlivňuje incidenci, biologii i léčbu nádorových onemocnění. Ženy obvykle vykazují silnější vrozenou i adaptivní imunitní odpověď, vyšší expresi imunologicky relevantních genů a často také větší benefit z chemoterapie a cílené léčby. Tento imunologický profil je však vykoupen zvýšeným rizikem autoimunitních onemocnění [51]. Muži naopak čelí vyšší mortalitě a časnějšímu nástupu celé řady nádorů, pravděpodobně v důsledku imunologického útlumu spojeného s pohlavními chromozomy a epigenetickou dysregulací [52,53]. Tyto komplexní biologické rozdíly zdůrazňují zásadní význam zohlednění pohlaví jako proměnné ve výzkumu rakoviny, při návrhu klinických studií i při vývoji nových cílených terapií v rámci precizní onkologie [54]. V následujícím textu se zaměříme na detailní rozbor situace u tří nejčastějších typů rakoviny v ČR, které nepostihují pohlavně specifické orgány.

CRC – molekulární a klinické rozdíly mezi pohlavími

CRC je třetím nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a nejčastějším pohlavně nespecifickým nádorem v České republice. Na molekulární i klinické úrovni vykazuje CRC výrazné rozdíly mezi pohlavími. Muži mají celkově vyšší incidenci a onemocnění se u nich často objevuje v mladším věku než u žen. Také lokalizace nádoru a jeho molekulární podtyp se liší: u mužů převažují levostranné nádory luminálního typu s aktivací androgenní signalizace, zatímco u žen častěji dominují pravostranné nádory bazálního nebo skvamózního typu. Ty bývají agresivnější, vyznačují se vyšší imunitní aktivitou a jsou častěji spojeny s mikrosatelitovou instabilitou (MSI) [55]. U žen mohou mít CRC nádory plošší a méně nápadnou morfologii, zatímco u mužů mají častěji formu polypů, a jsou tak lépe zachytitelné při kolonoskopii [56]. K pohlavním rozdílům v CRC přispívají i faktory životního stylu, jako je kouření, konzumace alkoholu, BMI nebo míra využívání zdravotní péče. Tyto faktory dohromady vysvětlují asi 30–50 % rozdílů v riziku mezi muži a ženami, avšak významné rozdíly přetrvávají i po jejich zohlednění, což naznačuje vliv dalších biologických a sociokulturních faktorů [57].

Z klinického hlediska dosahují ženy často srovnatelných nebo i lepších výsledků léčby. Toto může být vysvětleno jejich větším zapojením do screeningových programů [58] nebo ochranným účinkem estrogenu, který působí jak přes genovou regulaci, tak přes signální dráhy [59]. Takový efekt je zvlášť patrný u nádorů s vysokou MSI, kde hraje roli exprese ERβ a epigenetické mechanizmy jako CpG metylace, které mohou zesilovat imunitní odpověď a zlepšovat klinickou prognózu [48]. Přesný mechanizmus však zůstává ne zcela objasněný a vyžaduje další výzkum. Porozumění této roli může vést k novým preventivním strategiím, včetně možného využití agonistů estrogenových receptorů. Trendy v užívání hormonální substituční terapie mohou také ovlivnit výskyt CRC a měly by být dále sledovány. Otázky přetrvávají zejména ohledně délky a síly ochranného účinku estrogenu v průběhu stárnutí. U žen nad 65 let bývá častější výskyt pravostranných nádorů, které jsou hůře diagnostikovatelné a celkově mají horší prognózu. Současné screeningové protokoly přitom jen málo

zohledňují rozdíly v rizikovém profilu podle pohlaví a genderu, což může negativně ovlivňovat včasné zachycení onemocnění u žen [60].

Exprese ER a progesteronových receptorů (PgR) v gastrointestinálních nádorech koreluje s jejich hladinami v normální sliznici, přičemž ER je více spojen s proliferační aktivitou nádoru a genomovou nestabilitou. Nádory bez exprese ER bývají ale zároveň citlivější na chemoterapii, což naznačuje potenciál pro využití hormonálního profilování při personalizaci léčby [49]. Pokroky v molekulárním profilování, např. pomocí analýzy genové koexpresní sítě (WGCNA), odhalily cíle metabolického přeprogramování specifické pro pohlaví a věk, včetně pro-metastatického tetraspaninu TSPAN8 a jaderného retinoidního receptoru RXRA. Tyto cíle se podílejí na molekulárních drahách souvisejících se stárnutím, jako jsou změny metabolizmu a buněčné senescence, např. zvýšená aerobní glykolýza, která může zvyšovat riziko vzniku CRC. Genová exprese je ovlivňována také faktory životního stylu, jako je kouření a obezita, které zasahují do drah oprav DNA a metabolizmu, což poukazuje na komplexní souhru mezi biologií a prostředím při patogenezi CRC [61]. Tyto poznatky zdůrazňují potřebu cílenějších preventivních a screeningových strategií, které by zohlednily hormonální profil a diagnostická kritéria upravená podle pohlaví, s cílem zlepšit výsledky napříč různými skupinami pacientů.

Karcinom plic – pohlavní rozdíly v biologii a terapii nádorů

Rakovina plic zůstává hlavní příčinou úmrtí na nádorová onemocnění celosvětově. V posledních letech došlo k poklesu incidence a mortality, zejména u mužů. Tento trend souvisí především se snížením prevalence kouření. NSCLC, který tvoří přibližně 85 % případů, vykazuje výrazné rozdíly mezi pohlavími. Ty se týkají jak věku při nástupu onemocnění, tak zastoupení histologických subtypů. Obzvláště znepokojivý je rostoucí výskyt adenokarcinomu u mladých žen a nekuřaček [62]. Ačkoli je odvykání kouření stále nejúčinnější prevencí, rostoucí výskyt rakoviny plic u nekuřaček ukazuje na potřebu zkoumat i další biologické a environmentální rizikové faktory [62,63]. Ženy nekuřačky totiž vykazují vyšší incidenci rakoviny plic než jejich mužské protějšky, což naznačuje pohlavně specifickou náchylnost [64]. Tato skutečnost je navíc podpořena i rozdílnou frekvencí klíčových onkogenních mutací, např. EGFR receptoru a genu *KRAS* u mužů a žen [65–67], které mají dopad na navazující cílenou biologickou léčbu a prognózu nemoci.

Rozdíly mezi pohlavími v biologii nádoru, histologii, prognóze a odpovědi na léčbu jsou dobře doloženy [68]. Mechanizmy těchto rozdílů však zatím nejsou plně objasněny. Předpokládá se, že se na nich podílejí hormonální vlivy, expozice životnímu prostředí a rozdílnost v imunitní odpovědi. Vývoj pohlavně specifických diagnostických a terapeutických přístupů je však nadále zpomalen kvůli nedostatečnému zastoupení žen v klinických studiích [62,63]. Ženy s NSCLC obecně dosahují lepšího přežití napříč různými léčebnými modalitami, včetně chemoterapie, cílené terapie i imunoterapie. Tento rozdíl přetrvává i po zohlednění biologických, klinických a sociodemografických faktorů. Naznačuje to přítomnost vnitřních pohlavně specifických mechanizmů, které dosud nebyly plně vysvětleny [47]. Jedním z uvažovaných biologických faktorů je estrogen. Ten ovlivňuje vrozenou i adaptivní imunitní odpověď v plicní tkáni prostřednictvím receptorově zprostředkovaných drah. Tento vliv může mít jak ochranný, tak prozánětlivý charakter a hraje roli nejen v patogenezi NSCLC, ale i v chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) [69]. Pohlavně specifická genová regulace ovlivňuje také nádorovou proliferaci, imunitní signalizaci a metabolizmus léčiv [70].

Kromě biologických rozdílů čelí ženy i specifickým environmentálním a sociálním rizikovým faktorům. Patří sem vyšší expozice vnitřnímu znečištění ovzduší a pasivnímu kouření. Dále pak genderově podmíněné bariéry v přístupu ke zdravotní péči. Sociální role, jako je péče o členy rodiny, a nižší povědomí o příznacích mohou oddalovat vyhledání lékařské pomoci, a tím zhoršovat prognózu [71]. Pro komplexní pochopení vlivu pohlaví a genderu na karcinom plic je nezbytné rozšířit výzkum také na transgender osoby a uživatele exogenních hormonů. Do úvahy je třeba brát i rozdíly v menopauzálním stavu, biologii nádoru a imunitní funkci. Např. dánská studie ukázala trvalou výhodu přežití u žen s pokročilým NSCLC bez ohledu na typ léčby. To poukazuje na složitou interakci biologických a sociálních determinant, které zatím nejsou plně zohledněny v současných modelech [47]. Se zvyšujícím se výskytem adenokarcinomu u nekuřaček je naléhavě potřeba komplexního přístupu. Ten by měl propojit hormonální, behaviorální a environmentální data. Jen tak bude možné adekvátně reagovat na měnící se spektrum rizik a přizpůsobit prevenci i léčbu současné realitě výskytu rakoviny plic [72].

Zhoubné nádory močového měchýře – pohlavní rozdíly v podtypech a výsledcích léčby

Zhoubné nádory močového měchýře (MM) jsou častější u mužů, avšak ženy často přicházejí v pokročilejším stadiu onemocnění a mají horší prognózu. Tento rozdíl je ovlivněn jak biologickými, tak systémovými faktory. U žen se výrazně častěji vyvíjejí bazální/skvamózní podtypy charakterizované zvýšenou imunitní aktivitou, zatímco u mužů převažují luminální podtypy, jejichž růst je řízen androgenovou signalizací [73]. Podobné rozdíly v podtypech byly pozorovány i u CRC, což poukazuje na jejich možný význam pro terapeutickou stratifikaci a predikci odpovědi na léčbu. Pohlavně specifické rozdíly v nádorech MM jsou utvářeny hormonálními vlivy, chromozomálními změnami (např. mozaiková ztráta chromozomu Y, rozdíly v dávce chromozomu X) a odlišnostmi v imunitním systému [74,75]. Významný je také fakt, že transgender osoby s nádory MM vykazují horší přežití, což podtrhuje potřebu překonání binárních klasifikací pohlaví ve výzkumu i klinické praxi [74].

Ženy čelí častějšímu zpoždění v diagnostice a častěji dochází k přehlédnutí symptomů, jako je hematurie. V kombinaci se systémovými nerovnostmi v přístupu ke zdravotní péči to přispívá k hor-

ším léčebným výsledkům ve srovnání s muži [76]. Genetické studie přispívají k porozumění těmto rozdílům. Velká metaanalýza genomových asociačních studií (GWAS) identifikovala 24 genetických lokusů spojených s rizikem vzniku nádoru MM, přičemž některé z nich vykazují pohlavně specifické účinky. Např. onkogenní alterace receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR3) a proteinu TACC3 (transforming acidic coiled-coil containing protein 3) a jejich fúzované varianty FGFR3/TACC3 mají silnější asociaci s výskytem nádoru u žen, zejména po zohlednění statusu kouření [77]. Tato metaanalýza zároveň odhalila šest nových rizikových lokusů a zpřesnila předchozí nálezy. Polygenetické rizikové skóre (PRS) odvozené z těchto genetických markerů ukázalo až čtyřnásobný rozdíl v celoživotním riziku vzniku nádoru MM mezi jednotlivými genetickými decily. Významnou roli zde sehrávají interakce mezi genetickými variantami a expozicí kouření, což podtrhuje komplexitu geneticko-environmentální stratifikace rizika [77].

Kromě genetické predispozice ovlivňují výskyt nádorů MM také komorbidity. Kardiovaskulární onemocnění vykazují inverzní asociaci s nízkorizikovým nádorem MM, pravděpodobně v důsledku sdílených protizánětlivých a antioxidačních mechanizmů. Tato inverzní korelace však nebyla pozorována u nádorů vysokého rizika [78]. Pacienti s KVO navíc častěji podstupují diagnostiku hematurie, což může vést k častějšímu zachycení benigních lézí, a ovlivnit tak celkový počet detekovaných nádorů. Obezita představuje další známý rizikový faktor urologických nádorů, přičemž důkazy naznačují silnější vliv u žen. Mendelovské randomizační studie potvrzují kauzální vztah mezi zvýšeným BMI a vznikem nádorů močového měchýře a ledvin [79].

Modelování nádorů MM představuje výzvu vzhledem k pohlavně specifickým rozdílům ve struktuře močového měchýře, v imunitním mikroprostředí a složení mikrobiomu. Anatomická komplexita měchýře a jeho variabilita v závislosti na věku a pohlaví komplikují translační výzkum i vývoj relevantních modelů. Tradiční myší modely sice přinesly zásadní poznatky, nicméně mezidruhové rozdíly limitují jejich přenositelnost na člověka. Nové lidské 3D organoidní systémy tyto limity postupně překonávají díky schopnosti integrovat architektonické, imunologické a průtokové vlastnosti včetně sexuálního dimorfizmu [73,75,80].

Pohlavní rozdíly u dalších typů malignit

Podobné pohlavně podmíněné rozdíly jsou patrné napříč několika dalšími typy nádorů, včetně karcinomu žaludku a jícnu [81], nádorů hlavy a krku [82] a kožního melanomu [50]. Tyto rozdíly se týkají distribuce histologických podtypů, odpovědi na léčbu, charakteru imunitního mikroprostředí i výsledků přežití. U karcinomu žaludku a jícnu se sexuální dimorfizmus projevuje rozdílným zastoupením histologických typů, přístupem k léčbě a přežíváním. Ženy mají vyšší pravděpodobnost výskytu difuzního typu karcinomu žaludku a méně často jim bývá podávána neoadjuvantní chemoterapie, pravděpodobně v důsledku implicitních předsudků ovlivňujících léčebná rozhodnutí. Tato nerovnost přispívá k horšímu přežívání žen navzdory nižšímu výskytu pooperačních komplikací [81]. U pacientů s MSI-high karcinomy žaludku ženy dosahují lepšího přežívání, což je v souladu s dobře popsanými pohlavními rozdíly v imunobiologii nádorů [83,84]. Neutrofily asociované s nádorem (TANs) přítomné na invazní hranici tumoru navíc vykazují pohlavně specifickou prognostickou hodnotu. U žen vysoká hustota TANs koreluje s delším přežíváním. Tento efekt závisí na genotypu, fenotypu i lokalizaci tumoru, což podtrhuje nutnost zahrnout pohlaví jako biologickou proměnnou do výzkumu karcinomu žaludku [84]. U melanomu je incidence i mortalita vyšší u mužů, což je připisováno jak behaviorálním, tak biologickým faktorům. Ženy vykazují silnější imunitní dohled, mimo jiné díky neúplné inaktivaci chromozomu X a přítomnosti genů regulujících imunitu lokalizovaných právě na tomto chromozomu. Paradoxně však muži často lépe reagují na imunoterapii, což zdůrazňuje potřebu individualizace přístupu s ohledem na pohlavně specifické rozdíly v léčebné odpovědi [50]. Nádory hlavy a krku, zejména laryngeální a hypofaryngeální karcinomy, se vyskytují až 20krát častěji u mužů, a to dokonce i mezi nekuřáky a abstinenty. Tento výrazný rozdíl v incidenci naznačuje silnou biologickou složku. Předpokládá se, že hrtan může fungovat jako sekundární pohlavní orgán citlivý na hormonální vlivy. Přítomnost estrogenových receptorů v laryngeální tkáni může u žen vyvíjet protektivní účinek, který podporuje roli hormonální regulace vedle vrozených imunologických odlišností [82]. U nazofaryngeálního karcinomu dosahují ženy ve věku 46–55 let, tedy v období perimenopauzy, lepších výsledků přežití než muži, pravděpodobně díky protektivnímu vlivu estrogenu. Po menopauze tato výhoda mizí. Přibližně 20 % tohoto rozdílu lze vysvětlit přidruženými faktory, zbývající část však pravděpodobně odráží vrozené biologické mechanizmy [85].

Pohlaví a gender v dlouhodobém přežití rakoviny a psychosociálních důsledcích

Dlouhodobé přežití rakoviny je utvářeno jak biologickým pohlavím, tak genderově podmíněnými sociálními rolemi. Tyto faktory společně ovlivňují fyzické, emoční i sociální fungování přeživších. Studie ukazují, že ženy častěji uvádějí vyšší zátěž fyzickými symptomy, jako jsou nevolnost, nespavost či bolest. Mužští přeživší oproti věkově srovnatelným zdravým vrstevníkům vykazují výraznější pokles ve funkčních rolích, omezené sociální zapojení, zvýšenou únavu, dušnost, úzkosti a depresi. Tyto poznatky ukazují na komplexní interakci mezi pohlavím a genderem ve formování kvality života po prodělané rakovině [86]. Psychické zdraví je významně ovlivněno také typem a průběhem léčby – prospektivní studie na pacientkách s karcinomem prsu podstupujících radioterapii ukázala, že symptomy deprese se významně zvyšují mezi zahájením léčby a obdobím 3 a 6 měsíců po jejím začátku, přičemž výskyt úzkosti a deprese souvisí s řadou sociodemografických a klinických faktorů, včetně věku, vzdělání, rodinného stavu, zaměstnání, menopauzy či typu adjuvantní léčby. Tyto

výsledky podporují potřebu začlenění psychiatrického poradenství do komplexní onkologické péče, zejména u pacientů vykazujících psychický distres během terapie [87].

Dynamika partnerských vztahů a struktura sociální podpory hrají zásadní roli v přežívání i kvalitě života. Silná partnerská opora koreluje s nižší mortalitou a lepší kvalitou života. Stabilní manželství je spojeno s nižší mírou hospitalizací, vyšší účastí v klinických studiích a větší pravděpodobností domácí péče na konci života [88]. Ženy jsou však výrazně častěji opouštěny svými partnery během léčby rakoviny nebo po ní, zatímco u mužů vážné onemocnění riziko rozvodu nezvyšuje. Tento rozdíl pravděpodobně odráží zakořeněné genderové představy o péči a podpoře [89,90]. Ženy po diagnóze čelí vyšší míře rozchodů, zejména kvůli emočním, finančním a pracovním tlakům. U mužských přeživších je hlavním stresorem ve vztahu strach z recidivy [89,91]. Tyto skutečnosti poukazují na nutnost cíleného psychosociálního poradenství. Včasné rozpoznání partnerského stresu, zejména u nemocných žen a u nových vztahů, může zásadně zlepšit dlouhodobé výsledky přežití [89,91].

Sexuální dysfunkce je častým důsledkem léčby rakoviny, výrazně ovlivněným jak biologickými mechanizmy, tak genderovými normami. Společným rysem přeživších rakoviny prsu i prostaty je přetrvávající pokles sexuální spokojenosti. U přeživších rakoviny prsu je porucha sexuální funkce velmi častá. Systematický přehled 16 longitudinálních studií zahrnujících přes 4 000 žen ukázal, že až 86 % žen po 6 měsících hormonální terapie hlásí sexuální potíže [92]. Mezi mladšími ženami téměř 42 % vyjadřuje nespokojenost se sexuálním životem, přičemž po mastektomii toto číslo stoupá až k 80 % [93]. Podobně i muži, kteří přežili rakovinu prostaty, čelí vysokému výskytu sexuálních potíží [94,95]. Psychosexuální důsledky u mužů zahrnují snížené libido a další problémy a až 91 % přeživších rakovinu prostaty uvádí erektilní dysfunkci [96]. Tyto fyzické změny významně ovlivňují vnímání vlastního těla a sebehodnocení a úzce souvisejí se zhoršeným vnímáním maskulinity, depresí, úzkostí a sníženou kvalitou partnerských vztahů [95].

Mnoho pacientů i 5–10 let po léčbě nadále pociťuje nespokojenost, často spojenou s přetrvávajícími symptomy a psychickým stresem [97]. Genderové normy tyto zkušenosti formují, ženy často nesou břemeno péče a více internalizují fyzické symptomy, zatímco muži mohou problémy zlehčovat a vyhýbat se vyjadřování emočního distresu [95,98]. Důležité je také upozornit na to, že zkušenosti přeživších z řad sexuálních a genderových menšin zůstávají výrazně nedostatečně prozkoumány. Přitom dostupná data ukazují, že tito pacienti často čelí horšímu psychosociálnímu přizpůsobení a nedostatku kulturně kompetentní podpory [99]. Zkušenost z českého prostředí ukazuje první rok provozu aplikace Masarykova onkologického ústavu MindCare, určené k podpoře duševního zdraví onkologických pacientů. V rámci randomizované kontrolované studie bylo do programu zapojeno 408 pacientů, přičemž nejvyšší adherenci vykázaly ženy s karcinomem prsu. Nábor probíhal kombinací mediální propagace a přímého oslovení, nicméně častými důvody odmítnutí účasti byly nezájem o psychologickou intervenci, nedostatek času, absence chytrého telefonu nebo technické bariéry. Rozhovory s pacienty odhalily, že téma duševního zdraví a self-care je stále málo srozumitelné, přestože mnoho onkologických pacientů prožívá během léčby psychickou zátěž. Výsledky ukazují, že na ochotu zapojit se do podobných programů mají vliv nejen diagnóza a pohlaví, ale i forma náboru a kontext péče, což je třeba zohlednit při zavádění eHealth intervencí do klinické praxe [100].

Budoucí směry genderové medicíny a onkologického výzkumu

Ačkoli roste povědomí o významu pohlaví a genderu v onkologické péči, jejich systematická integrace do výzkumu a klinické praxe zůstává nejednotná. Preklinické studie často neuvádějí pohlaví použitých biologických vzorků a data bývají slučována bez ohledu na pohlaví, což zakrývá klíčové biologické rozdíly a snižuje reprodukovatelnost výsledků. V klinickém výzkumu jsou genderová identita a sociální kontext zřídka analyzovány, což omezuje naše porozumění behaviorálním a psychosociálním determinantům onemocnění. Řešení těchto nedostatků je zásadní pro poskytování spravedlivé a personalizované onkologické péče.

Technologický pokrok přináší nové příležitosti pro integraci pohlaví a genderu do onkologie. Multiomické platformy, zahrnující genomiku, epigenomiku, transkriptomiku, proteomiku a metabolomiku, identifikují pohlavně specifické biomarkery a terapeutické cíle [101–104]. Napříč typy nádorů jsou pozorovány výrazné rozdíly v genové regulaci, imunitních profilech a epigenetických znacích mezi muži a ženami, které ovlivňují mechanizmy nádorotvornosti a mají přímý dopad na léčbu [105,106]. Preklinické modely se musí dále vyvíjet, aby zvýšily svou translační hodnotu. Historicky byly tyto studie často prováděny výhradně na jednom pohlaví zvířat, čímž se přehlížely rozdíly v metabolizmu léčiv, v imunitních odpovědích a profilech toxicity mezi pohlavími [107]. Zahrnutí obou pohlaví, analýzy rozlišené podle pohlaví a zohlednění hormonálních cyklů a behaviorálních faktorů jsou nyní nezbytné pro pochopení rozdílných účinků léčby [18]. Pokroky v oblasti umělé inteligence a integrativní bioinformatiky dále zvyšují naši schopnost modelovat a predikovat pohlavně a genderově specifická onkologická rizika a léčebné výsledky [108].

V oblasti klinického poznání přetrvávají významné mezery v chápání pohlavně specifické farmakokinetiky a toxicity. Ženy častěji trpí nežádoucími účinky standardních chemoterapií, částečně v důsledku rozdílů v tělesném složení a clearance léčiv. To naznačuje potřebu posunu od dávkování podle tělesného povrchu k metodám založeným na beztukové tělesné hmotnosti [54]. Klinické studie a farmakologické výzkumy stratifikované podle pohlaví jsou zásadní pro optimalizaci léčebných režimů a zvýšení bezpečnosti terapie. Imunoterapie je dalším příkladem, kde jsou rozdíly mezi pohlavími podceňovány. Estrogen a testosteron významně ovlivňují protinádorovou imunitu – regulují funkci imunit-

ních buněk, zánětlivé dráhy i kontrolní body imunitní odpovědi [109]. Nádorové mikroprostředí se rovněž liší podle pohlaví vlivem rozdílů v chromozomech, mikrobiomu, stárnutí a epigenetice, což společně ovlivňuje odpověď na inhibitory imunitních kontrolních bodů i další imunoterapie [110]. Přesto zůstávají pohlavně specifické přístupy v imunoterapii zřídka využívány.

Nad rámec biologických rozdílů přispívají ke zdravotním nerovnostem také strukturální faktory. Ženy čelí častěji diagnostickým zpožděním a jsou v klinických studiích podreprezentovány. Transgender a nebinární osoby jsou z výzkumu mnohdy zcela vylučovány, což omezuje jeho zobecnitelnost a reprodukuje vylučující praxe [111]. Faktory životního stylu, včetně kouření, konzumace alkoholu, užívání hormonů a BMI, se mezi gendery liší a ovlivňují jak riziko, tak průběh rakoviny. Veřejné zdravotnické strategie musí tyto rozdíly reflektovat a přizpůsobit prevenci, screening a osvětu různým genderovým skupinám.

Nové technologie, např. single-cell analýzy, multiomika a AI-řízená datová analýza, urychlují identifikaci pohlavně a genderově specifických mechanizmů v onkologické biologii a péči [112]. Ve spojení s rozšířením různorodých výzkumných kohort budou tyto nástroje klíčové pro převedení genderově informovaného poznání do klinické praxe. Integrace hledisek pohlaví a genderu do onkologie nepředstavuje pouze vědecký pokrok, ale etickou i klinickou nutnost. Překonání překážek, včetně nedostatku metodologických směrnic, omezeného financování a proměnlivého povědomí, bude vyžadovat dlouhodobé úsilí. Pokud se však podaří, slibuje to zvýšení přesnosti diagnostiky, účinnosti léčby a zdravotní spravedlnosti napříč diverzní populací onkologických pacientů.

Práce byla realizována za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (č. EATRIS CZ – LM2023053) a Národního institutu pro výzkum rakoviny (program EXCELES, projekt č. LX22NPO5102) – financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Literatura

1. Tannenbaum C, Ellis RP, Eyssel F et al. Sex and gender analysis improves science and engineering. Nature 2019; 575(7781): 137–146. doi: 10.1038/s41586-019-1657-6.
2. Haupt S, Carcel C, Norton R. Neglecting sex and gender in research is a public-health risk. Nature 2024; 629(8012): 527–530. doi: 10.1038/d41586-024-01372-2.
3. Ritz SA, Greaves L. We need more-nuanced approaches to exploring sex and gender in research. Nature 2024; 629(8010): 34–36. doi: 10.1038/d41586-024-01204-3.
4. Conforti F, Pala L, Di Mitri D et al. Sex hormones, the anticancer immune response, and therapeutic opportunities. Cancer Cell 2025; 43(3): 343–360. doi: 10.1016/j.ccell.2025.02.013.
5. LeResche L. Defining gender disparities in pain management. Clin Orthop Relat Res 2011; 469(7): 1871–1877. doi: 10.1007/s11999-010-1759-9.
6. Woitowich NC, Beery A, Woodruff T. A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences. Elife 2020; 9: e56344. doi: 10.7554/eLife.56344.
7. Ramirez FD, Motazedian P, Jung RG et al. Sex bias is increasingly prevalent in preclinical cardiovascular research: implications for translational medicine and health equity for women. Circulation 2017; 135(6): 625–626. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668.
8. Itoh Y, Arnold AP. Are females more variable than males in gene expression? Meta-analysis of microarray datasets. Biol Sex Differ 2015; 6(1): 18. doi: 10.1186/s13293-015-0036-8.
9. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 2020; 396(10250): 565–582. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31561-0.
10. Research and innovation. Gendered innovations 2: how inclusive analysis contributes to research and innovation. 2020 [online]. Dostupné z: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/knowledge-publications-tools-and-data/publications/all-publications/gendered-innovation-2-how-inclusive-analysis-contributes-research-and-innovation_en.
11. Collins FS, Tabak LA. Policy: NIH plans to enhance reproducibility. Nature 2014; 505(7485): 612–613. doi: 10.1038/505612a.
12. Galea LAM, Choleris E, Albert AYK et al. The promises and pitfalls of sex difference research. Front Neuroendocrinol 2020; 56: 100817. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100817.
13. Heidari S, Babor TF, De Castro P et al. Sex and gender equity in research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. Res Integr Peer Rev 2016; 1(1): 2. doi: 10.1186/s41073-016-0007-6.
14. Yuan Y, Liu L, Chen H et al. Comprehensive characterization of molecular differences in cancer between male and female patients. Cancer Cell 2016; 29(5): 711–722. doi: 10.1016/j.ccell.2016.04.001.
15. Jackson SS, Marks MA, Katki HA et al. Sex disparities in the incidence of 21 cancer types: quantification of the contribution of risk factors. Cancer 2022; 128(19): 3531–3540. doi: 10.1002/cncr.34390.
16. Clocchiatti A, Cora E, Zhang Y et al. Sexual dimorphism in cancer. Nat Rev Cancer 2016; 16(5): 330–339. doi: 10.1038/nrc.2016.30.
17. Ben-Batalla I, Vargas-Delgado ME, Meier L et al. Sexual dimorphism in solid and hematological malignancies. Semin Immunopathol 2019; 41(2): 251–263. doi: 10.1007/s00281-018-0724-7.
18. Massey SC, Whitmire P, Doyle TE et al. Sex differences in health and disease: a review of biological sex differences relevant to cancer with a spotlight on glioma. Cancer Lett 2021; 498: 178–187. doi: 10.1016/j.canlet.2020.07.030.
19. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol 2016; 16(10): 626–638. doi: 10.1038/nri.2016.90.
20. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; 74(3): 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
21. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91(14): 1194–1210. doi: 10.1093/jnci/91.14.1194.
22. O'Sullivan JF, Martin K, Caplice NM. Microribonucleic acids for prevention of plaque rupture and in-stent restenosis. J Am Coll Cardiol 2011; 57(4): 383–389. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.029.
23. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. N Engl J Med 2013; 368(4): 351–364. doi: 10.1056/NEJMsa1211127.
24. Dieleman LA, van Peet PG, Vos HMM. Gender differences within the barriers to smoking cessation and the preferences for interventions in primary care a qualitative study using focus groups in The Hague, The Netherlands. BMJ Open 2021; 11(1): e042623. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042623.
25. Bottorff JL, Haines-Saah R, Kelly MT et al. Gender, smoking and tobacco reduction and cessation: a scoping review. Int J Equity Health 2014; 13(1): 114. doi: 10.1186/s12939-014-0114-2.
26. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 2004; 4(8): 579–591. doi: 10.1038/nrc1408.
27. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. Annu Rev Med 2010; 61(1): 301–316. doi: 10.1146/annurev.med.080708.082713.
28. Kittnar O. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system. Physiol Res 2020; 69(1): 21–31. doi: 10.33549/physiolres.934068.
29. Wilcox NS, Amit U, Reibel JB et al. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms. Nat Rev Cardiol 2024; 21(9): 617–631. doi: 10.1038/s41569-024-01017-x.
30. Olmos VJ, Severo AS, Auñón PZ et al. Cardio-oncology at present: a pending challenge. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2022; 75(8): 695–696. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.010.
31. Zvolská K, Králíková E, Volurka S et al. Treatment of tobacco dependence in cancer patients – recommendations of the Section of Supportive Treatment and Care and the Section of Preventive Oncology of the Czech Cancer Society of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, Working Group for the Prevention and Treatment of Tobacco Dependence of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně, and the Society for Treatment of Tobacco Dependence. Klin Onkol 2024; 37(1): 63–67. doi: 10.48095/ccko202463.
32. Zheng D, Williams C, Vold JA et al. Regulation of sex hormone receptors in sexual dimorphism of human cancers. Cancer Lett 2018; 438: 24–31. doi: 10.1016/j.canlet.2018.09.001.
33. Bhat M, Pasini E, Pastrello C et al. Estrogen receptor 1 inhibition of wnt/β-catenin signaling contributes to sex differences in hepatocarcinogenesis. Front Oncol 2021; 11: 777834. doi: 10.3389/fonc.2021.777834.
34. Samarkina A, Youssef MK, Ostano P et al. Androgen receptor is a determinant of melanoma targeted drug resistance. Nat Commun 2023; 14(1): 6498. doi: 10.1038/s41467-023-42239-w.
35. Clocchiatti A, Ghosh S, Procopio MG et al. Androgen receptor functions as transcriptional repressor of cancer-associated fibroblast activation. J Clin Invest 2018; 128(12): 5531–5548. doi: 10.1172/JCI99159.
36. Cardano M, Buscemi G, Zannini L. Sex disparities in P53 regulation and functions: novel insights for personalized cancer therapies. Cells 2025; 14(5): 363. doi: 10.3390/cells14050363.
37. Kaneko S, Li X. X chromosome protects against bladder cancer in females via a KDM6A-dependent epigenetic mechanism. Sci Adv 2018; 4(6): eaar5598. doi: 10.1126/sciadv.aar5598.

38. Cáceres A, Jene A, Esko T et al. Extreme downregulation of chromosome Y and cancer risk in men. J Natl Cancer Inst 2020; 112(9): 913–920. doi: 10.1093/jnci/djz232.
39. Raymond JH, Aktary Z, Pouteaux M et al. Targeting GRPR for sex hormone-dependent cancer after loss of E-cadherin. Nature 2025; 643(8072): 801–809. doi: 10.1038/s41586-025-09111-x.
40. Hermann CD, Schoeps B, Eckfeld C et al. TIMP1 expression underlies sex disparity in liver metastasis and survival in pancreatic cancer. J Exp Med 2021; 218(11): e20210911. doi: 10.1084/jem.20210911.
41. Contractor T, Kobayashi S, da Silva E et al. Sexual dimorphism of liver metastasis by murine pancreatic neuroendocrine tumors is affected by expression of complement C5. Oncotarget 2016; 7(21): 30585–30596. doi: 10.18632/oncotarget.8874.
42. Ippolito JE, Yim AKY, Luo J et al. Sexual dimorphism in glioma glycolysis underlies sex differences in survival. JCI Insight 2017; 2(15): e92142. doi: 10.1172/jci.insight.92142.
43. Davidson M, Wagner AD, Kouvelakis K et al. Influence of sex on chemotherapy efficacy and toxicity in oesophagogastric cancer: a pooled analysis of four randomised trials. Eur J Cancer 2019; 121: 40–47. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.010.
44. Delahousse J, Wagner AD, Borchmann S et al. Sex differences in the pharmacokinetics of anticancer drugs: a systematic review. ESMO Open 2024; 9(12): 104002. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104002.
45. Sharifi S, Caracciolo G, Pozzi D et al. The role of sex as a biological variable in the efficacy and toxicity of therapeutic nanomedicine. Adv Drug Deliv Rev 2021; 174: 337–347. doi: 10.1016/j.addr.2021.04.028.
46. Yu Y, Chen J, Li D et al. Systematic analysis of adverse event reports for sex differences in adverse drug events. Sci Rep 2016; 6(1): 24955. doi: 10.1038/srep24955.
47. Frost MG, Jensen KJ, Jimenez-Solem E et al. Sex disparities in advanced non-small cell lung cancer survival: a Danish nationwide study. Lung Cancer 2025; 202: 108485. doi: 10.1016/j.lungcan.2025.108485.
48. Koo JH, Leong RW. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25(1): 33–42. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05992.x.
49. Korenaga D, Orita H, Okuyama T et al. Sex hormone-receptor-negative tumors have a higher proliferative activity than sex hormone-receptor-positive tumors in human adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. Surg Today 1998; 28(10): 1007–1014. doi: 10.1007/BF02483953.
50. Bellenghi M, Puglisi R, Pontecorvi G et al. Sex and gender disparities in melanoma. Cancers (Basel) 2020; 12(7): 1819. doi: 10.3390/cancers12071819.
51. Capone I, Marchetti P, Ascierto PA et al. Sexual dimorphism of immune responses: a new perspective in cancer immunotherapy. Front Immunol 2018; 9: 552. doi: 10.3389/fimmu.2018.00552.
52. Haupt S, Caramia F, Klein SL et al. Sex disparities matter in cancer development and therapy. Nat Rev Cancer 2021; 21(6): 393–407. doi: 10.1038/s41568-021-00348-y.
53. Gal-Oz ST, Maier B, Yoshida H et al. ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome. Nat Commun 2019; 10(1): 4295. doi: 10.1038/s41467-019-12348-6.
54. Wagner AD, Oertelt-Prigione S, Adjei A et al. Gender medicine and oncology: report and consensus of an ESMO workshop. Ann Oncol 2019; 30(12): 1914–1924. doi: 10.1093/annonc/mdz414.
55. Choi Y, Kim N. Sex difference of colon adenoma pathway and colorectal carcinogenesis. World J Mens Health 2024; 42(2): 256–282. doi: 10.5534/wjmh.230085.
56. Kaku E, Oda Y, Murakami Y et al. Proportion of flat- and depressed-type and laterally spreading tumor among advanced colorectal neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(6): 503–508. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.018.
57. Martinez A, Hamieh N, Colineaux H et al. Influence of sex on the incidence of colorectal cancer: considering the influence of gender mechanisms. Soc Sci Med 2025; 376: 118058. doi: 10.1016/j.socscimed.2025.118058.
58. Ngo O, Hejcmanová K, Suchánek Š et al. Coverage by examinations associated with early detection of colorectal neoplasia in the Czech Republic. Eur J Public Health 2023; 33(3): 515–521. doi: 10.1093/eurpub/ckad071.
59. Abancens M, Bustos V, Harvey H et al. Sexual dimorphism in colon cancer. Front Oncol 2020; 10: 607909. doi: 10.3389/fonc.2020.607909.
60. Kim SE. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. World J Gastroenterol 2015; 21(17): 5167–5175. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167.
61. Devall M, Eaton S, Yoshida C et al. Assessment of colorectal cancer risk factors through the application of network-based approaches in a racially diverse cohort of colon organoid stem cells. Cancers (Basel) 2023; 15(14): 3550. doi: 10.3390/cancers15143550.
62. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females – sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. Transl Lung Cancer Res 2024; 13(1): 163–178. doi: 10.21037/tlcr-23-744.
63. Florez N, Kiel L, Riano I et al. Lung cancer in women: the past, present, and future. Clin Lung Cancer 2024; 25(1): 1–8. doi: 10.1016/j.cllc.2023.10.007.
64. MacRosty CR, Rivera MP. Lung cancer in women. Clin Chest Med 2020; 41(1): 53–65. doi: 10.1016/j. ccm.2019.10.005.
65. Rehulkova A, Chudacek J, Prokopova A et al. Clinical and prognostic significance of detecting CEA, EGFR, LunX, c-met and EpCAM mRNA-positive cells in the peripheral blood, tumor-draining blood and bone marrow of non-small cell lung cancer patients. Transl Lung Cancer Res 2023; 12(5): 1034–1050. doi: 10.21037/tlcr-22-801.
66. Koudelakova V, Kneblova M, Trojanec R et al. Non-small cell lung cancer – genetic predictors. Biomedical Papers 2013; 157(2): 125–136. doi: 10.5507/bp.2013.034.
67. Jančík S, Drábek J, Radzioch D et al. Clinical relevance of KRAS in human cancers. J Biomed Biotechnol 2010; 2010: 150960. doi: 10.1155/2010/150960.
68. Saha E, Ben Guebila M, Fanfani V et al. Gene regulatory networks reveal sex difference in lung adenocarcinoma. Biol Sex Differ 2024; 15(1): 62. doi: 10.1186/s13293-024-00634-y.
69. Siegfried JM. Sex and gender differences in lung cancer and chronic obstructive lung disease. Endocrinology 2022; 163(2): bqab254. doi: 10.1210/endocr/bqab254.
70. May L, Shows K, Nana-Sinkam P et al. Sex differences in lung cancer. Cancers (Basel) 2023; 15(12): 3111. doi: 10.3390/cancers15123111.
71. Vavalà T, Catino A, Pizzutilo P et al. Gender differences and immunotherapy outcome in advanced lung cancer. Int J Mol Sci 2021; 22(21): 11942. doi: 10.3390/ijms222111942.
72. Payne S. "Smoke like a man, die like a man"?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer. Soc Sci Med 2001; 53(8): 1067–1080. doi: 10.1016/s0277-9536(00)00402-0.
73. de Jong JJ, Boormans JL, van Rhijn BWG et al. Distribution of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer is driven by sex-specific differences. Eur Urol Oncol 2020; 3(4): 420–423. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.010.
74. Chaudhary P, Singha B, Abdel-Hafiz HA et al. Sex differences in bladder cancer: understanding biological and clinical implications. Biol Sex Differ 2025; 16(1): 31. doi: 10.1186/s13293-025-00715-6.
75. Doshi B, Athans SR, Woloszynska A. Biological differences underlying sex and gender disparities in bladder cancer: current synopsis and future directions. Oncogenesis 2023; 12(1): 44. doi: 10.1038/s41389-023-00489-9.
76. Toren P, Wilkins A, Patel K et al. The sex gap in bladder cancer survival – a missing link in bladder cancer care? Nat Rev Urol 2024; 21(3): 181–192. doi: 10.1038/s41585-023-00806-2.
77. Koutros S, Kiemeney LA, Pal Choudhury P et al. Genome-wide association study of bladder cancer reveals new biological and translational insights. Eur Urol 2023; 84(1): 127–137. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.020.
78. Barone B, Finati M, Cinelli F et al. Bladder cancer and risk factors: data from a multi-institutional long-term analysis on cardiovascular disease and cancer incidence. J Pers Med 2023; 13(3): 512. doi: 10.3390/jpm13030512.
79. Papavasileiou G, Tsilingiris D, Spyrou N et al. Obesity and main urologic cancers: current systematic evidence, novel biological mechanisms, perspectives and challenges. Semin Cancer Biol 2023; 91: 70–98. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.002.
80. Deltourbe LG, Durand M, Costas A et al. A bladder blueprint to build better models for understanding homeostasis and disease. Nat Rev Urol 2025; 22(8): 496–508. doi: 10.1038/s41585-025-01013-x.
81. Kalff MC, Wagner AD, Verhoeven RHA et al. Sex differences in tumor characteristics, treatment, and outcomes of gastric and esophageal cancer surgery: nationwide cohort data from the Dutch Upper GI Cancer Audit. Gastric Cancer 2022; 25(1): 22–32. doi: 10.1007/s10120-021-01225-1.
82. Park JO, Nam IC, Kim CS et al. Sex differences in the prevalence of head and neck cancers: a 10-year follow-up study of 10 million healthy people. Cancers (Basel) 2022; 14(10): 2521. doi: 10.3390/cancers14102521.
83. Quaas A, Biesma HD, Wagner AD et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer – a pooled analysis of three European cohorts. Eur J Cancer 2022; 173: 95–104. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.025.
84. Clausen F, Behrens HM, Krüger S et al. Sexual dimorphism in gastric cancer: tumor-associated neutrophils predict patient outcome only for women. J Cancer Res Clin Oncol 2020; 146(1): 53–66. doi: 10.1007/s00432-019-03082-z.
85. Li WZ, Lv SH, Liu GY et al. Age-dependent changes of gender disparities in nasopharyngeal carcinoma survival. Biol Sex Differ 2021; 12(1): 18. doi: 10.1186/s13293-021-00361-8.
86. Oertelt-Prigione S, de Rooij BH, Mols F et al. Sex-differences in symptoms and functioning in >5000 cancer survivors: results from the PROFILES registry. Eur J Cancer 2021; 156: 24–34. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.019.
87. Benderli Cihan Y, Ozturk O. The effect of demographic and clinical data on anxiety and depression levels in breast cancer patients receiving radiotherapy. Klin Onkol 2023; 36(6): 453–461. doi: 10.48095/ccko2023453.
88. Wang Y, Jiao Y, Nie J et al. Sex differences in the association between marital status and the risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 7,881,040 individuals. Glob Health Res Policy 2020; 5(1): 4. doi: 10.1186/s41256-020-00133-8.
89. Glantz MJ, Chamberlain MC, Liu Q et al. Gender disparity in the rate of partner abandonment in patients with serious medical illness. Cancer 2009; 115(22): 5237–5242. doi: 10.1002/cncr.24577.
90. Karraker A, Latham K. In sickness and in health? Physical illness as a risk factor for marital dissolution in later life. J Health Soc Behav 2015; 56(3): 420–435. doi: 10.1177/0022146515596354.
91. Stephens C, Westmaas JL, Kim J et al. Gender differences in associations between cancer-related problems and relationship dissolution among cancer survivors. J Cancer Surviv 2016; 10(5): 865–873. doi: 10.1007/s11764-016-0532-9.
92. Rodrigues-Machado N, Bonfill-Cosp X, Quintana MJ et al. Sexual dysfunction in women with breast cancer: a systematic review. Support Care Cancer 2025; 33(4): 332. doi: 10.1007/s00520-025-09352-6.

93. Markopoulos C, Tsaroucha A, Kouskos E et al. Impact of breast cancer surgery on the self-esteem and sexual life of female patients. J Int Med Res 2009; 37(1): 182–188. doi: 10.1177/147323000903700122.
94. Albaugh JA, Sufrin N, Lapin BR et al. Life after prostate cancer treatment: a mixed methods study of the experiences of men with sexual dysfunction and their partners. BMC Urol 2017; 17(1): 45. doi: 10.1186/s12894-017-0231-5.
95. Chambers SK, Chung E, Wittert G et al. Erectile dysfunction, masculinity, and psychosocial outcomes: a review of the experiences of men after prostate cancer treatment. Transl Androl Urol 2017; 6(1): 60–68. doi: 10.21037/tau.2016.08.12.
96. Kinnaird W, Schartau P, Kirby M et al. Sexual dysfunction in prostate cancer patients according to disease stage and treatment modality. Clin Oncol 2025; 41: 103801. doi: 10.1016/j.clon.2025.103801.
97. Heyne S, Taubenheim S, Dietz A et al. Physical and psychosocial factors associated with sexual satisfaction in long-term cancer survivors 5 and 10 years after diagnosis. Sci Rep 2023; 13(1): 2011. doi: 10.1038/s41598-023-28496-1.
98. Umberson D, Thomeer MB, Reczek C et al. Physical illness in gay, lesbian, and heterosexual marriages. J Health Soc Behav 2016; 57(4): 517–531. doi: 10.1177/0022146516671570.
99. Pratt-Chapman ML, Alpert AB, Castillo DA. Health outcomes of sexual and gender minorities after cancer: a systematic review. Syst Rev 2021; 10(1): 183. doi: 10.1186/s13643-021-01707-4.
100. Barešová Z, Světlák M, Vigašová D et al. EHealth support for mental health of oncology patients – is there patient interest? Summary of the first year with the MOÚ MindCare mobile application. Klin Onkol 2023; 36 (Suppl 1): 119–122. doi: 10.48095/ccko2023S119.
101. Jang B, Yoon D, Lee JY et al. Integrative multi-omics characterization reveals sex differences in glioblastoma. Biol Sex Differ 2024; 15(1): 23. doi: 10.1186/s13293-024-00601-7.
102. Costanzo M, Caterino M, Sotgiu G et al. Sex differences in the human metabolome. Biol Sex Differ 2022; 13(1): 30. doi: 10.1186/s13293-022-00440-4.
103. de Visser C, Niehues A, Najdekr L, et al. Comprehensive multi-omics profiling of a healthy human cohort. 2024 [online]. Dostupné z: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.11.07.622407v1.full.
104. Surinova S, Choi M, Tao S et al. Prediction of colorectal cancer diagnosis based on circulating plasma proteins. EMBO Mol Med 2015; 7(9): 1166–1178. doi: 10.15252/emmm.201404873.
105. Lopes-Ramos CM, Chen CY, Kuijjer ML et al. Sex differences in gene expression and regulatory networks across 29 human tissues. Cell Rep 2020; 31(12): 107795. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107795.
106. Li CH, Prokopec SD, Sun RX et al. Sex differences in oncogenic mutational processes. Nat Commun 2020; 11(1): 4330. doi: 10.1038/s41467-020-17359-2.
107. Docherty JR, Stanford SC, Panettieri RA et al. Sex: a change in our guidelines to authors to ensure that this is no longer an ignored experimental variable. Br J Pharmacol 2019; 176(21): 4081–4086. doi: 10.1111/bph.14761.
108. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP et al. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. Comput Struct Biotechnol J 2015; 13: 8–17. doi: 10.1016/j.csbj.2014.11.005.
109. Özdemir BC, Dotto GP. Sex hormones and anticancer immunity. Clin Cancer Res 2019; 25(15): 4603–4610. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0137.
110. Xiao T, Lee J, Gauntner TD et al. Hallmarks of sex bias in immuno-oncology: mechanisms and therapeutic implications. Nat Rev Cancer 2024; 24(5): 338–355. doi: 10.1038/s41568-024-00680-z.
111. Gemmati D, Varani K, Bramanti B et al. "Bridging the gap" everything that could have been avoided if we had applied gender medicine, pharmacogenetics and personalized medicine in the gender-omics and sex-omics era. Int J Mol Sci 2019; 21(1): 296. doi: 10.3390/ijms21010296.
112. ÚZIS. Registry a sběr dat. [onine]. Dostupné z. https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat.

Další užitečné zdroje informací naleznete v online verzi článku na www.linkos.cz.

Polyklonální hypergamaglobulinemie, infiltrace slinných žláz, lymfadenopatie a poškození ledvin – Mikuliczova choroba, Sjögrenův syndrom, nebo Castlemanova choroba? Popis případu a přehled diferenciální diagnostiky a léčby

Polyclonal hypergammaglobulinemia, infiltration of the salivary glands, lymphadenopathy, and kidney damage – Mikulicz's disease, Sjögren's syndrome, or Castleman's disease? Case report and overview of differential diagnosis and treatment

Adam Z.[1], Fojtík Z.[2], Řehák Z.[3], Kubeš V.[4], Tomíška M.[1], Vojvodová A.[5], Svobodová K.[6], Boichuk I.[1], Krejčí M.[1], Chovancová Z.[7], Horváth T.[8], Borský M.[1], Koukalová R.[3], Pour L.[1]

[1] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2] Diagnosticko-terapeutické centrum, revmatologická ambulance, FN Brno
[3] Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno
[4] Ústav patologie LF MU a FN Brno
[5] Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno
[6] Oddělení otorhinolaryngologie, FN Brno
[7] Ústav klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[8] Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Polyklonální hypergamaglobulinemie má pestré příčiny, které v textu uvádíme. Pravidelně velmi vysoké koncentrace polyklonálních imunoglobulinů vidíme u choroby asociované s imunoglobulinem IgG4. Z autoimunitních chorob nejvyšší polyklonální zmnožení imunoglobulinů provází Sjögrenův syndrom a pak také pravidelně vidíme hypergamaglobulinemii u idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci. ***Pozorování:*** Popisujeme pacienta, který při prvním kontaktu měl induraci slinných žláz a hodnota jeho imunoglobulinu typu IgG byla 42 g/l. V průběhu 3 měsíců od prvního kontaktu došlo k výraznému celkovému zhoršení: objevil se kožní exantém v.s. na podkladě vaskulitidy, porucha funkce ledvin s patologickou proteinurií, exoftalmus, srdeční insuficience. Zvýšená koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4 spolu s histologickým hodnocením exstirpované slinné žlázky vedla ke stanovení diagnózy choroby asociované s imunoglobulinem IgG4. ***Výsledky:*** Léčba byla zahájena prednisonem, což vedlo velmi brzy k manifestaci diabetu mellitu, a proto jsme požádali plátce zdravotní péče o schválení rituximabu. Zvolili jsme režim, v němž je účinek rituximabu dále potencován přidáním cyklofosfamidu a dexametazonu. Pacient dostal šest cyklů ve složení rituximab 800 mg v infuzi 1. den cyklu. K tomu byl přidám dexametazon 20 mg a cyklofosfamid 600 mg v infuzi 1. a 15. den 28denního cyklu. Léčba vedla ke kompletní remisi, trvající v době hodnocení již 24 měsíců. U pacienta je plánována udržovací léčba rituximab 1 000 mg v infuzi v 6měsíčních intervalech, ale ty prodlužujeme, pokud markery nemoci (koncentrace podtřídy IgG4 a počet cirkulujících plazmablastů v periferní krvi) jsou zcela v normě. ***Závěr:*** Pro Mikuliczův fenotyp choroby asociované s imunoglobulinem IgG4 je charakteristické nejen postižení exokrinních žláz, ale také poškození dalších orgánů (ledvin, kardiovaskulárního systému, kůže).

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

Obdrženo/Submitted: 15. 6. 2025
Přijato/Accepted: 22. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025447

Tato nemoc má tendenci k rychlé progresi, pokud se včas nezastaví účinnou léčbou. Cyklofosfamid u této nemoci nejenže zvyšuje účinnost léčby glukokortikoidy, ale naše zkušenost potvrzuje publikovaná data, že potencuje účinek rituximabu a zřejmě i prodlužuje trvání léčebné odpovědi.

Klíčová slova
polyklonální hypergamaglobulinemie – onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 – Sjögrenův syndrom – Mikuliczova choroba – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba – rituximab – obinutuzumab

Summary
Background: Polyclonal hypergammaglobulinemia has a variety of causes, which we outline in the text. Regularly, very high concentrations of polyclonal immunoglobulins are observed in IgG4-related disease, Sjögren's syndrome, and in the idiopathic multicentric Castleman disease. ***Observation:*** We describe a patient who had induration of the salivary glands and an immunoglobulin IgG level of 42 g/l. Over the course of 3 months from the first contact, there was a significant overall deterioration: skin rash presumably due to vasculitis, impaired kidney function with pathological proteinuria, exophthalmus, and heart failure. Increased concentration of subclass immunoglobulin IgG4, along with histological assessment of the excised salivary gland, led to the diagnosis of a IgG4 related disease. ***Results:*** The treatment was started with prednisone, which very soon led to the manifestation of diabetes mellitus, and therefore we requested approval for rituximab from the healthcare payer. We chose a regimen in which the effect of rituximab is further potentiated by adding cyclophosphamide and dexamethasone. The patient received 6 cycles consisting of rituximab 800 mg on the 1st day of the cycle. Additionally, dexamethasone 20 mg and cyclophosphamide 600 mg were administered on the 1st and 15th days of the 28-day cycle. The treatment led to a complete remission, with duration for 24 months at the time of evaluation. The patient is scheduled for maintenance treatment with rituximab 1,000 mg infused at 6-month intervals, but we extend these intervals if the disease markers (the concentration of IgG4 subclass immunoglobulin and the number of circulating plasmablasts in peripheral blood) are completely normal. ***Conclusion:*** The Mikulicz phenotype of the IgG4-related disease is characterized not only by the involvement of exocrine glands but also by damage to other organs (kidneys, cardiovascular system and skin). This disease tends to progress rapidly if not timely halted with effective treatment, in our case a combination of rituximab with a low dose of cyclophosphamide. Cyclophosphamide has the potential in this disease not only to potentiate glucocorticoid therapy, but our experience confirms published data that it enhances the effect of rituximab and presumably also prolongs the duration of the treatment response.

Key words
polyclonal hypergammaglobulinemia – IgG4-related disease – Sjögren's syndrome – Mikulicz's disease – idiopathic multicentric Castleman disease – rituximab – obinutuzumab

Úvod

Imunitní choroby tvoří velkou skupinu chorob. Dříve byly děleny na autoimunitní a autoinflamatorní, dle současného poznání se etiopatogeneze mnohých chorob prolíná, jak uvádí přehledné schéma 1 [1]. Nejnovější terminologie je založena na etiopatogenezi, pokud je známa.

Z této obrovské skupiny imunitních chorob chceme upozornit na tři, které mají následující společnou charakteristiku:

- výrazná polyklonální hypergamaglobulinemie, a tím i hyperproteinemie;
- zánětlivá infiltrace lymfatických uzlin, exokrinních žláz a případně dalších orgánů;
- absence jednoznačného diagnostického znaku, což vedlo k vytvoření mezinárodních kritérií pro stanovení jejich diagnózy na základě histologických, laboratorních, zobrazovacích a klinických znaků.

Jedná se o idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu plazmocelulárního typu, dále pak chorobu asociovanou s imunoglobulinem IgG4, anglicky zvanou IgG4 related disease (IgG4-RD) a Sjögrenův syndrom.

Společnou etiopatogenezí všech těchto chorob je alterace imunity vedoucí k expanzi B buněk, k jejich diferenci v plazmocyty a ke tvorbě polyklonálních imunoglobulinů typu IgG. V dalších znacích, formou expanze, tvorbou rozličných autoprotilátek a v morfologickém obraze, se jednotlivé nemoci liší. Diagnózu stanovuje klinik ve spolupráci s morfologem, zobrazovacími a laboratorními specialisty. V úvodu uvedeme recentní kritéria těchto nemocí, aby dle těchto kritérií mohl čtenář posoudit popsaný případ.

První mezinárodní kritéria idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby jsou z roku 2017 a do května roku 2025 nebyla revidována (tab. 1) [2].

První poznání choroby IgG4-RD bylo publikováno japonskými autory, a proto jsou jejich kritéria stále používána (tab. 2) [3,4].

Evropská a Americká revmatologická společnost se pokusila tato kritéria upřesnit. Jak moc se to povedlo, posuďte sami (tab. 3) [5,6].

Třetí nemocí, která je typická vysokou koncentrací polyklonálního imunoglobulinu IgG, je Sjögrenův syndrom. Opět byla publikována četná kritéria, která jsou založena jednak na přítomnosti typických autoprotilátek a jednak na výsledcích funkčních testů tvorby slz a slin. Poslední mezinárodní kritéria uvádí tab. 4 [7,8].

Z prvního pohledu na uvedená kritéria je zřejmé, že stanovení jednotlivých diagnóz je poměrně komplikované, protože příznaky těchto chorob se mohou prolínat. A tuto skutečnost potvrzuje poměrně vysoký počet publikací o jejich diferenciální diagnostice. Mezi plazmocelulární variantou multicentrické Castlemanovy nemoci a IgG4-RD se obtížně hledá hranice, a proto lze najít hodně publikací, které analyzují diferenciální diagnostiku IgG4-RD a multicentrické idiopatické Castlema-

Monogenní autoinflamatorní poruchy	Komplexní autoinflamatorní poruchy	Smíšené poruchy	Polygenní autoimunitní poruchy	Monogenní autoimunitní poruchy
FMF PAAND TRAPS CAPS NLRP12-AD DADA2 HA20	AOSA Schnitzlerův syndrom PFAPA IRP SAPHO CD/UC Dna	Behcetův syndrom reaktivní atritida psoriasis ankylozující spondylatritida **onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4** **Sjögrenův syndrom** **Castlemanova choroba**	revmatoidní artritida PBC SLA myastenia gravis ANCA-asociované vaskulitidy	ALPS IPEX APECED

autoinflamace → autoimunita

ALPS – autoimunitní lymfoproliferativní syndrom, AOSD – Stillova choroba dospělých, APECED – autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, CAPS –periodický syndrom asociovaný s kryopyrinem, CD – Crohnova choroba, DADA2 – deficience adenozindeaminázy 2, FMF – familiární středomořská horečka, HA20 – haploinsuficience A20, IPEX – immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome, IRP – idiopatická rekurentní perikarditida, NLRP12-AD –autoinflamatorní onemocnění asociované s NLRP12, PAAND – autoinflamatorní onemocnění s neutrofilní dermatózou asociované s pyrinem, PBC – primární biliární cirhóza, PFAPA – periodická horečka s aftózní stomatitidou, faryngitidou a adenitidou, SAPHO – synovitida, akné, pustulóza, hyperostóza a osteitida, SLE – systémový lupus erythematosus, TRAPS – periodický syndrom asociovaný s TNF-receptorem, UC – ulcerózní kolitida

Schéma 1. Klasifikace chorob indukovaných imunitními reakcemi dle podílu poruchy vrozené a adaptivní imunity. Upraveno dle [2]. Rozdíly v projevech mohou odrážet variabilní roli autoimunitního a autoiflamatorních faktorů podílejících se na etiopatogenezi. Na obou stranách spektra jsou vzácné monogenní nemoci a mezi nimi polygenní choroby. Schéma obsahuje jen častější nemoci, nikoliv všechny pro jejich vysoký počet.

novy nemoci a hledají znaky, jež by je pomohly rozlišit [9–15]. A stejně velký problém představuje rozlišení sialoadenitidy s morfologickým podkladem IgG4-RD, která se nyní nově nazývá Mikuliczovou chorobou, od Sjögrenova syndromu [16–22].

Mikuliczova choroba byla popsána před více než 100 lety. V 50. letech minulého století dospěli patologové k závěru, že Mikuliczova choroba je totožná se Sjögrenovým syndromem, a tak se z literatury vytratila.

V posledních 15 letech se však termín Mikuliczova choroba dočkal rehabilitace. V současnosti je používán pro zánět slinných žláz, který svým laboratorním a morfologickým obrazem naplňuje kritéria IgG4-RD [16].

Současná literatura obsahuje velký počet publikací, které se zabývají rozlišením primárního Sjögrenova syndromu od Mikuliczovy choroby slinných žláz s morfologickým podkladem IgG4-RD [17–22]. Pro diferenciální diagnózu je snaha najít oporu i v zobrazovacích metodách [23].

Problém diferenciální diagnostiky Sjögrenova syndromu a Mikuliczovy formy IgG4-RD ilustrujeme na pacientovi, u něhož infiltrace slinných žláz připomínala Sjögrenův syndrom, nicméně diagnózu jsme na základě dalších vyšetření uzavřeli jako IgG4-RD. Léčba byla zahájena prednisonem, což vedlo k manifestaci diabetu mellitu. Proto jsme po schválení plátcem zdravotní péče přešli na léčbu rituximabem s nízkou dávkou cyklofosfamidu. Po dosažení remise pak následovala udržovací léčba rituximabem. Pacient je v kompletní remisi bez jakýchkoliv symptomů nemoci. Cílem textu je poukázat na diferenciálně diagnostický problém uvedených nemocí, které mohou imitovat nádorové onemocnění a informovat o možnosti léčby všech těchto tří chorob anti-CD20 monoklonální protilátkou.

Popis případu

První klinické projevy nemoci

Pacient (narozený v roce 1952) byl ve věku 71 let v březnu roku 2023 odeslán z alergologie na ambulanci pro monoklonální gamapatie. Lékaři z alergologie požadovali po naší ambulanci diferenciální diagnostiku zjištěné polyklonální hypergamaglobulinemie.

Při prvním setkání v naší ambulanci si pacient stěžoval na špatnou průchodnost nosu a na bolestivé koleno. Na cílené otázky, zda jej trápí suché oči či sucho v ústech, odpověděl, že si někde kape do očí kapky, protože jej oči pálí. A také uváděl, že musí více pít, protože má pocity sucha v ústech. Takže pacient trpěl středně intenzivní xeroftalmií a xerostomií. Tyto potíže nebyly došetřeny funkčními testy. Teploty ani

Tab. 1. Diagnostická kritéria idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci [2].

Hlavní kritéria

musí být splněna obě

1) histopatologické změny lymfatické uzliny konzistentní se spektrem možných morfologických obrazů idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci
2) zvětšené lymfatické uzliny, průměr nejméně 1 cm v kratší ose uzliny, nejméně ve dvou uzlinových oblastech

Malá kritéria

musí být splněna nejméně 2 z 11, z toho nejméně 1 laboratorní kritérium

Laboratorní kritéria

1) zvýšený CRP: > 10 mg/l nebo sedimentace erytrocytů > 15 mm/hod
2) anemie: hemoglobin < 125 g/l u mužů a < 115 g/l u žen
3) trombocytopenie: počet < 150 × 10^9/l nebo trombocytóza: počet > 400 × 10^9/l
4) hypoalbuminemie: albumin < 35 g/l
5) renální insuficience: glomerulární filtrace < 60 ml/min nebo proteinurie: odpad bílkoviny za 24 hodin > 150 mg/24 hod nebo > 100 mg/l
6) polyklonální hypergamaglobulinemie: IgG > 17 g/l

Klinická kritéria

7) B-symptomy neboli projevy zánětlivé reakce organizmu – noční pocení, horečka > 38 °C, úbytek hmotnosti, fatigue (patologická únava)
8) zvětšená játra či slezina
9) retence tekutin – edém, anasarka, ascites, pleurální výpotek
10) eruptivní hemangiomy či lividní či fialové papuly
11) lymfocytární intersticiální pneumonitida

Vylučovací kritéria – infekční příčiny

1) HHV-8 infekce – může být dokumentováno PCR vyšetřením krve
2) EBV lymfoproliferativní onemocnění ve formě infekční mononukleózy, nebo chronické aktivní EB virové proliferace
3) zánět a lymfadenopatie způsobená jinou infekcí (akutní CMV, toxoplazmóza, HIV, tuberkulóza

Vylučovací kritéria – autoimunitní / autoinflamatorní choroby

vyžaduje se splnění všech kritérií těchto chorob, samotný průkaz protilátky není vylučovacím kritériem

1) systémový lupus erythematodes
2) revmatoidní artritida
3) Stillova nemoc dospělých
4) juvenilní idiopatická artritida
5) autoimunní lymfoproliferativní syndrom

Vylučovací kritéria – maligní lymfoproliferativní choroby

1) lymfomy
2) mnohočetný myelom
3) primární uzlinový plazmocytom
4) sarkom z folikulárních dendritických buněk
5) POEMS syndrom

Další hodnoty, které podporují diagnózu, ale nejsou podmínkou pro její stanovení

- vysoká hodnota IL-6 a sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH a beta2 mikroglobulinu
- v případě TAFRO syndromu retikulinová fibróza v kostní dřeni

S idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou mohou být asociovány tyto nemoci: paraneoplastický pemphigus, bronchiolitis obliterans, organizující se pneumonie, autoimunitní cytopenie, polyneuropatie, glomerulární nefropatie, inflamatorní myofibroblastový tumor.

CMV – cytomegalovirus, CRP – C-reaktivní protein, IL-6 – interleukin 6, LDH – laktátdehydrogenáza, sIL-2R – solubilní receptor IL-2, PCR – polymerázová řetězová reakce, TAFRO – trombocytopenie, ascites, fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anemií, renální insuficience, organomegalie

subfebrilie neudával. Váhu měl zatím stabilní.

Při klinickém vyšetření v březnu 2023 byly hmatné rezistence za oběma úhly dolní čelisti o průměru 3 cm. Jinak byl klinický nález nenápadný.

Laboratorní nálezy

První laboratorní vyšetření odhalilo vysokou koncentraci celkové bílkoviny (96 g/l) při snížené koncentraci albuminu (36 g/l). Příčinou hyperproteinemie byla vysoká koncentrace imunoglobulinu třídy IgG (42,10 g/l) při snížené hodnotě imunoglobulinu typu IgM (0,25 g/l) a normální hodnotě imunoglobulinu typu IgA (IgA 3,88 g/l).

Hodnoty volných lehkých řetězců (free light chains – FLC) byly hodně vysoké. Při normální hodnotě kreatininu (89 µmol/l) a normální filtraci byla koncentrace FLC kappa 242 mg/l, FLC lambda 122 mg/l, ale poměr FLC kappa/lambda byl normální. Zvýšení koncentrace FLC při jejich normálním poměru a normální renální filtraci bylo důsledkem polyklonálního zmnožení imunoglobulinů.

V průběhu dalšího vyšetření postupně klesala koncentrace albuminu, v intervalu vyšetřování došlo k poklesu albuminu z 36 g/l na nejnižší hodnotu před léčbou 25 g/l.

Koncentrace bílkoviny v moči při prvním setkání s pacientem v březnu 2023 byla v normě (0,15 g/l), ale v červnu 2023, při celkovém zhoršení pacienta, se zvýšila na 1,32 g/l, aby pak v následujících měsících po léčbě poklesla na 0,18 g/l. To signalizuje rozvíjející se poškození ledvin, které nebylo biopticky klasifikováno, které ale literatura u IgG4-RD popisuje. V současnosti v remisi

Tab. 2. Japonská recentní kritéria pro choroby asociované s IgG4 [3,4]. Tato kritéria jsou postavena na zobrazovacích vyšetřeních, na vyšetření kvantity imunoglobulinu IgG4 a na histopatologickém vyšetření. Pokud jsou splněna všechna kritéria, je diagnóza jednoznačná. Za jednoznačnou je však také považována diagnóza, pokud jsou splněna mezinárodně uznávaná kritéria pro jednotlivé orgány, pokud jsou publikována.

Zobrazovací vyšetření

Jeden či více orgánů je difuzně zvětšený nebo je v něm zřetelné zduření či zvětšení typické pro choroby asociované s IgG4. V případně postižení jednoho orgánu se nepovažuje lymfadenopatie za typickou.

Sérologické vyšetření

koncentrace IgG4 > 135 mg/dl (1,35 g/l)

Patologická diagnóza vyžaduje splnění dvou z následujících tří kritérií

1) denzní lymfocytární a plazmocelulární infiltrát s fibrózou
2) poměr IgG4-pozitivních plazmocytů /IgG-pozitivních buněk je > 40 % a počet IgG4-pozitivních plazmocytů je > 10 na zorné pole
3) typická fibróza, zvláště storiformní fibróza nebo obliterativní flebitida

Diagnóza je jednoznačná při splnění kritérií 1 + 2 + 3. pravděpodobná při splnění kritérií 1 a 3 a možná při splnění kritérií 1 a 2. Pokud je však splněna definice nemoci publikovaná pro jednotlivé orgány, jde také považovat diagnózu za jednoznačnou [3,4].

Tab. 3. Mezinárodní kritéria pro choroby asociované s IgG4 vytvořená Evropskou a Americkou revmatologickou společností [5,6].

Histopatologie	
bez průkazu typických změn	0
denzní lymfocytární infiltrát	+ 4
denzní lymfocytární infiltrát + obliterativní flebitida	+ 6
denzní lymfocytární infiltrát + storiformní fibróza s nebo bez obliterativní flebitidy	+ 13
Imunohistochemické vyšetření s barvením na IgG4+buňky	
IgG4+/IgG+ poměr 0–40 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je 0–9	0
IgG4+/IgG+ poměr > 41 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je 0–9 IgG4+/IgG+ poměr 0–40 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je ≥ 10	+ 7
IgG4+/IgG+ poměr > 41–70 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je ≥10 IgG4+/IgG+ poměr ≥ 71 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je 10–50	+ 14
IgG4/IgG poměr ≥ 71 % a počet IG4+ buněk na zorné pole je ≥ 51	+ 16
Koncentrace IgG4 v séru	
normální či nevyšetřená	0
> normální, ale < 2× horní limit normálu	+ 4
2–5× horní limit normálu	+ 6
> 5× horní limit normálu	+ 11
Vyšetření bilaterálního postižení slzných žláz, parotis, sublinguálních a submandibulárních slinných žláz	
žádný pár žláz není postižen	0
jeden pár žláz je postižen	+ 6
dvě a více párů žláz je postiženo	+ 14
Hrudník, zobrazení hrudníku (high resolution CT)	
nevyšetřen či vyšetřen a bez patologického nálezu	0
peribronchovaskulární a septální zesílení	+ 4
paravertebrální pruhovitá měkká tkán v hrudníku	+ 10
Pankreas a žlučové cesty	
nevyšetřeny či žádné změny	0
difuzní zvětšení pankreatu a ztráta lobulace pankreatu	+8
difuzní zvětšení pankreatu a okraj se snížením enhancementu při CT vyšetření	+11
postižení pankreatu současně s postižením žlučových cest	+19
Ledviny	
nevyšetřeny nebo nic patologického nenalezeno	0
snížení koncentrace komplementu C3 a C4	+ 6
zesílení ledvinné pánvičky a zesílení měkkých tkání	+ 8
oboustranně arey nízké denzity v kůře ledvin	+ 10
Retroperitoneum	
nebylo vyšetřeno nebo nic patologického nenalezeno	0
difuzní zesílené stěny abdominální aorty	4
cirkumferentní anebo anterolaterálně uložená měkká tkáně kolem intrarenální části aorty anebo ilických cév	+ 8

Pro stanovení diagnózy choroby asociované s IgG4 je zapotřebí nejméně 20 bodů.

Tab. 4. Mezinárodní kritéria Sjögrenova syndromu, vytvořená Evropsko-americkou revmatologickou společností [7,8].

Znak	Skóre
slinné žlázy s fokální lymfocytární sialoadenitidou a s počtem fokusů ≥ 1 (4 mm^2)	3
průkaz protilátek anti-SSA/Ro anti-SSA/Ro-pozitivita	3
ocular staining score ≥ 5 (barvení rohovky fluoresceinem a hodnocení závažnosti defektů skóre 1–5, příp. skóre van Bijsterveld ≥ 4) alespoň na jednom oku	1
suchá keratokonjunktivitida (prokázaná Schirmerovým testem) ≤ 5 mm / 5 min alespoň na jednom oku	1
snížená nestimulovaná produkce slin ≤ 0,1 ml/min	1

Pro diagnózu je třeba skóre ≥ 4.

Tab. 5. Důležité laboratorní hodnoty při stanovení diagnózy a v průběhu léčby.

Parametr	Normální hodnoty	Březen 2023 první vyšetření	Červen 2023 před kortikoidy	Červenec 2023 před rituximabem	Srpen 2023 po 1. měsíci léčby	Leden 2024 po ukončení léčby	Duben 2025 kontrola
IgG	7,0–16 g/l	42,8	38	15	8,96	7,2	8,9
IgM	0,4–2,3 g/l	0,25	0,28	0.27	0,14	0,09	0,27
IgA	0,7–4,0 g/l	3,38	1,96	1,74	2,33	1,47	1,95
cirkulující plazmablasty	< 650/ml	n	n	n	600	700	500
celková bílkovina	64–83 g/l	96	78	70	68	70	75
albumin	35–52 g/l	36	25	37	39	42	47
bílkovina v moči	0,0–0,15 g/l	0,15	1,32	0.18	0,05	0,09	0,05
CRP	0,0–5,0 mg/l	40	12	2	2	1	2
urea	2,8–8,1 mmol/l	3,2	5,4	17	9,2	9,3	5,2
kreatinin	44–80 µmol/l	76	94	141	122	108	85
LDH	2,25–3,75 µkat/l	3,49	5,47	3,27	2.88	3,2	3,4
marker srdečního selhání NTproBNP	0–125 ng/l	1020	n	n	n	n	94
hemoglobin	120–160 g/l	145	123	140	128	152	169
trombocyty	140–40×109/l	246	280	326	306	180	190
leukocyty	4–10×109/l	8,5	9,1	12	12	8,3	9,6

CRP – C-reaktivní protein, LDH – laktátdehydrogenáza, n – nevyšetřeno

nemoci proteinurie činí jen 0,05 g/l, renální filtrace je v normě, takže ledvinné funkce se po léčbě vrátily zpět to normy.

Hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) byly po celou dobu vyšetřování před léčbou vyšší, kolísaly mezi 20 a 40 mg/l (norma do 5 mg/l). Prokalcitonin nebyl vyšetřen.

V hodnotách krevního obrazu nedocházelo k odchylkám od normy. Počty eozinofilů, které často bývají u IgG4-RD zvýšené, byly u popisovaného pacienta opakovaně v normě.

Pro diagnózu důležité laboratorní hodnoty uvádí tab. 5.

Imunologické vyšetření

Pacienta jsme v březnu 2023 poslali na vyšetření do imunologické ambulance a 14. dubna 2023 bylo vyšetření realizováno. Z četných parametrů, které byly imunology vyšetřeny, vybíráme hodnoty podtříd IgG. Výrazně zvýšené byly hodnoty IgG4, více než 20× nad horní fyziologickou hranici (tab. 6). Pacientovi v imunologické ambulanci vyšetřili také autoprotilátky. Měl pozitivní antinukleární protilátky 1 : 80, ale ostatní vyšetřené protilátky byly negativní (protilátky proti ds-DNA, anti ENA-SSA, SSB, Sci, Sm,

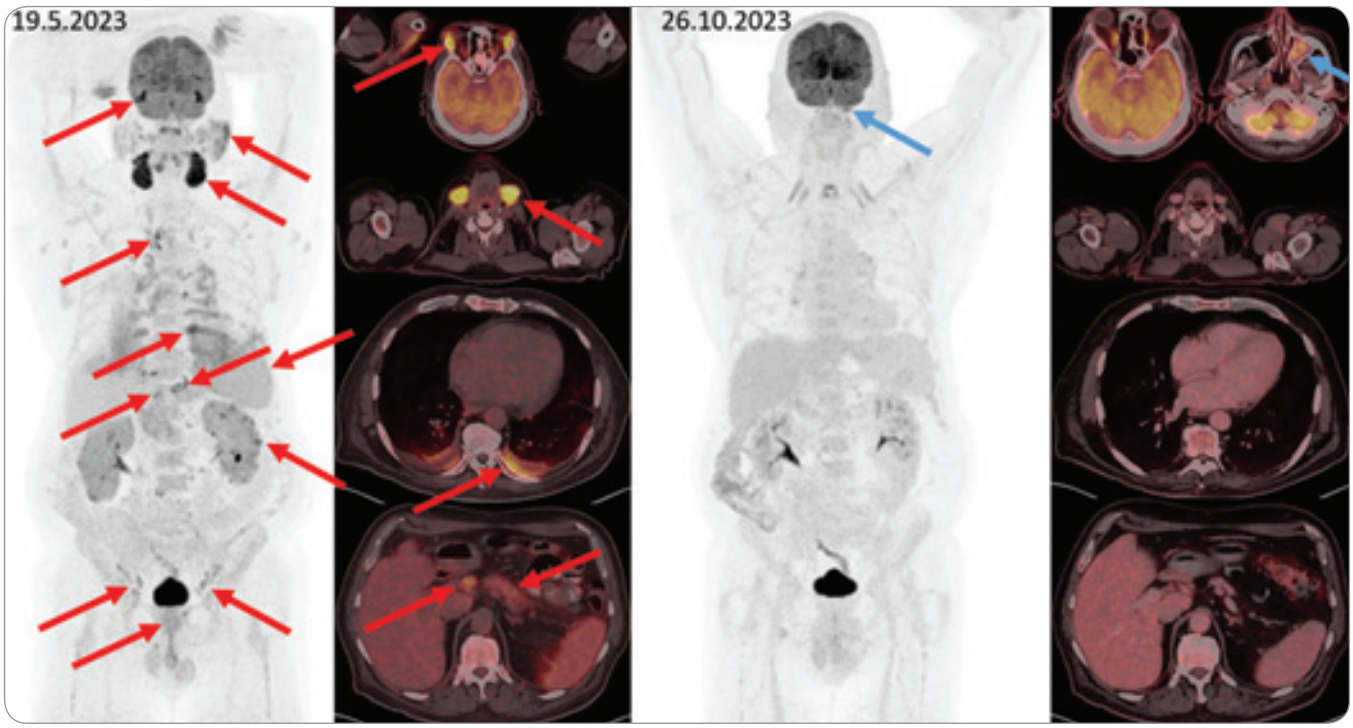
Tab. 6. Vyšetření koncentrace celkového IgG a koncentrace podtříd imunoglobulinu IgG provedené v imunologické laboratoři FN u sv. Anny v Brně a v roce 2025 ve FN Brno.

Laboratorní normy a výsledky vyšetření ve FN u sv. Anny v Brně

Datum vyšetření	IgG celkové (7,5–15,6 g/l)	IgG1 (4,9–11,4 g/l)	IgG2 (1,5–6,4 g/l)	IgG3 (0,2–1,1 g/l)	IgG4 (0,08–1,4 g/l)
19. 5. 2023	34	15,26	8,88	0,65	44,4
31. 10. 2023	8,3	4,8	1,61	0,16	3,45

Laboratorní normy a výsledky vyšetření ve FN Brno (jiná metodika s jinými fyziologickými hodnotami)

5. 6. 2025	IgG celkový (8–16 g/l)	IgG1 (3,8–9,3g/l)	IgG2 (2,42–7,0 g/l)	IgG3 (0,22–1,76 g/l)	IgG4 (0,04–0,8 g/l)
	9,5	4,8	2,93	0,28	0,24



Obr. 1. PET/CT Mikuliczovy choroby. Iniciální FDG-PET/CT vyšetření (vlevo) a kontrolní vyšetření při terapii (vpravo), vždy MIP sken hlavy a trupu a fúzované axiální řezy s detaily. Na iniciálním vyšetření jsou extrémně metabolicky aktivní slzné žlázy (akumulace dokonce přesahuje fyziologicky vysokou akumulaci v mozku) a podčelistní slinné žlázy. Zvýšené akumulace ^{18}F-fluorodeoxyglukózy jsou patrny i v příušních a podjazykových slinných žlázách, uzlinách periklavikulárně, mediastina, epigastria, retroperitonea a ilicky oboustranně , dorzálně v plicích, kde i fluidothorax, v hlavě a těle slinivky, ložiska v kůře ledvin, aktivnější prostata, slezina difuzně aktivnější než játra (tyto patologie jsou označeny červenými šipkami). Na kontrolním vyšetření při terapii všechny tyto nálezy vymizely, nově jediná akumulace vlevo v maxilární dutině (modré šipky, vs. zánět bez souvislosti se zákl. dg.).
MIP – projekce maximální intenzity

RNP, Jo, protilátky proti transglutamináze a proti tyreoglobulinu). V imunologickém vyšetření dominovala vysoká hodnota IgG4. To nasměrovalo diagnózu k IgG4-RD.

FDG-PET/CT zobrazení

Vyšetření proběhlo 19. 5. 2023. Prokázalo velmi vysokou akumulaci v slzných žlázách oboustranně (SUV_{max} 14), velmi vysokou akumulaci v podčelistních slinných žlázách (SUV_{max} 16). Akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v parotidách a sublinguálních žlázách byly také zvýšené, ale ne tak výrazně jako v podčelistních slinných žlázách. Pacient měl

Obr. 2. Kožní projevy při progresi Mikuliczovy nemoci. Kožní změny, které vznikly před zahájením léčby, jak vyfotografoval sám pacient, aby mám zdokumentoval nové projevy této nemoci, které při prvním kontaktu v březnu roku 2025 ještě neměl. Pacient nás těmito snímky informoval o vývoji nemoci. Projevy hodnotíme jako vaskulitidu, která po léčby rychle vymizela. Morfy nebyly morfologicky verifikovány. Pacient poskytl písemný souhlas se zveřejněním této fotografie v časopise Klinická onkologie.

další četná ložiska zvýšené akumulace FDG: vlevo v dutině nosní a přilehlé části ethmoidu.

Zvýšená akumulace FDG byla však nalézána i mimo oblasti hlavy a krku.

Hraniční až mírně zvýšená akumulace byla ve všech lymfatických uzlinách v oblasti krku, v axilách i mediastinu a v břiše. SUV_{max} se v lymfatických uzlinách pohybovalo od 4 do 7.

Metabolicky aktivní byla hlava i tělo slinivky (SUV_{max} 6,39) (obr. 1).

Lékaři, kteří hodnotili PET/CT zobrazení, uvedli, že vzhledem k velmi pestrému patologickému nálezu (mnohdy „bohatší" nález v PET než v CT obraze) by se mohlo jednat o IgG4-RD, která postihuje slinné žlázy, lymfatické uzliny v různých lokalizacích a také způsobuje zánětlivé změny pankreatu, patrné na provedeném zobrazení.

Sonografie krku a biopsie slinné žlázy

Vzhledem k tomu, že na FDG-PET/CT zobrazení dominovaly změny v oblasti ORL, následovalo ultrazvukové vyšetření krku. Byly nalezeny oboustranně patologické změny v submandibulárních a sublinguálních žlázách a diskrétní změny byly i v parotidách.

Submandibulární a sublinguální žlázy byly nehomogenní a byly difuzně prostoupeny drobnými hyperechogenními ložisky, která vykazovala zvýšené prokrvení. Diskrétní změny byly i v parotidách. Lymfatické uzliny na krku byly oboustranně patrné, ale nezvětšené, centrum uzlin bylo hyperechogenní. Změny imponovaly jako Sjögrenův syndrom.

ORL specialisté potvrdili změněné a zvětšené submandibulární a sublinguální slinné žlázy a také popsali nosní polypózu, které byla příčinou pocitu ucpaného nosu. ORL lékaři následně provedli biopsii jedné ze zvětšených podčelistních žláz pro histologickou diagnostiku.

Rychlá progrese nemoci

Při setkání s pacientem v březnu 2023 jsme naplánovali realizaci výše uvedených vyšetření, termíny však nebyly okamžité. V průběhu vyšetřování se pacientův stav zhoršoval. V červnu roku 2023 se nově objevily symetrické otoky obou nohou nad koleny. A nově se objevily také kožní změny, ekzantém dominantně na obou dolních končetinách, ale i na trupu. Ekzantém měl stěhovavý charakter a byl spojen se snadnou tvorbou hematomů. Charakter kožních změn jsme zhodnotili jako vaskulitidu (obr. 2).

Laboratorní vyšetření odhalilo masivní pokles albuminu a zvýšení proteinurie. U pacienta se tedy začalo projevovat poškození ledvin, rozvíjela se porucha typu nefrotického syndromu, tak jak se popisuje u Mikuliczova fenotypu IgG4-RD.

V červnu roku 2023 se objevily otoky víček a exoftalmus, který po léčbě opět vymizel, jak je vidět z fotek pacienta z roku 2023 a roku 2025 (obr. 3).

Takže v průběhu 3 měsíců, od března do června roku 2023, se rozvinulo poškození ledvin, kožní exantém se snadnou tvorbou hematomů na podkladě vaskulitidy a srdeční slabost (dušnost, zhoršená tolerance námahy, vzestup hodnoty NTproBNP). Na souvislost poškození srdce s progresí nemoci usuzujeme z toho, že po dosažení remise má pacient fyzickou zdatnost shodnou se zdravými vrstevníky, s nimiž podniká cyklovýlety, a původně vysoká hodnota NTproBNP je nyní opět v normě.

Morfologické hodnocení

Patologové popsali slinnou žlázu s výrazně změněnou architekturou. Žlázy byly drobné, atrofické, intersticium expandované a fibrotizované, s příměsí chronické zánětlivé celulizace. IgG4 pozitivní buňky byly přítomny pouze v počtu 5–10 na zorné pole při silném zvětšení (high power field – HPF). Morfologická diagnóza byla chronická sialoadenitida. Morfologický obraz jedno-

značně nepotvrzoval ani nevylučoval IgG4-RD.

Stanovení diagnózy a léčba

V červnu roku 2023 jsme měli k dispozici výsledek vyšetření podtříd imunoglobulinů, vyšetření autoprotilátek, výsledek FDG-PET/CT zobrazení a morfologické zhodnocení. Z těchto výsledků jsme došli k závěru: generalizovaná forma choroby asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4 related disease, IgG4-RD) s projevy vaskulitidy na kůži, s poškozením ledvin, které se projevilo proteinurií, a s poškozením funkce srdce.

Léčbu této nemoci jsme zahájili prednisonem, při ní se však do 14 dní manifestoval diabetes mellitus. Proto jsme požádali plátce zdravotní péče o schválení úhrady léčby anti-CD20 protilátkou – rituximabem.

Dne 13. 7. 2023 byla konečně zahájena léčba ve složení rituximab, cyklofosfamid a dexametazon.

Pacient dostal v prvním cyklu rituximab v dávce 800 mg 1. a 15. den společně s nízkou dávkou cyklofosfamidu (600 mg v infuzi) a s dexametazonem (20 mg v infuzi).

Dexametazon jednak tlumí základní chorobu, jednak je součástí premedikace před podáním rituximabu a má v uvedené dávce antiemetický efekt, což je důležité při léčbě cyklofosfamidem. V dalších cyklech dostával rituximab jen 1. den cyklu. Dexametazon a cyklofosfamid dostával 1. a 15. den 28denního cyklu. Pacient dostal celkem šest cyklů této léčby.

V průběhu uvedené léčby se normalizovaly veškeré patologické laboratorní hodnoty, zvýšená proteinurie se vrátila do zcela normálních hodnot. Ložiska se zvýšenou akumulací FDG na kontrolním PET/CT vyšetření již nejsou patrná. Při kontrole na ORL pacient potvrdil, že vymizela původně popsaná nosní polypóza. Takže výsledek léčby lze hodnotit jako kompletní remisi nemoci (CR). Dosažená léčebná odpověď (CR) trvá při hodnocení po 24 měsících od zahájení léčby.

Udržovací léčba

U pacienta jsme dále po ukončení šesti cyklů léčby podávali a podáváme udržovací léčbu (rituximab 1 000 mg, přibližně v 6měsíčních intervalech). Při aplikaci udržovací dávky rituximabu přihlížíme k vývoji markerů nemoci, ke koncentraci podtřídy imunoglobulinu IgG4 a k hodnotě cirkulujících plazmablastů v periferní krvi, které na našem pracovišti u této diagnózy standardně vyšetřujeme flow-cytometricky.

Vývoj pro nemoc charakteristických laboratorních hodnot dokumentuje tab. 5.

Obr. 3. Obličej s protruzí oka a foto po léčbě. Vlevo foto pacienta z června 2025 – otoky víček, spojivek a protruze levého oka způsobené tlakem zvětšené slzné žlázy. Vpravo fotografie pacienta po léčbě, žádná protruze oka již není patrná. Pacient poskytl písemný souhlas se zveřejněním těchto fotografií v časopise Klinická onkologie.

Diskuze

Diferenciální diagnostika polyklonální hypergamaglobulinemie

U pacienta jsme vyloučili infekční příčiny polyklonálního zmnožení imunoglobulinů (HIV, hepatitidy, včetně hepatitidy C, EB viremii). Nebyla přítomna hepatopatie. Z maligních příčin polyklonální hypergamaglobulinemie by připadal v úvahu T lymfom typu angioimunoblastické lymfadenopatie.

Tak vysoké koncentrace polyklonálního imunoglobulinu typu IgG (42 g/l) (pokud jsou vyloučeny výše uvedené příčiny) jsou nejčastěji projevem IgG4-RD, idiopatické multicentrické formy Castlemanovy choroby anebo Sjögrenova syndromu.

Méně často tak vysoká polyklonální hypergamaglobulinemie může mít původ v dalších chorobách, které jsou uvedeny v přehledné tabulce v monografii věnované chorobám provázeným hypergamaglobulinemií [24].

V zahraniční literatuře jsme do června 2025 našli jenom tři větší analýzy příčin polyklonální hypergamaglobulinemie. První byla z Mayo Clinic, autoři analyzovali příčiny zvýšené koncentrace imunoglobulinů nad 30 g/l [25]. Ve Vancouver General Hospital analyzovali pacienty, kteří měli zvýšení polyklonálních imunoglobulinů ≥ 20 g/l nebo hodnotu imunoglobulinu IgG ≥ 20 g/l [26]. A poslední analýza je z Francie, kde taktéž analyzovali příčiny zvýšení polyklonálních imunoglobulinů nad 20 g/l [27]. Z toho se odvíjí i doporučení pro diagnostiku hypergamaglobulinemií [27–29].

Zde uvedeme výsledky kanadská analýzy, v ní je vyšší počet diagnóz IgG4-RD, než obsahuje analýza z Mayo Clinic. To asi souvisí s tím, že první autor kanadské analýzy se uvedenou nemocí intenzivně zabývá, a tím pádem jej pacienti s IgG4-RD vyhledávají.

Autoři analyzovali pacienty vyšetřené v nemocnici Vancouver General Hospital od října 2016 do listopadu 2017 [26]. Zjištěné diagnózy byly rozřazeny celkem do šesti kategorií, sedmá kategorie byla vyhrazena pro „jiné nemoci, nezařazené do předchozích“. V této analýze bylo zís-

káno trochu odlišné pořadí příčin hypergamaglobulinemie než v analýze z Mayo Clinic:

1) autoimunitní nemoci včetně systémových nemocí pojiva 31,8 % (21 z 66);
2) krevní choroby včetně maligních 21,2 % (14 z 66);
3) IgG4-RD 19,6 % (13 z 66);
4) nemoci jater včetně hepatitid 10,6 % (7 z 66);
5) infekční nemoci vyjma hepatitid 4,5 % (3 z 66);
6) nehematologické malignity 1,5 % (1 z 66);
7) jiné příčiny, nespadající do uvedených kategorií: 10,6 % (7 z 66).

Všechny citované práce jsou dobrým pomocníkem pro diferenciální diagnostiku [25–29].

Mikuliczova choroba

Sialoadenitidu slzných žláz popsal v roce 1892 Johann von Mikulicz-Radecki. Mikuliczova choroba je charakterizována bilaterální symetrickou nebolestivou infiltrací slzných žláz a parotid trvající alespoň 3 měsíce. Infiltrace podčelistní žlázy byla již dříve před popisem IgG4-RD známá jako Küttnerův tumor. Dnes se Küttnerův tumor považuje za jeden z projevů IgG4-RD [30]. V minulém století dočasně splynula Mikuliczova choroba se Sjögrenovým syndromem, ale po rozpoznání nemoci asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-RD) se termín Mikuliczova choroba nově definoval a dnes se používá pro infiltraci slinných a slzných žláz chorobou IgG4-RD. Pro vysvětlení dočasného vymizení termínu Mikuliczovy choroby z literatury musíme uvést, že v roce 1953 patologové Morgan a Castleman porovnávali obrazy Mikuliczovy choroby a Sjögrenova syndromu a došli k závěru, že histopatologické obrazy byly identické. Proto byla v 50. letech Mikuliczova choroba nazvána subtypem Sjögrenova syndromu. Nicméně s rozvojem poznání IgG4-RD po roce 2012 byl termín Mikuliczovy choroby použit pro případy, kdy histopatologický obraz postižených slinných a slzných žláz odpovídal IgG4-RD [30].

Sjögrenův syndrom

Tuto nemoc popsal oftalmolog Henrik Samuel Conrad Sjögren v roce 1933. Charakterizoval ji typickými příznaky: karatokonjuktivitis sicca, xerostomie a polyartritida [31].

Sjögrenův syndrom je chronická autoimunitní choroba charakterizovaná poškozením slzných a slinných žláz imunitním procesem, který vede ke xerostomii a xerophtalmu. Ale suchost postihuje veškeré sliznice. Proto se této nemoci říká „sicca syndrom".

Dnes je patofyziologie Sjögrenova syndromu vysvětlována globálním poškozením epiteliálních buněk, proto byl pro tuto nemoc také použit název autoimunitní epitelitida [32]. Sjögrenův syndrom však může být provázen také systémovými příznaky, orgánovým poškozením [7,32–34]. Diagnóza Sjögrenova syndromu není jednoduchá, a proto bylo publikováno hodně diagnostických kritérií, z nichž jsme uvedli pouze poslední mezinárodní kritéria v tab. 4.

Sjögrenův syndrom je chronická autoimunitní choroba, u níž dominuje hypergamaglobulinemie, zvýšená B i T buněčná aktivita, tvorba autoprotilátek hlavně proti ribonukleoproteinům (antinukleární faktor – ANF = ANA, anti Ro = SAA a anti La = SBB). Méně často jsou prokazovány protilátky anticentromerové B (CENP-B protilátky) a anticitrulinové (ACPA protilátky) anebo protilátky specifické pro pojivové tkáně. V recentních mezinárodních kritériích (tab. 4) je ze všech uvedených protilátek požadován pouze průkaz anti SSA/Ro [7,32–34].

Sjögrenův syndrom bývá provázen nízkými hladinami C3 a C4 složkou komplementu (zvláště při poškození ledvin) a přítomností revmatoidního faktoru (RF). Častá je tvorba kryoglobulinů.

Poměrně hodně publikací dokladuje, že Sjögrenův syndrom výrazně poškozuje psychiku nemocných. Popisuje se nejen deprese, anxieta, patologická únava, ale je doloženo i přímé poškození nervového systému, a to jak ve formě periferních neuropatií, tak ve formě alterace centrálního nervového systému [35–38]. U IgG4-RD se v literatuře nepopisují tak závažné

psychické důsledky. Sjögrenův syndrom může mít i další systémové projevy, artralgie typu nonerozivní polyartritidy, intersticiální plicní poškození, kožní projevy ve formě vaskulitidy, která postihuje hlavně dolní končetiny. Renální poškození se manifestuje jen u 5 % pacientů se Sjögrenovým syndromem. Takže popisové příznaky Sjögrenova syndromu se překrývají s příznaky IgG4-RD.

IgG4-RD

Tato nemoc byla rozpoznána a definována až v roce 2012, kdy byly publikovány závěry mezinárodní konference v Bostonu, na níž byl ustanoven název IgG4-RD a byla dohodnuta a zveřejněna první kritéria této nemoci (tab. 7) [39].

S postupem času se však tato první kritéria ukázala jako málo specifická, a tak byla na mezinárodním sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti v roce 2019 transformována do podstatně složitějších.

Ale i původní japonská kritéria byla v roce 2021 inovována, což dává tušit, že diagnostika a diferenciální diagnostika této nemoci je podstatně komplikovanější, než jak to vypadalo v roce 2012.

Ačkoliv choroba postihuje snad všechny orgány, tak její histologická charakteristika, až na některé výjimky, je docela uniformní a jsou pro ni typické tyto znaky:

- storiformní fibróza;
- denzní lymfoplazmocytární infiltrát se zvýšeným počtem plazmatických buněk s pozitivním imunohistochemickým průkazem IgG4+ plazmatických buněk (> 10 / zorné pole mikroskopu při vysokém rozlišení (per high power field). Četnost kolísá dle postižených orgánů. Poměr IgG4+/IgG+ plazmocytů je obvykle > 40 %;
- obliterativní flebitida;
- tkáňová eozinofilie, granulomy, neutrofilní mikroabscesy a nekrotizující vaskulitida;
- odchylky od této standardní sktruktury vykazují ložiska v ledvinách a uzlinách.

IgG4-RD se projevuje v kterékoliv lokalizaci tumorózními ložisky, fibrózou a infiltráty s bohatě zastoupenými polyklonálními plazmatickými buňkami s výraznou expresí podtřídy imunoglobulinu IgG4. Jde o imunitní fibroinflamatorní proces s tendencí k tvorbě tumorózních ložisek. Choroba tedy imituje různé ma-

Tab. 7. Původní Bostonská kritéria pro chorobu asociovanou s IgG4 z roku 2012, kdy byla tato nemoc poprvé pojmenována a akceptována mezinárodní lékařskou komunitou. V následujících letech tato původní kritéria doznala četné úpravy [39].

Nález vysoce suspektní pro chorobu asociovanou s IgG4

Jsou přítomny minimálně 2 z 3 následujících histologických znaků:
- denzní lymfoplazmocytární infiltrát;
- fibróza, obvykle storiformní;
- obliterativní flebitida.

A zároveň:
- poměr plazmocytů > 40 % IgG4+/IgG;
- počet IgG4+ plazmocytů v jednom HPF: množství IgG4+ plazmocytů je orgánově specifické, pohybuje se od 10 do 200/HPF.

Nález pravděpodobně svědčící pro IgG4 asociovanou chorobu

Nejsou přítomny všechny histologické znaky.
Obvykle přítomen pouze 1 histologický znak (typicky denzní lymfoplazmocytární infiltrát) a požadované množství IgG4+ plazmocytů.
Pro potvrzení diagnózy jsou vyžadovány další laboratorní a radiologické nálezy:
- IgG4 v séru > 135 ml/dl;
- případné postižení dalších orgánů.

Nález nedostatečný pro stanovení IgG4 asociované choroby
- v případě, že nález nesplňuje ani jednu z předchozích kategorií;
- tento nález však nevylučuje přítomnost IgG4 asociované choroby – mohou být přítomny odběrové artefakty, nereprezentativní vzorek či pokročilé stadium fibrózy.

HPF – high power field (zorné pole mikroskopu při největším zvětšení)

ligní choroby, jak popsala na souboru pacientů Chovancová [40].

Nejčastější lokalizace IgG4-RD jsou pankreas a slinné žlázy. Dalšími projevy je dakryoadenitida, tubulointersticiální nefritida, sklerotizující cholangitida, periaortitida až s tvorbou renální fibrózy. IgG4-RD může postihnout kterýkoliv orgán: plíce, kůži, lymfatické uzliny, štítnici, meningy a jiné. Nemoc může provázet mírná či střední eozinofilie.

Dominujícím markerem je zvýšení podtřídy imunoglobulinu IgG4 a výše uvedené morfologické znaky. Imunoglobulin IgG4 za fyziologických okolností tvoří nejmenší frakci imunoglobulinů třídy IgG (< 5 %). Schopnosti iniciovat imunitní odpověď jsou u imunoglobulinů podtřídy IgG4 limitovány, naopak jsou považovány za protizánětlivé a antialergické molekuly, které mohou vyvážit funkci imunoglobulinů třídy IgE. Proto je zvýšení hladiny IgG4 hodnoceno jako doprovodný, nikoliv jako kauzální proces. Zvýšená hladina IgG4 nemusí bezpodmínečně provázet všechny případy IgG4-RD, ani není specifická pro tuto nemoc.

Dalším laboratorním znakem IgG4-RD je snížení komplementu, které je nejčastěji nalézáno při poškození ledvin. U IgG4-RD bývají nalézány nízké titry antinukleárních protilátek (antinuclear antibodies – ANA) a revmatického faktoru (RF). Tento nízký titr ANA byl i u popsaného pacienta.

Čtyři základní fenotypy klinické manifestace IgG4-RD

Při analýze pacientů s touto nemocí se zjistilo, že některé formy postižení se velmi často vyskytují společně a že lze popsat čtyři základní fenotypy klinické manifestace. Toto didaktické rozdělení do několika skupin umožňuje lépe si představit, co vše se pod označením IgG4-RD skrývá. Při analýze 800 pacientů s touto nemocí byly identifikovány čtyři homogenní fenotypy IgG4-RD:
1) fenotyp pankreatobiliární (31 %);
2) fenotyp retroperitoneální fibrózy s aortitidou nebo bez ní (24 %);
3) fenotyp IgG4-RD limitovaný na oblast hlavy a krku (24 %);
4) fenotyp Mikuliczova syndromu se systémovým postižením (22 %).

Uvedené fenotypy se liší nejen lokalizací postižení, ale také epidemiologickými a sérologickými nálezy [41].

Fenotyp pankreatobiliární je charakteristický chronickými pankreatickými a biliárními potížemi s občasnými exacerbacemi. Proto pacienti s tímto fenotypem IgG4-RD jsou nejčastěji přijímáni do nemocnice s akutními komplikacemi.

Fenotyp retroperitoneální fibrózy vytváří urologické potíže a zánětlivé změny mohou často postihovat velké tepny, a vytvořit tak obraz periaortitidy.

Fenotyp limitovaný na hlavu a krk má projevy pouze v oblasti hlavy a krku ve formě inkompletního Mikuliczova syndromu. Pravděpodobnost postižení parotis je pouze 22 %, pravděpodobnost orbitálního poškození je 22 %. Tento fenotypu bývá paradoxně provázen nejvyšším vzestupem zánětlivých

Tab. 8. Dělení chorob asociovaných s IgG4 na čtyři fenotypy podle ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee [41].

Fenotyp pankreato-biliární (31 %)	**Fenotyp retroperitoneální fibrózy s aortitidou nebo bez ní (24 %)**	**Fenotyp limitovaný na oblast hlavy a krku (24 %)**	**Fenotyp Mikuliczovy choroby se současným systémovým postižením (22 %)**
muži IgG4 ++ IgE+	muži IgG4+ nebo norm. Vyšší CRP a FW	ženy, historie atopie, IgG4++	starší muži, IgG4+++ IgE +
Pankreas: diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci **Játra a žlučové cesty:** infekční cholangitida, biliární stenty, selhání jater	**Srdce:** konstruktivní perikarditida, postižení koronárních tepen **Aorta:** zánět stěny a vznik hrudních a břišních aneurysmat **Retroperitoneum:** hydronefróza a atrofie ledvin, chronický abdominální bolestivý syndrom **Mediastinum:** komprese struktur v mediastinu	**Orbita:** ptóza, poruchy zraku diplopie **Meningy:** ztluštění mening a obrna hlavových nervů **Uši:** ztráta sluchu, destrukce kosti **Lebka a sinusy:** chronický zánět, destrukce struktur ve střední rovině s poruchou čichu. **Endokrinní žlázy:** hypopituitarizmus, hypotyreóza	**Slzné žlázy:** sicca syndrom **Slinné žlázy:** sicca syndrom **Pankreas:** diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci **Plíce:** fibróza, intersticiální plicní proces **Pleura:** výpotky zesílení pleury **Ledviny:** porucha funkce typu intersticiální nefritidy či glomerulonefritidy
senzitivita na léčbu	Fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu.	Fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu.	Systémové postižení je senzitivní na léčbu.

CRP – C-reaktivní protein, FW – sedimentace erytrocytů, IgG4-RD – choroba asociovaná s IgG4

parametrů. Vyskytuje se častěji u žen – u ostatních fenotypů není výskyt nemoci pohlavím ovlivňován.

Fenotyp Mikuliczova syndromu se vyznačuje největším počtem současně postižených orgánů. Postižení oblasti hlavy a krku odpovídá zcela Mikuliczovu syndromu a současně je přítomno extraglandulární systémové poškození. Pravděpodobnost postižení parotid je 49 %, ale pravděpodobnost očního postižení je < 1 %. Tato skupina měla nejvyšší medián koncentrace podtřídy IgG4 v séru (11,7 mg/l) [41].

Toto relativně nové členění na čtyři fenotypy IgG4-RD uvádí tab. 8 a podrobnosti najde čtenář v citované práci.

Onemocnění IgG4-RD v ORL oblasti bylo v české literatuře opakovaně popsáno [42–45], podobně jako jiné manifestace tohoto onemocnění. Dnes se doporučuje případy infiltrace slzných a slinných žláz, jejichž histopatologický obraz odpovídá kritériím IgG4-RD, nazývat termínem Mikuliczův typ IgG4-RD nebo také jen Mikuliczova choroba. Sjögrenův syndrom zůstává samostatným revmatologickým onemocněním [20].

Zánětlivé zduření slinných a slzných žláz může být tedy jak projevem Sjögrenova syndromu, tak projevem Mikuliczovy choroby. Diferenciální diagnostika není jednoduchá, ale zvýšená koncentrace podtřídy imunoglobulinů IgG4 a zvýšený počet cirkulujících plazmablastů směruje diagnózu k Mikuliczově chorobě.

Diferenciální diagnostika sialoadenitidy asociované s IgG4-RD a Sjögrenův syndrom

Z citovaných prací je tedy zřejmé, že mnohdy je obtížené rozlišit, o kterou nemoc se jedná. Přínosná je diagnostika pomocí FDG-PET/CT zobrazení. V souboru 64 pacientů se sialoadenitidou asociovanou s IgG4-RD byla zvýšená akumulace FDG nalezena v 93 % případů v submandibulárních slinných žlázách a v 35 % případů v příušních žlázách. V podčelistních žlázách byla pozitivní nález v 89 % případů oboustranný. Pro IgG4-RD bylo typické bilaterální postižení submandibulárních žláz a koncentrace IgG4 ≥ 1,350 g/l [46]. Znaky, které mohou pomoci v diferenciaci Sjögrenova syndromu a IgG4-RD, jsou shrnuty v tab. 9. A v rámci komplexnosti uvidíme v tab. 10 rozdíly mezi IgG4-RD a idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou.

IgG4-RD a Sjögrenův syndrom mají podobnosti v klinické, histologické, sérologické i histopatologické charakteristice. Obě nemoci postihují dominantně lidi středního věku. Ve většině studií IgG4-RD se prezentují s perzistujícím zduřením parotid a/nebo submandibulárních žláz, které je obvykle oboustranné.

Xerostomie je v případě IgG4-RS popisována jako méně intenzivní.

Pacienti s Mikuliczovou chorobou mají častěji autoimunitní pankreatitidu, sklerotizující cholangitidu a astma než pacienti se Sjögrenovým syndromem. Nos, paranazální sinusy, slzné žlázy a uši jsou u Mikuliczovy choroby také velmi často postiženy (> 50 %). Krční lymfadenopatie provází 70 % pacientů s Mikuliczovou chorobou.

Hypergamaglobulinemie, snížená hodnota C3 a C4 složky komplementu je častým nálezem jak u Sjögrenova syndromu, tak u IgG4-RD.

Tab. 9. Diferenciálně diagnostické znaky Sjögrenova syndromu a choroby asociované s IgG4 [17–20, 36].

Parametr	SS	IgG4-RD
medián věku diagnózy	> 50	50–60
	Ž > M	M > Ž
typické protilátky, imunologické biomarkery	anti-Ro protilátky, anti-La protilátky, ANA, RF	žádné
ANA	~90 %	~25 %
revmatoidní faktor	~60 %	~25 %
anti-Ro(SSA)/La(SSB)	velmi časté	vzácné
autoantiprotilátky: CENP-B ACPA	někdy jsou prokazatelné	nebývají prokazatelné
koncentrace IgG4	normální či snížená	obvykle zvýšení
koncentrace IgE	normální	často zvýšená
Klinické příznaky		
suchost sliznic úst a očí	obvykle přítomná	může být přítomna
dysfunkce slinných žláz	středí až těžká	žádná až střední
zvětšení slinných žláz	přítomno, a je rizikem MALT lymfomu, často rekurentní charakter	přítomno, perzistentní charakter
lymfadenopatie	přítomna	přítomna
kryoglobulinemie (smíšená)	často přítomná	vzácně přítomna
možnost poškození ledvin	ano, obraz, tubulointersticiální nefritidy, membranózní nefropatie,	ano, obraz, tubulointersticiální nefritidy, membranózní nefropatie
retroperitoneum	není typické, jen výjimečně popsáno	renální insuficience při retroperitoneální fibróze, typická je periaortitida
změny štítné žlázy	Hashimotova thyreoiditida	Riedlova thyreoiditida
gastrointestinální příznaky	vzácné, typu primární biliární cholangitidy	častá autoimunitní pankreatitida I. typu
artralgie	~75 %	~15 %
léčebná odpověď na kortikoidy	ano i ne	ano
IgG4 plazmocyty	nepřítomny	30–50 %
fibrotizace	někdy přítomna	obvykle přítomna, storiformního charakteru
obliterativní flebitida	nepřítomna	~30 %

ACPA – protilátky proti citrulinovaným proteinům, ANA – antinukleární protilátky, CENP-B – protilátky proti centromerovému proteinu B, Ig4-RD – choroba asociovaná s IgG4, M – muži, MALT – slizniční lymfatická tkáň, RF – revmatoidní faktor, SS – Sjögrenův syndrom, Ž – ženy

Pacienti s IgG4-RD mívají signifikantně vyšší celkový IgG a zvýšené podtřídy IgG2, IgG4, IgE a zvýšený počet eozinofilů, ale nižší IgG1, IgG3, IgA, a IgM ve srovnání s pacienty se Sjögrenovým syndromem.

Popsaný pacient měl opakovaně nižší hodnotu imunoglobulinu typu IgM.

Pacienti s IgG4-RD nemají zvýšené protilátky anti-Ro (SSA) a anti-La (SSB) [17–22,47].

Biopsie postižení žlázy je klíčová pro stanovení diagnózy IgG4-RD a pro vyloučení dalších možných příčin, jako je sarkoidóza, Wegenerova granulomatóza, Castlemanova nemoc, lymfom či metastázy solidních tumorů. Pro stanovení diagnózy se popisuje jako zásadní vysoké procentuální zastoupení IgG4+ plazmocytů, fibróza a obliterativní flebitida. Obvykle se požaduje více než 30–50 % IgG4+ plazmocytů na HPF. Dalším popisovaným znakem je poměr IgG4+ k IgG+ buňkám větší než 40. In-

Tab. 10. Rozdíly mezi idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou a chorobou asociovanou s IgG4 [9–15].

	IgG4-RD	iMCD
Klinická charakteristika		
atopie, alergie	časté	vzácné
infiltrace exokrinních žláz	častá	výjimečná
generalizovaná		
lymfadenopatie	výjimečná	vždy přítomná
Laboratorní známky		
CRP	normální	vysoký
hemoglobin	normální	snížený (anemie chronických chorob)
trombocyty	normální	zvýšené
albumin	normální	snížený
IgG4/IgG poměr	vysoký	normální
koncentrace IgA v séru	normální	normální či vyšší
koncentrace IgM v séru	normální	normální či vyšší
koncentrace IL-6 v séru	normální	vysoká
Histologie		
zralé plazmocyty	nečetné	často četné
hemosiderinová depozita	vzácná	častá
IgG4+ buňky	vzácné	četné

CRP – C-reaktivní protein, IgG4-RD – choroba asociovaná s IgG4, IL-6 – interleukin 6, iMCD – multicentrická Castlemanova choroba

tenzivní fibróza je běžným nálezem, zatímco obliterativní flebitida se objevuje vzácněji. V našem případě byl počet IgG4+ plazmocytů nižší. S přihlédnutím k výše uvedené charakteristice uvedených tří nemocí jsme u popisovaného pacienta uzavřeli diagnózu jako Mikuliczova choroba asociovaná s IgG4 neboli IgG4-RD s fenotypickými projevy Mikuliczovy nemoci [11–22,47].

Léčba IgG4-RD

Glukokortikoidy v monoterapii anebo v kombinaci

V případě IgG4-RD byly pro iniciální léčbu voleny kortikosteroidy, obvykle prednison v dávce 30–40 mg na den nebo, vyjádřeno na váhu, 0,6 mg/kg hmotnosti denně. Dávka může být upravena dle intenzity nemoci. S redukcí této dávky se má začít nejdříve po 2–4 týdnech.

Pozdější studie prokázaly, že přidání imunosupresiv ke kortikoidům (např. cyklofosfamidu) umožní snížit výši dávek glukokortikoidů, a tak redukovat jejich nežádoucí účinky. Proto se kombinovaná léčba považuje za vhodnější než monoterapie glukokortikoidy [48].

Anti-CD20 protilátky (rituximab, obinutuzumab)

Zásadním průlom v léčbě IgG4-RD přinesla monoklonální protilátka anti-CD20. Antigen CD20 je charakteristickým znakem B lymfocytů. Protilátka anti-CD20 vede k apoptóze lymfocytů, a tedy i z nich odvozených plazmocytů a způsobuje pokles produkce imunoglobulinů. Léčba anti-CD20 protilátkou (rituximabem) je účinná u forem IgG4-RD rezistentních na kortikoidy [49–52].

A podobně jako cyklofosfamid zvyšuje účinnost glukokortikoidů [48], tak přidání cyklofosfamidu k rituximabu zvyšuje jeho účinnost u imunitních chorob. Několik studií prokázalo, že přidání cyklofosfamidu má tedy potenciál dále posílit účinnost rituximabu u IgG4-RD, ale také u idiopatické multicentrické formy Castlemanovy choroby a u dalších autoimunitních chorob [53–56]. Proto jsme pro našeho pacienta zvolili kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu.

Nejnovější anti-CD20 protilátka se jmenuje obinutuzumab. Je považována za účinnější lék pro low grade lymfomy než rituximab. Obinutuzumab byl také použit s pozitivním výsledkem pro léčbu IgG4-RD [57–59].

Anti-CD19 protilátka inebilizumab – nový léky pro léčbu IgG4-RD

V roce 2025 se objevil zcela nový lék pro léčbu IgG4-RD. Jedná se o humanizovanou IgG1 kappa monoklonální protilátku, cílící na antigen CD19 – její podání vede k hlubokému a dlouhodobému poklesu počtu B buněk. Antigen CD19 se objevuje na B buňkách dříve než antigen CD20 a setrvává na nich déle, je přítomný na plazmablastech a dokonce i na některých plazmatických buňkách. Proto léčba cílená na potlačení CD19-pozitivních buněk se jeví výhod-

nější než léčba cílená na CD20-pozitivní buňky, zasáhne širší spektrum B buněk. Účinek byl prokázán v randomizované klinické studii, která srovnávala léčbu inebilizumabem vs. placebo. Inebilizumab byl podán v dávce 300 mg v dny 1 a 15 a pak až ve 26. týdnu 52týdenní periody. Tato léčba výrazně snížila počet relapsů. Pro tento lék jsou schváleny i další indikace, mezi něž patří neuromyelitis optica [60–62]. A v jednom případě byl tento lék použit i u Sjögrenovy choroby [63].

Léčba Sjögrenova syndromu

Sjögrenův syndrom málo reaguje na systémovou léčbu. Proto se doporučuje pacientům se symptomy nepřesahujícími suchost sliznic jen lokální a symptomatická léčba.

Anti-CD20 protilátky (rituximab, obinutuzumab)

Pokud ale symptomy Sjögrenova syndromu způsobují více komplikací než suchost sliznic, tak současná guidelines doporučují použití rituximabu anebo jiné biologické léčby.

Nejčastěji byl u Sjögrenova syndromu použit mimo kortikoidy právě rituximab. Novější alternativou je pak biologická léčba – belimumab [64–68]. S rituximabem proběhlo u Sjögrenova syndromu více studií, některé z nich však testovaly pouze jednu aplikaci rituximabu, což je málo! Překvapivě rituximab nevedl u Sjögrenova syndromu k tak rychlému ústupu nemoci jako u IgG4-RD, ale přesto je účinnější než jiné doposud používané léky [69–72].

V případech, kdy pacienti se Sjögrenůvým syndromem netolerovali rituximab, byla s úspěchem použita nejnovější anti-CD20 protilátka obinutuzumab [73,74].

Belimumab

Belimumab je protilátka proti aktivujícímu faktoru B buněk (B cell activating factor – BAFF), který je také nazýván jako stimulátor B lymfocytů. V Evropě je schválen pro léčbu systémového lupusu erythematodu pod názvem Benlysta. Účinek belimumabu byl popsán u Sjögrenova syndromu, ale zatím ne u IgG4-RD [75]. Podrobnější informace o těchto nemocech uvádí recentní učebnice revmatologie [76].

Léčba Castlemanovy nemoci

Idiopatická multicentrická Castlemanova choroba byla také zmíněna v rámci diferenciální diagnostiky. I tuto imunitní chorobu lze léčit kombinací anti-CD20 monoklonální protilátky s kortikoidy a případně cyklofosfamidem a u mnoha pacientů jsme tuto léčbu používali. Dnes se do popředí dostává léčba siltuximabem [77].

Závěr

Diagnostika případů s polyklonální hypergamaglobulinemií, s lymfadenopatií a/nebo s jinou patologickou rezistencí vyžaduje spolupráci zobrazovacích specialistů, kteří nejen že popíšou odchylky od normy, ale navrhnou i možné diagnózy, které by je mohly způsobit, tak jak se vyjádřili lékaři popisující FDG-PET/CT zobrazení. Pak je na operatérech, aby kvalitně vypreparovali vhodné patologické ložisko (pokud je k dispozici FDG-PET/CT zobrazení, tak s vysokou akumulací FDG) a předali je patologům s žádankou vypsanou klinickým lékařem, který patology podrobně informuje o všech abnormalitách a možných běžných i vzácných diagnózách. Vstupní informace od kliniků jsou pro patology důležité, protože ovlivňují úhel pohledu, a tedy interpretaci morfologického obrazu.

Klinický lékař pak shrne morfologické a zobrazovací popisy a přihlédne k laboratorním vyšetřením (vyšetření imunoglobulinů IgG, IgM, IgA, případně IgE, podtřídy imunoglobulinů typu IgG1 až IgG4, vyšetření monoklonálního imunoglobulinu, volných lehkých řetězců, interleukinu 6, ale i kryoglobulinu a v textu uvedených autoprotilátek). Výsledky pak konfrontuje s kritérii chorob.

Dominantní rozdíl mezi IgG4-RD a Sjögrenovým syndromem je koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4. Zvýšení koncentrace IgG4 je typické pro IgG4-RD, zatímco u Sjögrenova syndromu koncentrace zvýšena není [78]. Dalším biomarkerem pro sledování aktivity IgG4-RD je stanovení cirkulujících plazmablastů v periferní krvi [79]. U Castlemanovy choroby bývá zvýšen interleukin-6. Zásadním přínosem nejen pro diagnostiku a sledování léčebné odpovědi u všech tří zmiňovaných imunitních chorob (Sjögrenův syndrom, IgG4-RD a Castlemanova choroba) má FDG-PET/CT vyšetření [80].

Popsaný případ upozorňuje na nutnost časné intervence při systémovém postižení chorobou IgG4-RD, protože v průběhu 4 měsíců, od první návštěvy do podání rituximabu, došlo k velmi rychlé progresi nemoci s projevy poškození ledvin, srdce, kůže a také ke vzniku exoftalmu, který mohl vést ke ztrátě zraku!

Lékem volby při systémovém postižení IgG4-RD je rituximab, který lze potencovat přidáním cyklofosfamidu. Vzhledem k častým recidivám se u IgG4-RD doporučuje udržovací léčba v dávce 1 000 mg 1× za 6 měsíců.

Rituximab, protilátka proti CD20 antigenu, má velmi široké indikace, mimo jiné se doporučuje při systémovém postižení Sjögrenovým syndromem. Rituximab se také používá při léčbě idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci, i když u této nemoci se do popředí nyní dostává siltuximab. V případě intolerance rituximabu lze použít obinutuzumab.

Dedikace

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

Literatura

1. Betrains A, Staels F, Schrijvers R et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. Autoimmun Rev 2021; 20(4): 102774. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102774.
2. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017; 129(12): 1646–1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
3. Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol 2021; 31(3): 529–533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710.
4. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol 2017; 27(3): 381–391. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
6. Adam Z, Zeman D, Čermák A et al. IgG4-related disease. Clinical manifestation differential diagnosis and re-

cent International Diagnostic Criteria for IgG4-related disease. Vnitr Lek 2022; 68(E-5): 4–19. doi: 10.36290/vnl.2022.070.
7. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis 2017; 76(1): 9–16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.
8. Červeňáková K, Procházková L, Červeňák V. Sjögrenův syndrom. Alergie 2020; 22(2): 105–109.
9. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. Rheumatology (Oxford) 2022; 61(2): 490–501. doi: 10.1093/rheumatology/keab634.
10. Sun C, Xu G, Lin J. Comparison of IgG4-related lymphadenopathy and multicentric Castleman's disease: a retrospective study. Clin Lab 2018; 64(10): 1671–1678. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180421.
11. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. J Rheumatol 2010; 37(7): 1380–1385. doi: 10.3899/jrheum.091153.
12. Izumi Y, Takeshita H, Moriwaki Y et al. Multicentric Castleman disease mimicking IgG4-related disease: a case report. Mod Rheumatol 2017; 27(1): 174–177. doi: 10.3109/14397595.2014.985356.
13. Otani K, Inoue D, Fujikura K et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. Oncotarget 2018; 9(6): 6691–6706. doi: 10.18632/oncotarget.24068.
14. Yoshimi R, Nakajima H. Idiopathic multicentric Castleman's disease as a mimicker of IgG4-related disease. Intern Med 2025; 64(12): 1788–1790. doi: 10.2169/internalmedicine.4793-24.
15. Li N, Xu L, Liu X et al. Castleman disease misdiagnosed as immunoglobulin G4-related disease: a case report. Front Immunol 2025; 16: 1532627. doi: 10.3389/fimmu.2025.1532627.
16. Manger B, Schett G. Jan Mikulicz-Radecki (1850–1905): return of the surgeon. Ann Rheum Dis 2021; 80(1): 8–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218843.
17. Hong X, Li W, Xie XY et al. Differential diagnosis of IgG4-related sialadenitis, primary Sjögren syndrome, and chronic obstructive submandibular sialadenitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2017; 55(2): 179–184. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.10.021.
18. Qin Y, Shang L, Wang Y et al. Immune profile differences between IgG4-related diseases and primary Sjögren's syndrome. J Inflamm Res 2025; 18: 911–923. doi: 10.2147/JIR.S471266.
19. Ren T, Liu R, Li J et al. Primary Sjögren's syndrome misdiagnosed as Mikulicz's disease: a case report. BMC Ophthalmol 2023; 23(1): 336. doi: 10.1186/s12886-023-03090-1.
20. Otani Y, Shimura T, Nogaki T et al. Differentiation between IgG4-related Mikulicz disease and Sjögren's syndrome: a review case report and literature review. Medicine (Baltimore) 2022; 101(52): e32617. doi: 10.1097/MD.0000000000032617.
21. Mahmoud R, Ianculovici C, Kleinman S et al. IgG4-related sialadenitis – a rare bilateral submandibular gland enlargement: case report. Oral Maxillofac Surg 2022; 26(4): 673–677. doi: 10.1007/s10006-021-01020-3.
22. Aboulenain S, Miquel TP, Maya JJ. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sialadenitis and dacryoadenitis with chronic rhinosinusitis. Cureus 2020; 12(8): e9756. doi: 10.7759/cureus.9756.
23. Shimizu M, Okamura K, Kise Y et al. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. Arthritis Res Ther 2015; 17(1): 223. doi: 10.1186/s13075-015-0751-x.
24. Adam Z, Pour L, Zeman D a kol. Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinémií a zánětlivými projevy. Praha: Grada 2022.
25. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM et al. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. Mayo Clin Proc 2001; 76(5): 476–487. doi: 10.4065/76.5.476.
26. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH et al. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. Haematologica 2020; 105(3): e121–e123. doi: 10.3324/haematol.2019.219725.
27. Andre M, Contis A, Berard AM. Etiological study of polyclonal hypergammaglobulinemia in a French cohort of hospitalized patients and proposal of a diagnostic aid algorithm: short title: polyclonal hypergammaglobulinemia in a French cohort of hospitalized patients. Sci Rep 2024; 14(1): 31282. doi: 10.1038/s41598-024-82735-7.
28. Beuvon C, Martin M, Baillou C et al. Etiologies of polyclonal hypergammaglobulinemia: a scoping review. Eur J Intern Med 2021; 90: 119–121. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.023.
29. Zhao EJ, Cheng CV, Mattman A et al. Polyclonal hypergammaglobulinaemia: assessment, clinical interpretation, and management. Lancet Haematol 2021; 8(5): e365–e375. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00056-9.
30. Kamiński B, Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: a review of the literature. Reumatologia 2020; 58(4): 243–250. doi: 10.5114/reum.2020.98437.
31. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca. Acta Ophthalmol 2009; 13(1–2): 1–39. doi: 10.1111/j.1755-3768.1935.tb04186.x.
32. Ogawa Y, Takeuchi T, Tsubota K. Autoimmune epithelitis and chronic inflammation in Sjögren's syndrome-related dry eye disease. Int J Mol Sci 2021; 22(21): 11820. doi: 10.3390/ijms222111820.
33. Brabcová V. Sjögrenův syndrom. Cesk Dermatovenerol 2019; 9(2): 86–90.
34. Kryštůfková O. Sjögrenův syndrom. Ces Revmatol 2017; 25(1): 26–43.
35. Cui Y, Li L, Yin R et al. Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Psychol Health Med 2018; 23(2): 198–209. doi: 10.1080/13548506.2017.1339895.
36. Margaretten M. Neurologic manifestations of primary Sjögren syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2017; 43(4): 519–529. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.002.
37. Costa T, Rushton SP, Watson S et al. Depression in Sjögren's syndrome mediates the relationship between pain, fatigue, sleepiness, and overall quality of life. Rheumatol Immunol Res 2023; 4(2): 78–89. doi: 10.2478/rir-2023-0012.
38. Prak RF, Arends S, Verstappen GM et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome is associated with an objective decline in physical performance, pain and depression. Clin Exp Rheumatol 2022; 40(12): 2318–2328. doi: 10.55563/clinexprheumatol/70s6cs.
39. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012; 25(9): 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
40. Chovancová Z, Filipenský P, Rotnáglová S et al. IgG4 immunoglobulin subclass and related pathological conditions or how to effectively imitate cancer disease. Klin Onkol 2022; 35(1): 20–31.
41. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 2019; 78(3): 406–412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
42. Kubíčková J, Zeleník K, Urban O et al. Manifestace IgG4 asociované nemoci v oblasti hlavy a krku. Otorinolaryngol Foniatr 2015; 64(3): 163–167.
43. Hrnčíř Z, Laco J, Slezák R et al. Mikuliczova choroba s jednostranným exoftalmem – onemocnění se vztahem k IgG4. Ces Revmatol 2011; 19(3): 125–130.
44. Hrnčíř Z, Laco J, Drahošová M et al. Biomarker IgG4 u Mikuliczovy choroby. Rheumatologia (Bratislava) 2011; 25(3): 145.
45. Vojtová M, Balatková Z, Kalfert D et al. IgG4-asociovaná onemocnění v ORL oblasti – kazuistika. Otorinolaryngol Foniatr 2024; 73(4): 270–273. doi: 10.48095/ccorl2024270.
46. Takano K, Yajima R, Kamekura R et al. Clinical utility of 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope 2018; 128(5): 1120–1125. doi: 10.1002/lary.26945.
47. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. Immunoglobulin G4 in primary Sjögren's syndrome and IgG4-related disease – connections and dissimilarities. Front Immunol 2024; 15: 1376723. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376723.
48. Omar D, Chen Y, Cong Y et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2020; 59(4): 718–726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380.
49. Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H et al. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. Mod Rheumatol 2015; 25(2): 199–204. doi: 10.3109/14397595.2014.950036.
50. Eroglu E, Sipahioglu MH, Senel S, et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: a case report. World J Clin Cases 2019; 7(16): 2309–2315. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2309.
51. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
52. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. PLoS One 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
53. San S, Lin CD, Tsai ST et al. Immunoglobulin G4-related disease presented as recurrent otitis media and mixed hearing loss treated with cyclophosphamide and rituximab: a case report. Arch Rheumatol 2018; 34(2): 233–237. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7178.
54. Dong Y, Zhang L, Nong L et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. Ann Hematol 2018; 97(9): 1641–1647. doi: 10.1007/s00277-018-3347-0.
55. Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A et al. IgG4-related kidney disease: the effects of a Rituximab-based immunosuppressive therapy. Oncotarget 2018; 9(30): 21337–21347. doi: 10.18632/oncotarget.25095.
56. Benad M, Koschel D, Herrmann K et al. Effects of cyclophosphamide and rituximab in patients with connective tissue diseases with severe interstitial lung disease. Clin Exp Rheumatol 2022; 40(3): 483–488. doi: 10.55563/clinexprheumatol/o5t1f7.
57. Lanzillotta M, Mapelli P, Dagna L et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of IgG4-related disease. Eur J Intern Med 2023; 116: 155–156. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.019.
58. Sun H, Zeng X, Li Y et al. Successful remission induction of IgG4-related ophthalmic disease by obinutuzumab therapy: a retrospective study of 8 patients. Eye (Lond) 2024; 38(4): 723–729. doi: 10.1038/s41433-023-02758-8.
59. Ginthör NE, Artinger K, Pollheimer MJ et al. Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4-related disease successfully treated with obinutuzumab. Clin Kidney J 2021; 15(3): 564–566. doi: 10.1093/ckj/sfab250.

60. Frampton JE. Inebilizumab: first approval. Drugs 2020; 80(12): 1259–1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4.
61. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder. CNS Drugs 2022; 36(10): 1133–1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7.
62. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W et al. MITIGATE Trial investigators. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. N Engl J Med 2025; 392(12): 1168–1177. doi: 10.1056/NEJMoa2409712.
63. Li S, Gao Y, He Y, Zhang Z. A case report of AQP4-IgG--seropositive refraktory neuromyelitis optica spectrum disorder patient with Sjögren's syndrome and pancytopenia treated with inebilizumab. Front Neurol 2024; 15: 1371515. doi: 10.3389/fneur.2024.1371515.
64. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence- and practice-based guidance. Front Immunol 2023; 14: 1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699.
65. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatol 2017; 69(7): 1440–1450. doi: 10.1002/art.40093.
66. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the Auto-Immune and Rituximab registry. Ann Rheum Dis 2013; 72(6): 1026–1031. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202293.
67. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Res Ther 2011; 13(3): R75. doi: 10.1186/ar3337.
68. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis 2020; 79(1): 3–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
69. Souza FB, Porfírio GJ, Andriolo BN et al. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11(3): e0150749. doi: 10.1371/journal.pone.0150749.
70. Chen YH, Wang XY, Jin X et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome. Front Pharmacol 2021; 12: 731122. doi: 10.3389/fphar.2021.731122.
71. St Clair EW, Levesque MC, Prak ET al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. Arthritis Rheum 2013; 65(4): 1097–1106. doi: 10.1002/art.37850.
72. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. Arthritis Res Ther 2013; 15(5): R172. doi: 10.1186/ar4359.
73. Pezot M, Nocturne G, Belkhir R et al. Obinutuzumab in patients with Sjogren's disease immunised against rituximab. Ann Rheum Dis 2024; 83(3): 407–408. doi: 10.1136/ard-2023-224999.
74. Gaudêncio M, Parente C, Lameiras AC et al. Mixed cryoglobulinaemia vasculitis treated with obinutuzumab in a patient allergic to rituximab. Eur J Case Rep Intern Med 2021; 8(11): 003019. doi: 10.12890/2021_003019.
75. Mariette X, Barone F, Baldini C et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. JCI Insight 2022; 7(23): e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030.
76. Němec P. Revmatologie pro praxi. Praha: Grada Publishing 2021.
77. Adam Z, Zeman D, Chodacki A et al. Therapy of Castleman's disease with siltuximab – case report and review of literature. Klin Onkol 2023; 36(4): 320–329.
78. Carruthers M, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4--related disease. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 14–18. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
79. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.
80. Němec P, Řehák Z, Fabián P et al. The use of positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosing chronic periaortitis. Vnitr Lek 2008; 54(11): 1093–1099.

Integrovaná klinicko-biologická infrastruktura pro precizní onkologii u pankreatického adenokarcinomu – zkušenosti s implementací REDCap v akademickém prostředí

Integrated clinical-biological infrastructure for precision oncology in pancreatic adenocarcinoma – experience with REDCap implementation in an academic setting

Moravčík P.[1], Weselá P.[2,3], Kocandová V.[3], Aćimović I.[2], Hlavsa J.[1], Procházka V.[1], Vlažný J.[4], Bárta R.[5], Kala Z.[1], Vaňhara P.[2,6], Eid M.[7,8]

[1] Chirurgická klinika LF MU a FN Brno
[2] Ústav histologie a embryologie LF MU
[3] Oddělení biostatistiky, FN u sv. Anny v Brně
[4] Ústav patologie LF MU a FN Brno
[5] Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno
[6] Centrum mezinárodního klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně
[7] Centrum precizní medicíny, FN Brno
[8] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn:
Východiska: Pankreatický duktální adenokarcinom (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) je jedním z nejagresivnějších solidních nádorů s nízkou mírou 5letého přežití a omezenými možnostmi včasné diagnostiky. Pro rozvoj precizní onkologie a personalizované léčby je nezbytný strukturovaný a longitudinální sběr klinických a biologických dat. K tomuto účelu byl využit webový nástroj REDCap. ***Materiál a metody:*** Projekt realizovaný Lékařskou fakultou Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnicí Brno vytváří integrovaný klinicko-biologický ekosystém pro pacienty s PDAC. Data jsou spravována v systému REDCap a zahrnují demografické údaje, klinické charakteristiky, průběh léčby, molekulárně genetické výsledky a přežití. Pilotní biobanka uchovává pacientské vzorky sloužící k tvorbě 3D modelů (organoidy a sféroidy). Data jsou analyzována s využitím metod strojového učení a umělé inteligence. ***Výsledky:*** Byla vytvořena strukturovaná databáze propojující klinická data s biologickým materiálem. Projekt doposud shromáždil podrobná longitudinální data od 117 pacientů s tumory pankreatu (dominantně s PDAC) či extrahepatálních žlučových cest. Zaznamenává nejen diagnostické a terapeutické postupy, ale i data z molekulárně genetického profilování nádorů a jejich vztah k terapeutické odpovědi. Databáze slouží jako základ pro tvorbu prediktivních modelů a validaci biomarkerů. ***Diskuze:*** Projekt demonstruje proveditelnost komplexního sběru dat v rámci fakultního zdravotnického zařízení. Významným přínosem je možnost sledovat léčebné trajektorie a implementovat principy precizní onkologie. Výzvy představují kapacitní a logistické nároky a nutnost harmonizace vstupních dat. Projekt má potenciál rozšíření do národní infrastruktury pro výzkum PDAC. ***Závěr:*** Vytvořená infrastruktura představuje základ pro datově řízený přístup k léčbě PDAC. Integrací klinických dat a biologických modelů přispívá k rozvoji personalizované péče a nabízí platformu pro výzkum i rozhodovací podporu v onkologii.

Klíčová slova
pankreatický duktální karcinom – precizní medicína – databáze – biobanka

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. Michal Eid
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: eid.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 7. 2025
Přijato/Accepted: 5. 9. 2025

doi: 10.48095/ccko2025464

Summary

Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the most aggressive solid malignancies, characterized by poor five-year survival and limited options for early detection. The development of precision oncology and personalized treatment requires structured and longitudinal collection of clinical and biological data. For this purpose, the REDCap web-based data management platform was utilized. Materials ***and methods:*** A project initiated by the Faculty of Medicine, Masaryk University, and University Hospital Brno aims to establish an integrated clinico-biological ecosystem for patients with PDAC. Data are managed within the REDCap system and include demographic characteristics, clinical features, treatment courses, molecular-genetic results, and survival outcomes. The pilot biobank stores patient-derived samples for the development of 3D models (organoids and spheroids). Data are analyzed using machine learning and artificial intelligence methods. ***Results:*** A structured database linking clinical data with biological materials has been established. To date, detailed longitudinal data have been collected from 117 patients with pancreatic (predominantly PDAC) and extrahepatic biliary tract tumors. The database records diagnostic and therapeutic procedures as well as molecular-genetic profiling data and their relationship to treatment response. It serves as a foundation for the development of predictive models and biomarker validation. ***Discussion:*** The project demonstrates the feasibility of comprehensive data collection within a university hospital setting. A major benefit is the ability to monitor treatment trajectories and implement precision oncology principles in clinical practice. Challenges include capacity and logistical demands, as well as the need for harmonization of input data. The initiative has the potential to expand into a national research infrastructure for PDAC. ***Conclusion:*** The established infrastructure represents a foundation for a data-driven approach to PDAC management. By integrating clinical data and biological models, it contributes to the advancement of personalized care and provides a platform for research and decision support in oncology.

Key words

pancreatic ductal adenocarcinoma – precision medicine – database – biobank

Úvod

Pankreatický duktální adenokarcinom (PDAC) představuje jednu z nejagresivnějších malignit s mimořádně nepříznivou prognózou. Pouze přibližně 15 % pacientů je diagnostikováno ve stadiu umožňujícím chirurgickou resekci [1]. Navzdory pokroku v oblasti onkologické léčby, včetně moderních chemoterapeutických režimů, radioterapie a podpůrné péče, zůstává celkové 5leté přežití napříč všemi stadii přibližně 12 % [2]. Mezi hlavní příčiny neúspěchu terapie patří absence časných symptomů, výrazná biologická heterogenita a omezené možnosti včasné detekce onemocnění [3].

Za těchto podmínek je pro účinný výzkum a zavádění principů precizní onkologie nezbytné budování komplexní infrastruktury umožňující systematický a longitudinální sběr klinických, obrazových a biologických dat. K tomuto účelu byl zvolen REDCap (Research Electronic Data Capture) – webově založený software, který umožňuje bezpečnou a strukturovanou správu výzkumných dat. Vznik takového systému vyžaduje úzkou multidisciplinární spolupráci mezi výzkumnou a klinickou částí Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (LF MU) a Fakultní nemocnice Brno (FN Brno). Na projektu se podílejí Ústav histologie a embryologie, Chirurgická klinika, Ústav patologie, Klinika radiologie a nukleární medicíny a Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno (obr. 1).

Projekt s názvem Vývoj ex vivo buněčných modelů pro pankreatický adenokarcinom: markery a cíle precizní medicíny přináší inovativní přístup ke studiu molekulární heterogenity a rezistence PDAC prostřednictvím trojrozměrných, pacient-specifických buněčných modelů.

Materiál a metody

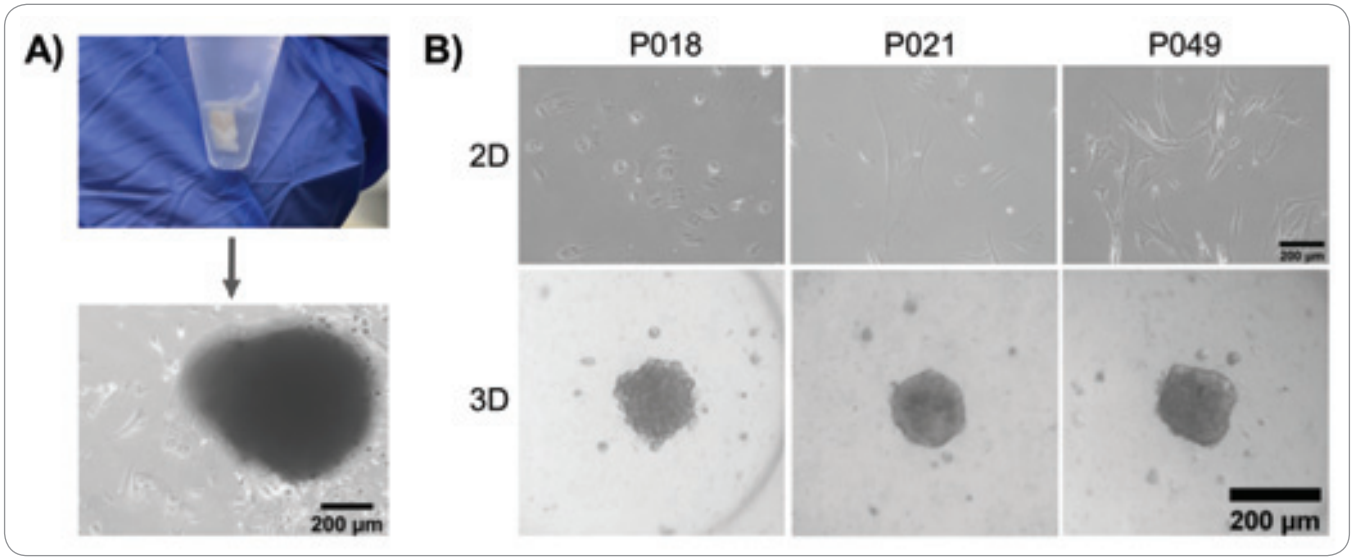
V rámci tohoto projektu byla založena pilotní biobanka detailně anotovaných buněk expandovaných *in vitro* z resekované tumorové masy, které jsou využívány k tvorbě organotypických 3D sféroidů a organoidů (obr. 2). V období od 1. 5. 2023 do 8. 7. 2025 byla odebrána nádorová tkáň od 117 pacientů indikovaných k resekci z důvodu resekabilní tumorózní infiltrace v oblasti pankreatu.

Patologové mají v tomto projektu klíčovou roli, neboť bezprostředně po chirurgickém odběru zajišťují odborné zpracování nádorové tkáně, které zahrnuje makroskopické vyšetření, následované rozdělením materiálu pro jednotlivé účely. Část vzorku je podrobena suchému zamražení pro zachování biologické integrity, další část je fixována a zpracována pro izolaci zejména nádorové DNA a RNA. Tento postup umožňuje provedení širokého spektra následných analýz, včetně imunohistochemie, sekvenování a tvorby 3D modelů.

Primárním zájmem projektu jsou pacienti s PDAC. Nicméně i v případě non-PDAC histologie byli tito pacienti analyzováni a validováni včetně provedení záznamu do databáze REDCap, a to z důvodu srovnání analytických výstupů nejen z klinických, ale i laboratorních dat. V 73 případech se jednalo o PDAC (62,4 %), v dalších případech se jednalo o 18 adenokarcinomů choledochu (15,4 %), šest adenokarcinomů Vaterské papily (5,1 %), pět neuroendokrinních tumorů pankreatu (4,3 %), tři intraduktální papilární neoplazie (2,6 %), dvě pankreatitidy (1,7 %), šest jiných patologií pankreatu (5,1 %) a u čtyř pacientů nebyla informace o histologii k datu analýzy dostupná (3,4 %) (graf 1). 3D ex vivo kultivované buněčné modely potom slouží ke studiu invazivity, mezibuněčných interakcí, vlastností extracelulární matrix nebo buněčného metabolizmu.

Multidimenzionální data jsou zpracovávána s využitím funkcí systému REDCap a metod strojového učení za účelem predikce klinického průběhu onemocnění a odpovědi na léčbu. Cílem je vývoj nástroje pro personalizaci terapie a identifikaci nových terapeutických cílů u pacientů s PDAC. Projekt byl v roce 2023 podpořen Agenturou pro zdravotnický výzkum (AZV) Ministerstva zdravotnictví ČR.

Obr. 1. Nastavená spolupráce v rámci projektu mezi Interní hematologickou a onkologickou klinikou LF MU a FN Brno, Chirurgickou klinikou LF MU a FN Brno, Ústavem patologie LF MU a FN Brno a Ústavem histologie a embryologie LF MU.



Obr. 2. Získání a kultivace primárních buněk u pacientů s pankreatickým duktálním adenokarcinomem. A) Primární buňky PDAC byly izolovány z resekovaného nádorového vzorku (nahoře) metodou „outgrowth" – tkáň byla nařezána na menší fragmenty a vložena do kultivační misky (dole). Buňky získané z fragmentu nádorové tkáně byly expandovány in vitro, analyzovány a kryoarchivovány; B) světlé mikroskopické snímky primárních buněk od tří pacientů s PDAC (P018, P021 a P049) kultivovaných ve dvourozměrném (2D) systému a ve formě trojrozměrných (3D) sféroidů. Měřítko odpovídá 200 µm.
PDAC – pankreatický duktální adenokarcinom

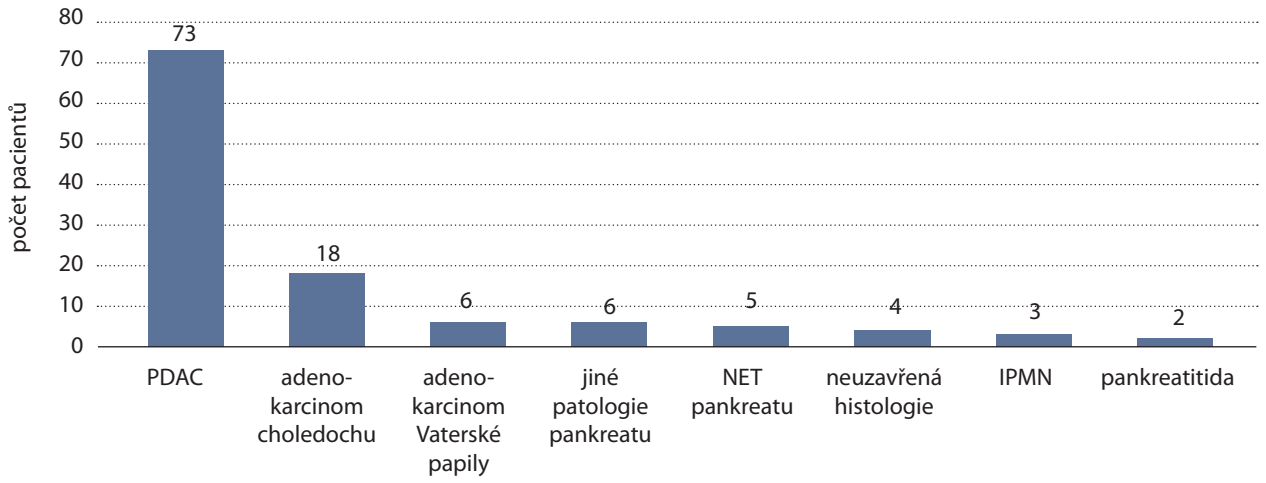
Hlavním cílem projektu je vytvoření integrovaného klinicko-biologického ekosystému, který v prostředí FN Brno a LF MU propojuje strukturovaná longitudinální klinická data s biologickým materiálem uchovávaným v pilotní biobance. Tento systém slouží nejen k výzkumu patogeneze PDAC, ale také k validaci nových biomarkerů, analýze nádorové heterogenity, vývoji prediktivních a prognostických modelů a následné personalizaci léčby.

Projekt má v současnosti regionální působnost, avšak s jasnou ambicí rozšíření do širší národní a mezinárodní výzkumné sítě. Ta by umožnila standardizaci sběru dat, sdílení výsledků a zapojení do multicentrických studií zaměřených na precizní medicínu v oblasti pankreatických malignit.

Projekt je schválen příslušnými etickými komisemi (FNB, číslo projektu 145/22) a plně v souladu s legislativou na ochranu osobních údajů (GDPR).

REDCap jako nástroj pro efektivní správu klinických dat

REDCap je software založený na webovém rozhraní a určený pro elektronický sběr dat a správu výzkumných projektů



NET – neuroendokrinní tumor, IPMN – intraduktální papilární mucinózní neoplazie, PDAC pankreatický duktální adenokarcinom

Graf 1. Zastoupení jednotlivých diagnostických podskupin v analyzovaném souboru pacientů.

v oblasti klinického a translačního výzkumu. Slouží k návrhu strukturovaných databází a standardizovanému sběru dat, přičemž jeho využití je dnes rozšířeno napříč celosvětovou vědeckou komunitou. REDCap Consortium v současnosti zahrnuje více než 7 800 institucí ve 161 zemích, podporuje přes 2,4 milionu výzkumných projektů a registruje více než 3,8 milionu uživatelů. Na platformu již odkazuje více než 46 tisíc odborných publikací [4].

Systém byl vyvinut týmem biomedicínských informatiků na Vanderbilt University v Nashvillu s podporou amerických grantových agentur National Center for Research Resources a National Institutes of Health a poprvé byl představen v roce 2004 [5]. Vznikl jako řešení pro akademická pracoviště bez přístupu k nákladným komerčním systémům pro řízení klinických studií a často i bez potřebného IT zázemí. REDCap si klade za cíl nabídnout flexibilní, dostupnou a zároveň bezpečnou platformu pro akademické výzkumné týmy, zejména pro projekty menšího až středního rozsahu. Software je určen výhradně pro nekomerční výzkum a není distribuován jako open-source řešení – jeho vývoj a šíření jsou centrálně koordinovány prostřednictvím Vanderbilt University.

Vytvoření nové databáze REDCap probíhá podle institucí definovaného vývojového postupu. Výzkumný tým nejprve vyplní šablonu, v níž specifikuje jednotlivé proměnné včetně jejich názvů, typů a rozsahu hodnot. Tento soubor je následně zpracován data managerem projektu, který jej převede do databázové podoby a zpřístupní webové rozhraní pro sběr dat. Následuje testovací fáze, v níž je systém laděn a upravován na základě zpětné vazby. Po finalizaci je databáze převedena do tzv. produkčního režimu, kdy již není možné upravovat design sbíraných dat v reálném čase. Úpravy lze však provádět v režimu návrhu, změny otestovat a následně nechat schválit administrátorem REDCap. Při přechodu z testovacího do produkčního režimu jsou všechny zkušební záznamy smazány a systém je připraven pro sběr reálných dat [6].

Charakteristika klinických dat využívaná v projektu

Klinická data zadávaná v rámci projektu do systému REDCap jsou získávána v rámci integrovaného multidisciplinárního přístupu, který propojuje expertízu z oblastí klinické onkologie, chirurgie, radiologie, patologie a molekulární biologie. Tento komplexní rámec umožňuje systematický a longitudinální sběr vysoce kvalitních dat nezbytných pro rozvoj precizní medicíny a personalizovaných terapeutických strategií u onkologických pacientů.

Datová struktura projektu v systému REDCap je navržena tak, aby zahrnovala podrobné demografické údaje o pacientech, informace o diagnóze včetně TNM klasifikace (klinické i patologické), výchozí klinický stav, přítomnost komorbidit, rodinnou genetickou zátěž a závěry multidisciplinární indikační komise. Nedílnou součástí jsou také záznamy z pilotní biobanky, údaje o průběhu léčby, a to jak v předoperační, tak v pooperační fázi, včetně podrobností o systémové terapii, radioterapii, chirurgickém výkonu a nálezech na zobrazovacích metodách. Důraz je kladen na precizní dokumentaci jednotlivých terapeutických modalit, jejich sekvence a načasování.

Zvláštní pozornost je věnována molekulárně genetickému profilu nádorových vzorků. U pacientů s neoperabilní recidivou nebo pokročilým onemocněním, u nichž bylo indikováno molekulárně genetické vyšetření metodou masivního paralelního sekvenování, jsou do systému zaznamenávána strukturovaná data s přímou vazbou na prediktivní biomarkery a návrh cílené terapie. Tato data jsou zároveň propojena s výstupy molekulárně onkologické indikační ko-

mise pro pacienty dospělého věku ve FN Brno, která je součástí Centra precizní medicíny FN Brno. Tento postup umožňuje retrospektivní analýzu efektivity individualizovaného přístupu.

V rámci radiologického hodnocení se zabýváme hodnocením sycení tumorózních ložisek jako celku a jeho částí po podání kontrastní látky. Pomocí softwaru provádíme segmentaci těchto lézí. Segmentaci provádíme na pankretické monoenergetické rekonstrukci 45 keV, kde je dle literatury popisován nejvyšší „signal to noise a contrast to noise ratio" [7,8]. Každé ložisko rozdělujeme do čtyř porcí dle sycení na jodových mapách: 0–0,5 mg/ml, 0,5–1 mg/ml, 1–1,5 mg/ml a > 1,5 mg/ml, u každé porce sledujeme její absolutní velikost, o jak velkou část z celého ložiska se procentuálně jedná, jaká je průměrná hodnota mg/ml dle jodových map a jaká je průměrná hodnota Hounsfieldových jednotek. Segmentaci spolu s hodnocením TNM klasifikace provádíme vždy v rámci vstupního vyšetření a po ukončení neoadjuvantní chemoterapie, pokud je indikována. Po operaci pak sledujeme, zda nedošlo k recidivě onemocnění. Kompletní souhrn evidovaných dat v REDCap databázi je uveden v tab. 1.

Longitudinální sledování pacientů v systému umožňuje detailní záznam te-

Tab. 1. Souhrn sbíraných klinických i laboratorních údajů spolu s daty ze zobrazovacích modalit v REDCap databázi projektu LF MU a FN Brno.

Základní demografická data
nemocnice, kde je pacient léčen
pohlaví
datum narození
datum prvního kontaktu ve FN Brno z důvodu diagnózy tumoru pankreatu
věk k datu diagnózy tumoru pankreatu
datum podpisu informovaného souhlasu s projektem
jméno lékaře, který s pacientem podepsal informovaný souhlas s projektem
Vzorek
byl odebrán vzorek pro pilotní biobanku (ano/ne)
datum odběru vzorku pro pilotní biobanku
lokalita odběru vzorku pro pilotní biobanku (primární tumor/uzlina/metastáza)
Laboratorní část
kód vzorku v pilotní biobance
pracoviště, kde byl vzorek odebrán (Chirurgická klinika FN Brno / Endoskopické centrum FN Brno / jiné)
počet iniciálně zamražených alikvotů
počet aktuálně zamražených alikvotů
jméno laboranta, který zpracoval vzorky
histopatologické potvrzení kultury
autentizace pomocí „short tandem repeats"
Klinická část
datum patologické diagnózy (z FNAB či z resekátu)
potvrzení diagnózy PDAC (ano/ne)
jiná diagnóza než PDAC (jaká)
abusus cigaret (ano/ne)
imunosuprese (ano/ne)
thyroideální substituce (ano/ne)
pozitivní nádorová rodinná anamnéza (ano/ne), pokud ano, který člen rodiny a jaký typ tumoru
proběhlo germinální testování (ano/ne)
diabetes mellitus přítomen (ano/ne)
terapie inzulinem (ano/ne)
terapie metforminem (ano/ne)
ischemická choroba srdeční přítomna (ano/ne)
chronická pankreatitida přítomna (ano/ne)
jiný typ nádorové choroby v anamnéze (ano/ne), pokud ano, jaký typ malignity
Onkologická část – předoperační
klinická TNM klasifikace (8. vydání) – před neoadjuvancí/operací (cTNM)
klinické TNM stadium (8. vydání) – před neoadjuvancí/operací
neoadjuvantní terapie (ano/ne)
typ neoadjuvantní terapie (režim)
start neoadjuvance (datum)
počet cyklů neoadjuvance
konec neoadjuvance (datum)
efekt neoadjuvance dle RECIST 1.1
klinická TNM klasifikace (8. vydání) – po neoadjuvanci a před operací (ycTNM)
klinické TNM stadium (8. vydání) – po neoadjuvanci a před operací

BMI – index tělesné hmotnosti, FNAB – tenkojehlová biopsie, HPDE – hemipankreatoduodenektomie, NA – nevztahuje se, NGS – sekvenování nové generace, PCR – polymerázová řetězová reakce, PDAC – pankreatický duktální adenokarcinom, R0 – radikální resekce, R1 – neradikální resekce s mikroskopickou pozitivitou okrajů, R2 – neradikální resekce s makroskopickým ponechaným reziduem tumoru, RECIST 1.1 – kritéria hodnocení léčebné odpovědi u solidních nádorů, verze 1.1, SPE – splenopankreatektomie, Tier – klasifikační schéma klinické významnosti genetických aberací, TNM – klasifikace nádorových onemocnění, TPE – totální pankreatektomie

Tab. 1 – pokračování. Souhrn sbíraných klinických i laboratorních údajů spolu s daty ze zobrazovacích modalit v REDCap databázi projektu LF MU a FN Brno.

Chirurgická část
předoperační vyšetření (ano/ne)
předoperační výška (cm)
předoperační hmotnost (kg)
předoperační BMI (kg/m^2)
předoperační hladina bilirubinu (mmol/l)
předoperační hladina albuminu (g/l)
předoperační hladina CA 19-9 (kU/l)
provedení radikálního výkonu (ano/ne)
specifikace radikálního výkonu (lokalizace tumoru – hlava, tělo, kauda, choledochus, jiné)
resekce kurativní (ano/ne) – specifikace výkonu (HPDE, TPE, SPE, jiné)
resekce paliativní (ano/ne) – specifikace výkonu (paliativní spojka, jiné)
datum operačního výkonu
Patologická část
patologická TNM klasifikace (8. vydání)
patologické TNM stadium (8. vydání)
počet odebraných uzlin
počet pozitivních uzlin
radikalita resekce (R0/R1/R2)
infiltrace okrajů (ano/ne/NA)
infiltrace předního okraje (ano/ne/NA)
infiltrace zadního okraje (ano/ne/NA)
infiltrace krčku (ano/ne/NA)
infiltrace arteria mesenterica superior (ano/ne/NA)
infiltrace vena mesenterica superior (ano/ne/NA)
infiltrace confluens (ano/ne/NA)
vaskulární invaze (ano/ne/NA)
lymfatická invaze (ano/ne/NA)
perineurální invaze (ano/ne/NA)
grade (1/2/3/x)
regrese dle Mandarda po neoadjuvantní terapii (1/2/3/4/5)
Onkologická část – pooperační
pooperační hodnota CA 19-9 (kU/l)
datum odběru CA 19-9
adjuvance (ano/ne)
důvod nezahájení adjuvance, pokud nebyla indikována
typ adjuvantní terapie (režim)
start adjuvance (datum)
počet cyklů adjuvance
konec adjuvance (datum)
recidiva (ano/ne)
datum recidivy
přežití bez rekurence choroby (dny)
zahájení paliativní terapie 1. linie (ano/ne)
typ paliativní terapie 1. linie (režim)
start paliativní terapie 1. linie (datum)
progrese choroby na 1. linii paliativní terapie dle RECIST 1.1 (ano/ne)
datum progrese na 1. linii paliativní terapie
zahájení paliativní terapie 2. a další linie (ano/ne)
typ paliativní terapie 2. a další linie (režim)
start paliativní terapie 2. a další linie (datum)
progrese choroby na 2. a další linii paliativní terapie dle RECIST 1.1 (ano/ne)
datum progrese na 2. a další linii paliativní terapie
úmrtí pacienta (ano/ne)
datum úmrtí pacienta
celkové přežití od diagnózy malignity do data úmrtí (dny)
Molekulární onkologie
NGS panelové testování provedeno (ano/ne)
PCR testování provedeno (ano/ne)
patogenní mutace přítomna (ano/ne), pokud ano, jaká včetně Tier klasifikace
amplifikace přítomna (ano/ne), pokud ano, jaká včetně Tier klasifikace
fúze přítomna (ano/ne), pokud ano, jaká včetně Tier klasifikace
vyšetření mismatch repair proteinů či mikrosatelitové stability (ano/ne)
přítomný defekt mismatch repair proteinů či mikrosatelitová instabilita (ano/ne)
vyšetření vysoké mutační nálože (ano/ne), počet mutací na megabázi

BMI – index tělesné hmotnosti, FNAB – tenkojehlová biopsie, HPDE – hemipankreatoduodenektomie, NA – nevztahuje se, NGS – sekvenování nové generace, PCR – polymerázová řetězová reakce, PDAC – pankreatický duktální adenokarcinom, R0 – radikální resekce, R1 – neradikální resekce s mikroskopickou pozitivitou okrajů, R2 – neradikální resekce s makroskopickým ponechaným reziduem tumoru, RECIST 1.1 – kritéria hodnocení léčebné odpovědi u solidních nádorů, verze 1.1, SPE – splenopankreatektomie, Tier – klasifikační schéma klinické významnosti genetických aberací, TNM – klasifikace nádorových onemocnění, TPE – totální pankreatektomie

Tab. 1 – pokračování. Souhrn sbíraných klinických i laboratorních údajů spolu s daty ze zobrazovacích modalit v REDCap databázi projektu LF MU a FN Brno.

Radiologie	CT po ukončení neoadjuvantní chemoterapie
vstupní CT	– TNM klasifikace (8. vydání)
– TNM klasifikace (8. vydání)	– 3D segmentace
– 3D segmentace tumorózních ložisek – hodnocení jednotlivých porcí tumoru se zjištěním nasycení jednotlivých porcí tumoru kontrastní látkou	– hodnocení odpovědi na léčbu
	CT 3 měsíce po operaci – kontrola, zda nedošlo k recidivě
	– TNM klasifikace (8. vydání)
	– hodnocení odpovědi na léčbu

BMI – index tělesné hmotnosti, FNAB – tenkojehlová biopsie, HPDE – hemipankreatoduodenektomie, NA – nevztahuje se, NGS – sekvenování nové generace, PCR – polymerázová řetězová reakce, PDAC – pankreatický duktální adenokarcinom, R0 – radikální resekce, R1 – neradikální resekce s mikroskopickou pozitivitou okrajů, R2 – neradikální resekce s makroskopickým ponechaným reziduem tumoru, RECIST 1.1 – kritéria hodnocení léčebné odpovědi u solidních nádorů, verze 1.1, SPE – splenopankreatektomie, Tier – klasifikační schéma klinické významnosti genetických aberací, TNM – klasifikace nádorových onemocnění, TPE – totální pankreatektomie

rapeutické odpovědi, vývoje onemocnění v čase, změn léčebné strategie a finálních parametrů přežívání.

Jedním z klíčových prvků datového modelu je strukturovaný záznam rozhodovacích algoritmů, který zachycuje logiku klinických rozhodnutí, návaznost jednotlivých kroků péče a jejich vzájemnou koordinaci. Tato struktura je zásadní pro budoucí vývoj klinických prediktivních modelů, validaci biomarkerů a tvorbu rozhodovacích podpůrných nástrojů využívajících umělou inteligenci (AI) [9,10].

Celkově představuje tento komplexní datový rámec robustní základnu pro efektivní propojení klinické praxe s výzkumem a zároveň podporuje implementaci principů precizní onkologie v prostředí fakultního zdravotnického zařízení.

Možnosti výzkumu a spolupráce

Projekt vytváří multiparametrický dataset, který je využitelný pro preklinický a translační výzkum. Umožňuje konsorciální výzkum zahrnující více center a oborů. Biologické vzorky a detailní data poskytují základ pro validaci biomarkerů, vývoj modelů predikce odpovědi a sledování účinnosti terapie. Zvláštní důraz je kladen na využití metod AI a strojového učení. V této souvislosti bychom rádi nabídli možnost spolupráce i dalším akademickým a klinickým pracovištím, která se zabývají výzkumem a léčbou PDAC. Společným cílem je vytvořit robustní infrastrukturu pro sdílení dat, zefektivnit sběr biologických vzorků a umožnit zapojení širšího spektra odborníků napříč obory, což může významně urychlit přenos výzkumných poznatků do klinické praxe.

Diskuze

Předkládaný projekt představuje ucelené a inovativní řešení pro strukturovaný sběr a správu klinicko-biologických dat pacientů s PDAC pomocí systému REDCap. Projekt integruje data napříč klíčovými lékařskými obory, jako jsou klinická onkologie, chirurgie, radiologie, patologie a molekulární biologie. Tento multidisciplinární přístup umožňuje systematické mapování diagnostických a terapeutických postupů a poskytuje komplexní pohled na jednotlivé fáze péče o onkologického pacienta. Vzniká tak robustní datová základna, která má přímý přínos jak pro klinický výzkum, tak i pro zvyšování kvality péče v reálné klinické praxi.

Významným přínosem projektu je možnost sledování longitudinálních dat, včetně terapeutické odpovědi, vývoje onemocnění, změn v léčbě a přežití pacientů. V kombinaci s molekulárně genetickým profilem jednotlivých pacientů se tento nástroj stává základem pro implementaci precizní onkologie a rozvoj personalizovaných léčebných strategií.

Z praktického hlediska projekt čelí několika výzvám. Mezi hlavní limitace patří logistická a organizační náročnost sběru dat, potřeba harmonizace vstupních proměnných mezi jednotlivými pracovišti a nutnost pravidelné mezioborové komunikace. Kapacitní omezení personálu, zejména v oblasti koordinace a správy databáze, rovněž představují úzké místo, které bude třeba při plánovaném rozšíření řešit.

V současnosti má projekt charakter lokální iniciativy realizované v rámci LF MU a FN Brno s podporou AZV. Vzhledem k jeho strukturální připravenosti a potenciálu pro multicentrickou spolupráci je však v dalším horizontu plánováno jeho rozšíření na národní úroveň s cílem zapojit další akademická a klinická centra. Dlouhodobou ambicí je vytvoření národní infrastruktury pro systematický sběr, sdílení a analýzu onkologických dat pacientů s PDAC, která bude využitelná jak pro klinické rozhodování, tak pro výzkumné účely.

Součástí plánovaného vývoje je rovněž integrace pokročilých analytických metod, včetně prvků AI a strojového učení, které umožní efektivní zpracování velkoobjemových dat, predikci lé-

čebné odpovědi a návrh optimalizovaných terapeutických postupů. Projekt tak představuje významný krok směrem k datově řízené onkologii a modelu integrovaného zdravotnického systému, který sbírá, analyzuje a aplikuje data z klinické praxe k průběžnému zlepšování péče, tedy k tzv. learning health system.

Závěr

Vytvoření infrastruktury pro precizní onkologii PDAC představuje významný krok směrem k personalizované péči. Projekt spojuje data z klinické praxe s biologickými materiály a vytváří jedinečný nástroj pro výzkum i rozhodování.

Poděkování

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR NU23-08-00241. Podpořeno také grantem na specifický výzkum MUNI/A/1685/2024.

Literatura

1. Toesca DAS, Koong AJ, Poultsides GA et al. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol 2018; 100(5): 1155–1174. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.287.
2. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A et al. Colorectal cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin 2023; 73(3): 233–254. doi: 10.3322/caac.21772.
3. Eid M, Martínek A, Dolina J et al. Gut microbio-me and pancreatic cancer. Klin Onkol 2024; 37(1): 20–26. doi: 10.48095/ccko202420.
4. REDCap. Project REDCap. 2025 [online]. Dostupné z: https://www.project-redcap.org/.
5. Harris PA, Taylor R, Thielke R et al. Research Electronic Data Capture (REDCap) – a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform 2009; 42(2): 377–381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
6. Confluence. Overview of REDCap project workflow. 2025 [online]. Dostupné z: https://confluence.research.cchmc.org/display/CCTSTRED/Overview+of+REDCap+Project+Workflow.
7. Doerner J, Wybranski C, Byrtus J et al. Intra-individual comparison between abdominal virtual mono-energetic spectral and conventional images using a novel spectral detector CT. PLoS One 2017; 12(8): e0183759. doi: 10.1371/journal.pone.0183759.
8. Beer L, Toepker M, Ba-Ssalamah A et al. Objective and subjective comparison of virtual monoenergetic vs. polychromatic images in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur Radiol 2019; 29(7): 3617–3625. doi: 10.1007/s00330-019-06116-9.
9. Acimovic I, Gabrielová V, Martínková S et al. Ex-vivo 3D cellular models of pancreatic ductal adenocarcinoma: from embryonic development to precision oncology. Pancreas 2025; 54(1): e57–e71. doi: 10.1097/MPA.0000000000002393.
10. Weselá P, Eid M, Moravčík P et al. Artificial intelligence in pancreatic cancer histopathology and diagnostics – implications for clinical decisions and biomarker discovery? Cell Div 2025; 20(1): 15. doi: 10.1186/s13008-025-00158-w.

Histopathological predictive factors of sentinel node positivity in melanoma in the Blumenau-SC Brazilian region

Histopatologické prediktivní faktory pozitivity sentinelové uzliny u melanomu v brazilské oblasti Blumenau-SC

Kraft Rovere R., de Almeida V. D., de Freitas C.H., Costa Câmara P., Danesi Pinto R.

Department of Medicine, Regional University of Blumenau, Brazil

Summary

Background: This study aims to evaluate the relationship between sentinel lymph node positivity and risk factors associated with cutaneous melanoma, as well as the epidemiological data of patients diagnosed with this condition in the Blumenau-SC region. ***Material and methods:*** This is a cross-sectional study analyzing medical records of patients diagnosed with melanoma who underwent sentinel lymph node biopsy at a nuclear medicine service in Blumenau, Santa Catarina. The variables analyzed included Breslow classification, Clark classification, regression, ulceration, histological subtype, age, and sex. Patients were divided into two groups: those with a positive diagnosis and those with a negative diagnosis. ***Results:*** The variables with the highest statistical significance were: histological subtype, with nodular melanomas associated with positivity ($P < 0.001$); ulceration, which was more prevalent in the positive group ($P = 0.0018$); Breslow classification, which showed a significantly higher mean in the positive group ($P = 0.0002$, Mann-Whitney test); and Clark level, which was significant in patients with higher classifications. Other variables analyzed did not show statistical significance. ***Study limitations:*** The mitotic index was not analyzed as a variable; this study was based on the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. ***Conclusion:*** This study presented results consistent with current literature, confirming the predictive values of sentinel lymph node positivity, aiding in better patient selection for this invasive procedure, and avoiding unnecessary analyses that may lead to irreversible adverse effects.

Souhrn

Východiska: Cílem této studie je vyhodnotit vztah mezi pozitivitou sentinelových lymfatických uzlin a rizikovými faktory spojenými s kožním melanomem, a rovněž epidemiologické údaje o pacientech s touto diagnózou v regionu Blumenau-SC. ***Materiál a metody:*** Jedná se o průřezovou studii, která analyzuje lékařské záznamy pacientů s diagnózou melanomu, kteří podstoupili biopsii sentinelové lymfatické uzliny v centru nukleární medicíny v Blumenau, Santa Catarina. Mezi analyzované proměnné patřila Breslowova klasifikaci, Clarkova klasifikace, regrese, ulcerace, histologický podtyp, věk a pohlaví. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin: pacienti s pozitivní diagnózou a pacienti s negativní diagnózou. ***Výsledky:*** Proměnné s nejvyšší statistickou významností byly: histologický podtyp, přičemž nodulární melanomy byly spojeny s pozitivitou ($p < 0{,}001$), ulcerace, která byla častější ve skupině s pozitivní diagnózou ($p = 0{,}0018$), Breslowova klasifikace, která vykazovala významně vyšší průměr ve skupině s pozitivní diagnózou ($p = 0{,}0002$, Mann-Whitneyův test), a stupeň dle Clarka, který byl významný u pacientů s vyšší klasifikací. Ostatní analyzované proměnné nebyly statisticky významné. ***Limity studie:*** Mitotický index nebyl analyzován jako proměnná; tato studie byla založena na 7. vydání příručky American Joint Committee on Cancer (AJCC) pro staging nádorů. ***Závěr:*** Tato studie prezentovala výsledky v souladu s aktuální literaturou, přičemž potvrdila prediktivní hodnotu pozitivity sentinelové lymfatické uzliny, napomohla lepšímu výběru pacientů pro tento invazivní zákrok a vyloučila zbytečná vyšetření, které mohou vést k nevratným nežádoucím účinkům.

Klíčová slova

melanom – sentinelová lymfatická uzlina – prediktivní hodnota

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.

Patrícia Costa Câmara
Rua Frederico Guilherme Busch 288 – APTO 701
Jardim Blumenau, Blumenau-SC
Brazil
e-mail: drapatriciacamara@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 30. 6. 2025
Accepted/Přijato: 2. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko2025472

Introduction

Cutaneous melanoma is a malignant neoplasm originating from melanocytes (cells that produce melanin, the substance responsible for skin color). Skin cancer accounts for 30% of malignant tumors registered in Brazil, with melanoma representing 3% of malignant skin neoplasms. It is considered the most severe due to its high metastatic potential [1].

Currently, the incidence of melanoma has been increasing significantly. In Blumenau, melanoma morbidity has risen from 4.4 to 22.4 cases per 100,000 inhabitants, corresponding to an incidence approximately three times higher than that of Santa Catarina state and ten times higher than the national average [2].

The Brazilian Melanoma Guideline recommends sentinel lymph node biopsy (SLNB) for patients with primary tumor thickness ≥ 1.00 mm; < 1.00 mm when ulceration or angiovascular invasion is present; or between ≥ 0.75 mm and < 1.00 mm with one or more mitoses per field. For patients with thickness ≥ 4.00 mm, SLNB is also recommended for regional disease control. When the thickness is less than 0.75 mm, even with mitoses present, the SLNB positivity rate is < 5%, making the procedure's indication questionable [3].

However, the multicenter MLST-1 study showed no significant increase in survival for patients with thick melanomas (> 4.00 mm) who underwent SLNB compared to those who were only observed, highlighting controversies regarding its indications. Despite this, SLNB demonstrated improved locoregional disease control, provided more accurate staging, and avoided extensive lymphadenectomies [4].

The sentinel lymph node positivity rate in stage I tumors (T1N0M0) ranges from 5% to 8%. However, if criteria such as age, tumor size ≥ 0.8 mm, location on the trunk or extremities, or minimal/absent lymphocytic infiltrate are present, positivity rates can reach 30% [5].

Another study identified that lesions with ulceration, Breslow ≥ 0.75 mm, and Clark IV had positivity rates of 6.3–11%, while neoplasms without these characteristics had positivity rates below 5% [6].

A retrospective study from the years 1999–2007 concluded that nodular histological type and Breslow thickness were significant predictors of positivity. Specifically, 52% of nodular melanomas had positive SLNB, and each unit increase in Breslow thickness represented a 13% increased chance of positivity. Clark classification and ulceration were not significant in that study [7].

In a systematic review and meta-analysis of thin melanomas, across 60 studies including 10,928 patients in total, the overall positivity rate for lymph nodes ≤ 1 mm was 4.5%. For lymph nodes with Breslow ≥ 0.75 mm, Clark IV/V, and mitoses ≥ 1/mm^2, rates increased to 8.8%, 7.3%, and 26.6%, respectively [8].

The high melanoma rates in Blumenau have attracted the interest of several researchers. This study complements a previously published study of 62 patients who underwent SLNB, aiming to identify those most likely to benefit from the procedure [9].

Thus, this study aims to evaluate risk factors related to the pathological analysis of the primary lesion and to assess the epidemiological profile of melanoma patients in the Blumenau region.

Tab. 1. Distribution of absolute and relative frequencies, means, and 95% confidence estimates of patients' sociodemographic characteristics.

Characteristics	Number of Patients (N = 135)	95% CI
Sex		
male	68 (50.4%)	(41.94–58.8)
female	67 (49.6%)	(41.2–58.06)
Age (years)		
20–30	12 (8.9%)	(4.09–13.69)
30–40	12 (8.9%)	(4.09–13.69)
40–50	27 (20%)	(13.25–26.75)
50–60	33 (24.4%)	(17.2–31.69)
60–70	32 (23.7%)	(16.53–30.88)
70–80	14 (10.4%)	(5.23–15.51)
80–90	5 (3.7%)	(Raw data)
	Mean ± SD	**95% CI**
age (male) (N = 68)	(54.84 ± 12.75)	(51.81–57.87)
age (female) (N = 67)	(51.7 ± 16.58)	(47.73–55.67)
age (both) (N = 135)	(53.28 ± 14.8)	(50.78–55.78)

CI – confidence interval, SD – standard deviation

Methodology

Study design

This is a retrospective cross-sectional study.

Population/sample

Medical records of all patients diagnosed with cutaneous melanoma in Blumenau, referred for sentinel lymph node biopsy at the Cintilus nuclear medicine service from 2008 to June 2017, were analyzed.

Inclusion criteria

Patients over 18 years old who signed the informed consent form, diagnosed with cutaneous melanoma, and indi-

cated for biopsy at the nuclear medicine service.

Exclusion criteria

Patients with incomplete or illegible medical records.

Data collection

The variables analyzed were: Breslow classification, Clark classification, regression, ulceration, histological subtype of the primary tumor, and sex.

Pathological data, including Breslow classification, Clark classification, regression, ulceration, and histological subtype, were obtained from pathology laboratory records.

The **Breslow classification** consists of five grades: In situ (Tis); ≤ 1.00 mm (T1); > 1 and ≤ 2 (T2); > 2 and ≤ 4 (T3); > 4 (T4). The **Clark classification** comprises five levels: In situ (I); papillary dermis (II); papillary dermis up to the papillary-reticular dermis boundary (III); reticular dermis up to the hypodermis (IV); hypodermis (V) [10].

Regression is the reduction of tumor volume due to the host's immune response. Clinically, regression may manifest as total or partial volume reduction, depigmentation, division of the original lesion into multiple smaller lesions, depression, or atrophy at the site. In this study, only histological regression, identified from the pathologist's report, was evaluated. Regression was classified as present or absent.

Ulceration is described as a biological event characterized by the absence of epidermis over the tumor. The presence or absence of ulceration was determined from the pathological report.

Location refers to the origin of the primary lesion, categorized as head and neck, upper limbs, lower limbs, or trunk.

Histological subtype was classified as nodular, lentigo maligna, acrolentiginous, superficial spreading, or desmoplastic.

Sex was determined from the patient's medical record.

Data analysis

Patients were divided into two groups: those with a positive SLNB diagnosis and those with a negative diagnosis. Data analysis was conducted using specific statistical methods to identify predictive factors associated with sentinel lymph node positivity. Data were organized into descriptive tables containing absolute and relative frequencies, means, standard deviations, and 95% confidence interval estimates.

For associations, patients were allocated into positive and negative SLNB groups, and the Chi-square test of independence was used. For quantitative variables, the Shapiro-Wilk test was applied to assess normality. The Student's t-test (parametric) and Mann-Whitney test (non-parametric) were used for group comparisons. Statistical significance was considered when $P < 0.05$. Data were entered into a spreadsheet and analyzed using Microsoft Excel 2016 and Statistica version 7, 2004 (StatSoft, Inc.).

Ethical considerations

This project was submitted to Plataforma Brasil and approved by the Ethics and Research Committee of FURB. CAAE: 67388717.5.0000.5370.

Results

Of the 201 patients referred to the nuclear medicine service, 66 were excluded due to incorrect diagnosis, missing medical records, or records lacking necessary information.

From the analysis of medical records of 135 patients diagnosed with cutaneous melanoma who underwent sentinel lymph node biopsy, eight variables were evaluated: sex, age, histological subtype, presence or absence of ulceration, presence or absence of regression, location, and Breslow and Clark classifications. However, 15 patients lacked complete information, reducing the sample size for positive and negative groups to N = 120.

The mean age of the sample was 53.2 years. Of the patients, 68 were male (50.4%) and 67 were female (49.6%), as shown in Tab. 1. Despite a male predominance in the positive SLNB subgroup (58.8%, N = 10), there was no statistically significant correlation. Similarly, no significant association was found between age and exam positivity, with a Student's t-test yielding P = 0.8691.

Tab. 2 shows the distribution of absolute and relative frequencies, means, and 95% confidence estimates of specific patient characteristics.

Tab. 3 shows the associations between characteristics and exam results using the Chi-square test of independence. Only the positive and negative groups (N = 120) were considered, excluding 15 unclassified cases. There were 17 positive cases and 103 negative cases.

The following statistical significances were observed:

1. **Type:** superficial spreading was more frequent in negatives, and nodular was more frequent in positives ($P < 0.001$);
2. **Ulceration:** more prevalent in the positive group ($P = 0.0018$);
3. **Breslow:** higher mean classification in the positive group ($P = 0.0002$, Mann-Whitney test);
4. **Clark:** higher classification in positives, lower in negatives ($P = 0.0153$).

Regarding histological subtype, the most frequent subtypes were superficial spreading melanoma (66.7%, N = 80) and nodular (14.2%, N = 17). Among positive SLNB cases, 41.2% (N = 7) were nodular, indicating an association with positivity ($P < 0.001$, Chi-square test). In the negative group, superficial spreading was predominant (72.8%, N = 75), associated with negativity ($P < 0.001$).

Ulceration was statistically significant, with a higher prevalence in the positive group ($P = 0.0018$, Chi-square test).

For regression, all positive SLNB patients showed regression, as did 85.4% (N = 88) of negative patients, with no statistical significance.

Location showed a predominance in the back (32.5%, N = 39), followed by lower limbs (20%), upper limbs, and trunk (15% each). In positive SLNB cases, the trunk was preferred, but no statistical significance was found.

By Breslow classification, all patients with lesions < 1 mm had negative SLNB (24.3%, N = 25). Positive cases were predominantly in the $1 \leq b \leq 4$ range (58.8%, N = 10). Positive SLNB patients had a higher mean Breslow classification (4.25) compared to negatives (2.2), with an association ($P < 0.0002$, Mann-Whitney test).

Tab. 2. Distribution of absolute and relative frequencies, means, and 95% confidence estimates of specific patient characteristics.

Characteristics	Number of patients (N = 135)	95% CI
Type		
superficial spreading	90 (66.7%)	(58.71–74.62)
nodular	20 (14.8%)	(8.82–20.81)
in situ	5 (3.7%)	(0.52–6.89)
lentiginous/acral	5 (3.7%)	(0.52–6.89)
lentigo	2 (1.5%)	(0–3.52)
microinvasive	1 (0.7%)	(0–2.19)
desmoplastic	1 (0.7%)	(0–2.19)
not reported	11 (8.1%)	(3.53–12.76)
Ulceration		
positive	31 (23%)	(15.87–30.06)
negative	104 (77%)	(69.94–84.13)
Regression		
positive	17 (12.6%)	(7–18.19)
negative	118 (87.4%)	(81.81–93)
Location		
back	44 (32.6%)	(24.69–40.5)
lower limbs	28 (20.7%)	(13.9–27.58)
upper limbs	20 (14.8%)	(8.82–20.81)
trunk	19 (14.1%)	(8.21–19.94)
head/neck	19 (14.1%)	(8.21–19.94)
inguinal	1 (0.7%)	(0–2.19)
back and upper limbs	1 (0.7%)	(0–2.19)
not reported	3 (2.2%)	(0–4.71)
Breslow (classification 1)		
< 1	27 (20%)	(13.25–26.75)
1 ≤ b ≤ 4	76 (56.3%)	(47.93–64.66)
> 4	17 (12.6%)	(7–18.19)
not reported	15 (11.1%)	(5.81–16.41)

Characteristics	Number of patients (N = 135)	95% CI
Breslow (classification 2)		
< 0.75	16 (11.9%)	(6.4–17.3)
0.75 ≤ b ≤ 1.00	16 (11.9%)	(6.4–17.3)
1.00 < b ≤ 2.00	10 (7.4%)	(2.99–11.83)
> 2.00	78 (57.8%)	(49.45–66.11)
not reported	15 (11.1%)	(5.81–16.41)
	Mean ± SD	**95% CI**
Breslow (male) (N = 62)	(2.84 ± 2.94)	(2.11–3.57)
Breslow (female) (N = 58)	(2.19 ± 2.82)	(1.47–2.92)
Breslow (both) (N = 120)	(2.53 ± 2.89)	(2.01–3.04)
Clark		
I	4 (3%)	(0.1–5.82)
II	28 (20.7%)	(13.9–27.58)
III	41 (30.4%)	(22.61–38.13)
IV	45 (33.3%)	(25.38–41.29)
V	5 (3.7%)	(0.52–6.89)
II and III	1 (0.7%)	(0–2.19)
not reported	11 (8.1%)	(3.53–12.76)
AP		
negative	63 (46.7%)	(38.25–55.08)
positive	10 (7.4%)	(2.99–11.83)
not reported	62 (45.9%)	(37.52–54.33)
IHC		
negative	101 (74.8%)	(67.49–82.14)
positive	7 (5.2%)	(1.44–8.93)
not reported	27 (20%)	(13.25–26.75)
Results		
negative	103 (76.3%)	(69.12–83.47)
positive	17 (12.6%)	(7–18.19)
not classified	15 (11.1%)	(5.81–16.41)

CI – confidence interval, IHC – immunohistochemistry, SD – standard deviation

Clark classification also showed statistical significance. Among positive SLNB patients, none had Clark I or II, with a predominance of Clark IV (52.9%, N = 9), followed by Clark III (23.5%, N = 4) and Clark V (5.9%, N = 1), with P = 0.0153 (Chi-square test).

Tab. 4 presents the results of the Shapiro-Wilk normality test for quantitative variables. Age showed a normal distribution, while Breslow did not (P < 0.05), suggesting the use of the non-parametric Mann-Whitney test (see the results in Tab. 3).

Tab. 3. Association between characteristics and exam results.

Characteristics	Positive (N = 17)	Negative (N = 103)	Total (N = 120)	P
Sex				
male	10 (58.8%)	51 (49.5%)	61 (50.8%)	0.4769
female	7 (41.2%)	52 (50.5%)	59 (49.2%)	
	(Mean ± SD)	**(Mean ± SD)**	**(Mean ± SD)**	
Age (years)	(53.35 ± 15.25)	(52.73 ± 14.32)	(52.82 ± 14.39)	0.8691(*)
Type				
superficial spreading	5 (29.4%)	75 (72.8%)	80 (66.7%)	**< 0.001(a)**
nodular	7 (41.2%)	10 (9.7%)	17 (14.2%)	
in situ	0 (0%)	3 (2.9%)	3 (2.5%)	
lentiginous/acral	1 (5.9%)	4 (3.9%)	5 (4.2%)	
lentigo	0 (0%)	2 (1.9%)	2 (1.7%)	
microinvasive	0 (0%)	1 (1%)	1 (0.8%)	
desmoplastic	0 (0%)	1 (1%)	1 (0.8%)	
not reported	4 (23.5%)	7 (6.8%)	11 (9.2%)	
Ulceration				
negative	8 (47.1%)	84 (81.6%)	92 (76.7%)	**0.0018**
positive	9 (52.9%)	19 (18.4%)	28 (23.3%)	
Regression				
positive	17 (100%)	88 (85.4%)	105 (87.5%)	0.0926
negative	0 (0%)	15 (14.6%)	15 (12.5%)	
Location				
back	7 (41.2%)	32 (31.1%)	39 (32.5%)	0.1210(b)
lower limbs	3 (17.6%)	21 (20.4%)	24 (20%)	
upper limbs	0 (0%)	18 (17.5%)	18 (15%)	
trunk	5 (29.4%)	13 (12.6%)	18 (15%)	
head/neck	1 (5.9%)	16 (15.5%)	17 (14.2%)	
inguinal	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (0.8%)	
back and upper limbs	0 (0%)	1 (1%)	1 (0.8%)	
not reported	0 (0%)	2 (1.9%)	2 (1.7%)	

P – the value from Chi-square test of independence. If P < 0.05, then significant association.

() P-value from Student's t-test for independent samples (parametric test).

* If P < 0.05, then significant differences.

**P-value from Mann-Whitney test for independent samples (non-parametric test). If P < 0.05, then significant differences.

(a) For the Chi-square test, only "superficial spreading" and "nodular" types were considered due to their higher frequency (limitation of the Chi-square test, which cannot have more than 25% of expected frequencies below 5).

(b) For location, only the most frequent locations (back, lower limbs, upper limbs, trunk) were used due to Chi-square test limitations. The result was not significant.

(c) For Breslow, the Chi-square test excluded patients without classification.

(d) For Clark association with exam positivity, the Chi-square test grouped levels I and II, and IV and V. Patients without classification and one with dual classification (II and III) were excluded (the same reason as above).

Tab. 3 – continuing. Association between characteristics and exam results.

	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	
Breslow (classification 1)				
< 1	0 (0%)	25 (24.3%)	25 (20.8%)	**0.0319(c)**
1 ≤ b ≤ 4	10 (58.8%)	59 (57.3%)	69 (57.5%)	
> 4	4 (23.5%)	10 (9.7%)	14 (11.7%)	
not reported	3 (17.6%)	9 (8.7%)	12 (10%)	
Breslow (classification 2)				
< 0.75	0 (0%)	15 (14.6%)	15 (12.5%)	0.1196
0.75 ≤ b ≤ 1.00	0 (0%)	14 (13.6%)	14 (11.7%)	
1.00 < b ≤ 2.00	1 (5.9%)	9 (8.7%)	10 (8.3%)	
> 2.00	13 (76.5%)	56 (54.4%)	69 (57.5%)	
not reported	3 (17.6%)	9 (8.7%)	12 (10%)	
	(Mean ± SD)	**(Mean ± SD)**	**(Mean ± SD)**	
Breslow	(4.25 ± 3.11)	(2.2 ± 2.79)	(2.46 ± 2.9)	**0.0002()****
Clark				
I	0 (0%)	2 (1.9%)	2 (1.7%)	**0.0153(d)**
II	0 (0%)	26 (25.2%)	26 (21.7%)	
III	4 (23.5%)	33 (32%)	37 (30.8%)	
IV	9 (52.9%)	31 (30.1%)	40 (33.3%)	
V	1 (5.9%)	2 (1.9%)	3 (2.5%)	
II and III	0 (0%)	1 (1%)	1 (0.8%)	
not reported	3 (17.6%)	8 (7.8%)	11 (9.2%)	

P – the value from Chi-square test of independence. If P < 0.05, then significant association.
() P-value from Student's t-test for independent samples (parametric test).
* If P < 0.05, then significant differences.
**P-value from Mann-Whitney test for independent samples (non-parametric test). If P < 0.05, then significant differences.
(a) For the Chi-square test, only "superficial spreading" and "nodular" types were considered due to their higher frequency (limitation of the Chi-square test, which cannot have more than 25% of expected frequencies below 5).
(b) For location, only the most frequent locations (back, lower limbs, upper limbs, trunk) were used due to Chi-square test limitations. The result was not significant.
(c) For Breslow, the Chi-square test excluded patients without classification.
(d) For Clark association with exam positivity, the Chi-square test grouped levels I and II, and IV and V. Patients without classification and one with dual classification (II and III) were excluded (the same reason as above).

Tab. 4. Results of the Shapiro-Wilk normality test. Quantitative variables.

Variables (exam result N/P)	N	Range	Mean ± SD	95% CI	(Median ± IQR)	P	Normal?
age (negative)	103	(20–81)	(52.73 ± 14.32)	(49.96–55.49)	(54 ± 9.5)	0.2485	yes
age (positive)	17	(28–85)	(53.35 ± 15.25)	(45.51–61.19)	(53 ± 6.5)	0.5363	yes
Breslow (negative)	94	(0.2–20)	(2.2 ± 2.79)	(1.63–2.76)	(1.23 ± 0.74)	< 0.001	no
Breslow (positive)	14	(1.5–11)	(4.25 ± 3.11)	(2.45–6.05)	(2.95 ± 2.13)	0.0047	no

IQR – interquartile range, P – the value from Shapiro-Wilk test; if P < 0.05, then non-normal distribution

Discussion

A clinical study in the United States, involving 70 major centers, identified ulceration and age > 60 years as predictors of sentinel lymph node (SLN) positivity [11]. Conversely, another U.S. study found that advanced age (> 65 years) was associated with a particularly low SLN positivity rate [12]. A study in southern Brazil, while not evaluating age, found significance for ulceration (P = 0.059). A literature review from Silva et al. concluded that ulceration is associated with positive sentinel lymph nodes [13]. Regarding age, this study diverged due to lack of statistical significance, but ulceration was consistent with other studies, as it is a significant marker of aggressiveness in cutaneous melanoma, even affecting tumor staging [10].

In a study from northeastern Brazil, the predominant histological subtype in positive SLNB cases was nodular, followed by superficial spreading [14]. An international study involving 1,250 melanoma patients found superficial spreading as the predominant histological pattern in positive SLNB cases, followed by nodular [6]. A similar study found nodular histology predominant in 62.5% of positive biopsy cases [9]. A European study suggested that patients with nodular melanomas had a higher risk of SLNB positivity compared to those with superficial spreading melanomas (P = 0.02) [15]. This study identified significance for superficial spreading in negative cases and nodular histology in positive cases. This association with nodular subtype may be due to its rapid vertical growth, unlike superficial spreading, which tends to grow radially.

Breslow thickness and SLN metastasis size were significantly associated with positive tumors [16]. Lesion thickness > 2 mm was an independent prognostic factor for SLN positivity[17]. The importance of Breslow thickness for SLN positivity is widely recognized in both international and national literature and is a primary recommendation in the Brazilian Melanoma Guideline published in *Anais de Dermatologia* in 2016 [3]. This study confirmed that patients with positive biopsies had a significantly higher mean Breslow level compared to negatives. Regarding the epidemiological profile, most patients had TNM stages T3 and T4, consistent with current literature.

Clark levels are frequently reported as associated with SLN positivity [12]. A British study found a strong correlation between high Clark levels and Breslow thickness [15]. A meta-analysis also considered Clark level significantly associated with SLN positivity [18]. However, another study found a relationship with Clark level but not with other variables [19]. Clark level is a weak predictor of positivity when analyzed alone but becomes significant when combined with other predictive factors [20]. Despite recent studies suggesting Clark levels are weak predictors, this study found significance for Clark IV/V in the positive group.

Although the 2016 Brazilian Melanoma Guideline considers the mitotic index an important prognostic factor, incorporating it as a criterion for SLNB in melanomas with thickness ≥ 0.75 mm and <1 mm, this variable was not analyzed in this study due to inconsistent measurement units, which prevented accurate analysis. However, this variable will be reviewed for future publications.

This study was based on the 7th edition of the AJCC cancer staging manual. During the study, a new edition was published, altering some melanoma staging factors, notably the Breslow thickness threshold, which changed from 0.75 mm to 0.8 mm, representing a limitation of this study.

Conclusion

The findings of this study align with most recent literature. This work serves to guide future research to identify methods that assist both researchers and clinicians in safely indicating invasive procedures, ensuring patients do not undergo unnecessary procedures from which they will not benefit.

This study will also contribute to deepening knowledge about the patterns of melanocytic lesions in the studied region, fostering new research for more in-depth discussions on the topic.

References

1. INCA. National cancer institute 2017. [online]. Available from: http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR.
2. Naser N. Cutaneous melanoma: 30-year epidemiological study in a city in southern Brazil, from 1980–2009. An Bras Dermatol 2011; 86(5): 932–941.
3. Castro LGM, Messina MCL, Loureiro WR et al. Brazilian Dermatology Society guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of primary cutaneous melanoma – part I. An Bras Dermatol 2015; 90(6): 851–861. doi: 10.1590/abd1806-4841.20154707.
4. Morton D, Thompson J, Cochran A et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014; 370(7): 599–609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460.
5. Venna S, Thummala S, Nosrati M et al. A predictive model to determine the likelihood of positive sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. J Clin Oncol 2010; 28 (Suppl 15): 8549.
6. Han D, Zager J, Shyr Y et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. J Clin Oncol 2013; 31(35): 4387–4393. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1114.
7. Cadili A, Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. Can J Surg 2008; 53(1): 32–36.
8. Cordeiro E, Gervais M, Shah P et al. Sentinel lymph node biopsy in thin cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016; 23(13): 4178–4188. doi: 10.1245/s10434-016-5137-z.
9. Rovere K, Silva de Lima A, DeMarchi V et al. Sentinel lymph node in melanoma – a study conducted in the south of Brazil. Klin Onkol 2016; 29(4): 274–278.
10. Edge S. AJCC cancer staging manual. New York: Springer 2010.
11. McMasters K, Egger M, Edwards M et al. Final results of the sunbelt melanoma trial: a multi-institutional prospective randomized phase III study evaluating the role of adjuvant high-dose interferon alfa-2b and completion lymph node dissection for patients staged by sentinel lymph node biopsy. J Clin Oncol 2016; 34(10): 1079–1086. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3776.
12. Bartlett E, Gimotty P, Sinnamon A et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2013; 21(2): 643–649. doi: 10.1245/s10434-013-3313-y.
13. Silva FB, Oliveira Filho RS, Iared W et al. Indications for sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. Einstein (São Paulo) 2010; 8(2): 235–240. doi: 10.1590/S1679-45082010RW1424.
14. Lages RB, Vieira SC, Abreu BAL et al. Sentinel lymph node in melanoma: initial experience of a northeastern Brazilian center. An Bras Dermatol 2011; 86(2): 379–382. doi: 10.1590/s0365-05962011000200030.
15. Mitra A, Conway C, Walker C et al. Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. Br J Cancer 2010; 103(8): 1229–1236. doi: 10.1038/sj.bjc.6605849.
16. Lee J, Essner R, Torisu-Itakura H et al. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. J Clin Oncol 2004; 22(18): 3677–3684. doi: 10.1200/JCO.2004.01.012.
17. Kruper L, Spitz F, Czerniecki B et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. Cancer 2006; 107(10): 2436–2445. doi: 10.1002/cncr.22295.
18. Warycha M, Zakrzewski J, Ni Q et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (<or=1 mm). Cancer 2009; 115(4): 869–879. doi: 10.1002/cncr.24044.
19. Wright B. Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. Arch Surg 2008; 143(9): 892–899. doi: 10.1001/archsurg.143.9.892.
20. Paschoal F. Updates in Melanoma Staging. 2017 [online]. Available from: http://gbm.org.br/wp-content/uploads/2017/04/BoletimGBM_marco2017_preview04.pdf.

Cardiac metastasis of urothelial carcinoma mimicking ST-elevation myocardial infarction

Srdeční metastázy uroteliálního karcinomu napodobující infarkt myokardu s elevací ST

Chaloupková L.[1], Suchánek V.[2], Büchler T.[1]

[1] Department of Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic
[2] Department of Diagnostic Radiology, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

Summary

Background: Urothelial carcinoma (UC) is the second most common malignancy of the urinary tract. While distant metastases are relatively frequent in advanced UC, cardiac involvement is exceedingly rare and typically asymptomatic. When present, it may mimic acute cardiovascular events, complicating timely diagnosis and management. ***Case:*** We describe the case of an 81-year-old man with a history of metabolic syndrome and stable cardiac disease, who was diagnosed with high-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis with pulmonary metastases. Two months after nephroureterectomy and during first-line carboplatin chemotherapy, the patient presented with progressive dyspnoea. ECG showed ST-segment elevations suggestive of acute myocardial infarction, yet urgent coronary angiography and laboratory markers excluded acute coronary syndrome. Echocardiography and cardiac MRI revealed a large myocardial metastasis infiltrating the right ventricle and interventricular septum. Given the advanced stage and poor prognosis, active oncologic treatment was discontinued, and palliative care was initiated. ***Results:*** This case highlights a rare presentation of cardiac metastasis mimicking ST-elevation myocardial infarction in a patient with advanced urothelial carcinoma. Multimodal cardiac imaging was key to establishing the diagnosis. Despite its rarity, myocardial infiltration should be considered in oncologic patients presenting with cardiac symptoms and ECG abnormalities. ***Conclusion:*** Cardiac metastases from urothelial carcinoma are rare but clinically significant, often associated with poor outcomes. ECG changes resembling myocardial infarction warrant thorough evaluation, particularly in patients with known malignancy. Early diagnosis, even in the absence of curative options, may help guide appropriate palliative care.

Key words

urothelial carcinoma – heart neoplasms – neoplasm metastasis – electrocardiography – multimodal imaging – myocardial infarction mimicry

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.

Prof. Tomáš Büchler, MD, PhD
Department of Oncology, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital
V Úvalu 84
150 06 Prague
Czech Republic
e-mail: tomas.buchler@fnmotol.cz

Submitted/Obdrženo: 16. 9. 2025
Accepted/Přijato: 1. 10. 2025

doi: 10.48095/ccko2025479

Souhrn

Východiska: Uroteliální karcinom (UC) je druhým nejčastějším zhoubným nádorem močového traktu. Distanční metastázy jsou u pokročilého onemocnění relativně časté, ale postižení srdce je vzácné a obvykle asymptomatické. Pokud k němu dojde, může imitovat akutní kardiovaskulární příhody, což ztěžuje diagnózu. ***Kazuistika:*** Popisujeme případ 81letého muže s anamnézou metabolického syndromu a stabilního kardiovaskulárního onemocnění, u kterého byl diagnostikován high-grade uroteliální karcinom pánvičky pravé ledviny s plicními metastázami. Dva měsíce po nefrektomii a během 1. linie chemoterapie karboplatinou se pacient dostavil s progresivní dušností. EKG ukazovalo elevace ST úseku, naznačující akutní infarkt myokardu, avšak akutní koronární syndrom byl vyloučen pomocí koronarografie a laboratorních markerů. Echokardiografie a magnetická rezonance srdce odhalily objemnou metastázu infiltrující pravou komoru a mezikomorovou přepážku. Vzhledem k pokročilému stadiu a špatné prognóze byla onkologická terapie ukončena a pacient byl předán do péče paliativního týmu. ***Výsledky:*** Případ ilustruje vzácnou manifestaci srdeční metastázy imitující infarkt myokardu s elevací ST u pacienta s pokročilým UC. Klíčovou roli v diagnostice sehrálo multimodální kardiologické zobrazování. I přes nízkou incidenci je u onkologických pacientů s kardiálními symptomy a změnami na EKG nutné pomýšlet na možnost srdeční infiltrace. ***Závěr:*** Srdeční metastázy u uroteliálního karcinomu jsou vzácné, ale klinicky závažné a často znamenají velmi nepříznivou prognózu. EKG nález napodobující infarkt myokardu vyžaduje pečlivé zhodnocení, zvláště u pacientů s malignitou. Včasné rozpoznání může napomoci adekvátnímu nastavení paliativní péče.

Klíčová slova

uroteliální karcinom – srdeční nádory – metastázy novotvaru – elektrokardiografie – multimodální zobrazování – imitace infarktu myokardu

Introduction

Urothelial carcinoma is the second most common malignancy among urological cancers. Histologically, it originates in the upper urinary tract (including the renal pelvis and ureter) and the lower urinary tract (including the bladder and urethra) [1]. The upper urinary tract is involved in 5–10% of cases, with the renal pelvis being affected much more frequently than the ureter [2]. The peak age for diagnosis in both males and females is in the sixth and seventh decades [2].

Approximately 10% of patients have distant metastases at the time of diagnosis [3]. The most common sites of distant metastasis are lymph nodes, lungs, bones, and liver [3]. Rarely, upper tract urothelial carcinoma can spread to less common sites of metastasis such as the cardiac muscle. Cardiac metastases present rare but serious complications for patients with advanced disease. They are clinically asymptomatic in most cases. Here, we report a rare case of cardiac metastasis that initially manifested as mimicking acute coronary syndrome.

Case report

We present the case of an 81-year-old man with a history of metabolic syndrome, dyslipidemia, and arterial hypertension. He had been under long-term cardiology follow-up due to a previous posterolateral myocardial infarction and paroxysmal atrial fibrillation, which had been successfully treated with electrical cardioversion, resulting in stable sinus rhythm.

The patient was initially admitted to the urology department with macroscopic hematuria. Diagnostic cystoscopy revealed no significant abnormalities apart from bleeding from the anterior commissure of the prostate. Cytological analysis was negative for malignant cells, and the bleeding was attributed to benign prostatic hyperplasia. The patient's symptoms resolved with 5-alpha-reductase inhibitor therapy.

Six months later, he re-presented with recurrent hematuria accompanied by clot formation and unintentional weight loss. A contrast-enhanced CT urography revealed a mass in the lower pole of the right kidney, along with retroperitoneal lymphadenopathy and suspicious pulmonary lesions, suggestive of metastatic disease. He subsequently underwent robot-assisted nephroureterectomy with lymphadenectomy.

Histopathological examination confirmed a diagnosis of high-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis (G3), with invasion into the renal parenchyma. The tumour was staged as pT4N1M1, corresponding to stage IV disease with confirmed visceral (pulmonary) metastases. A staging PET/CT scan was performed before the initiation of systemic therapy.

Two months postoperatively, the patient began first-line chemotherapy with carboplatin monotherapy, which was well tolerated initially. However, at a scheduled oncology follow-up after the third cycle, he reported progressive shortness of breath over several days, culminating in dyspnoea at rest.

On examination, he was hemodynamically stable, normotensive, and adequately oxygenated, with no clinical signs of heart failure. An ECG performed in the oncology clinic revealed significant ST-segment elevation and T-wave inversions in leads II, III, aVF, and V2–V6, with Q waves in lead III and additional T-wave inversions in V1; these abnormalities had not been present in an earlier ECG obtained 20 months before (Fig. 1). Based on these findings, the patient was urgently referred to the coronary care unit with a working diagnosis of antero-inferolateral ST-elevation myocardial infarction.

However, urgent coronary angiography did not reveal any acute coronary occlusion or significant stenosis. Initial laboratory investigations showed a high-sensitivity troponin I (hsTnI) level of 18.1 ng/L, which falls within the normal range (0.0–34.2 ng/L) and is well below the myocardial infarction diagnostic cut-off (342 ng/L for men, 156 ng/L for women). Creatine kinase (CK) activity was 0.90 µkat/L (reference range: 0.41–3.24 µkat/L), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide fragment (NT-proBNP) was elevated at

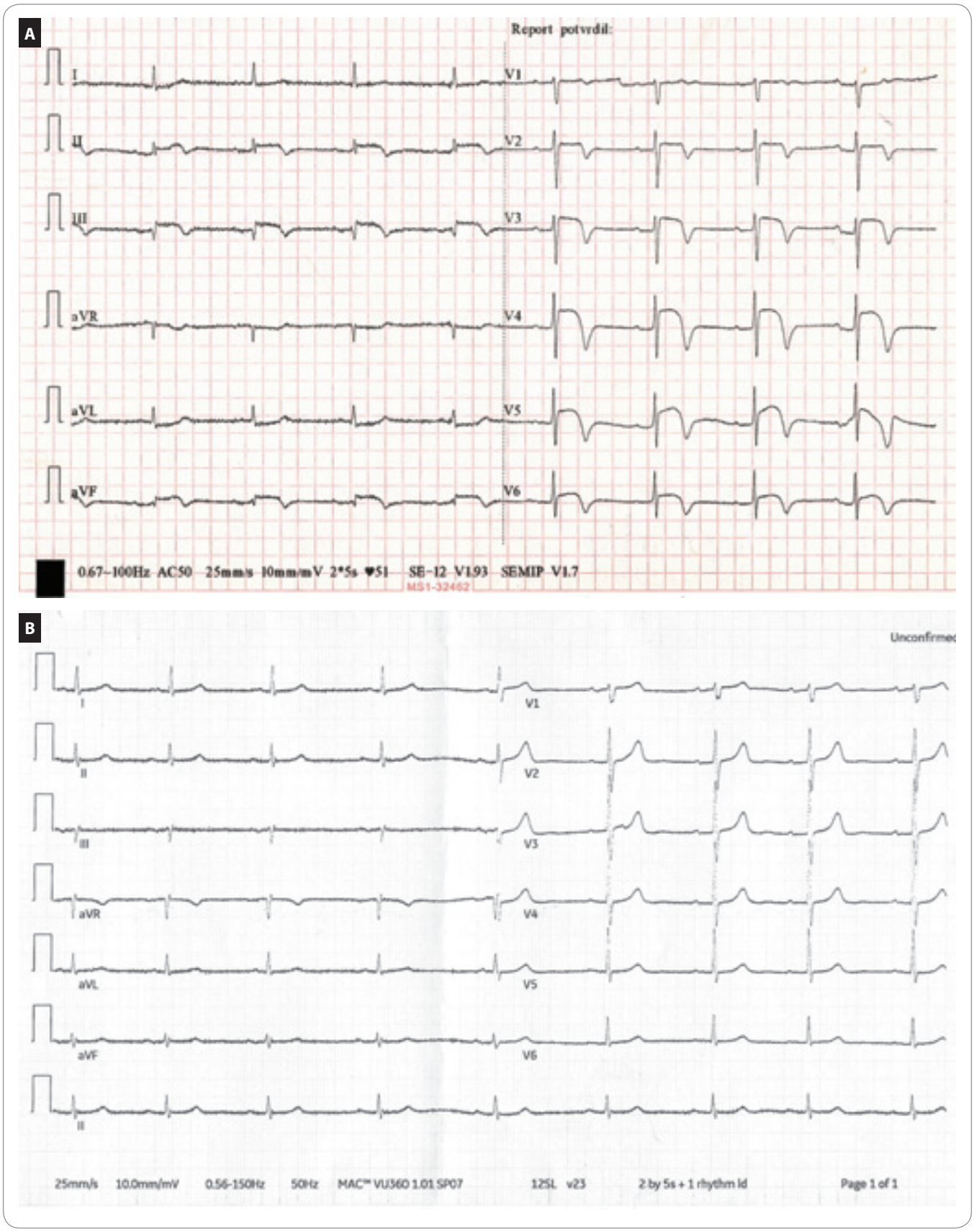


Fig. 1. Electrocardiograms of the patient. (A) ECG of the patient on presentation with dyspnoea (as described in the text), showing ST--elevation, compatible with ST-elevation myocardial infarction; (B) ECG obtained 20 months earlier, showing only sinus bradycardia.

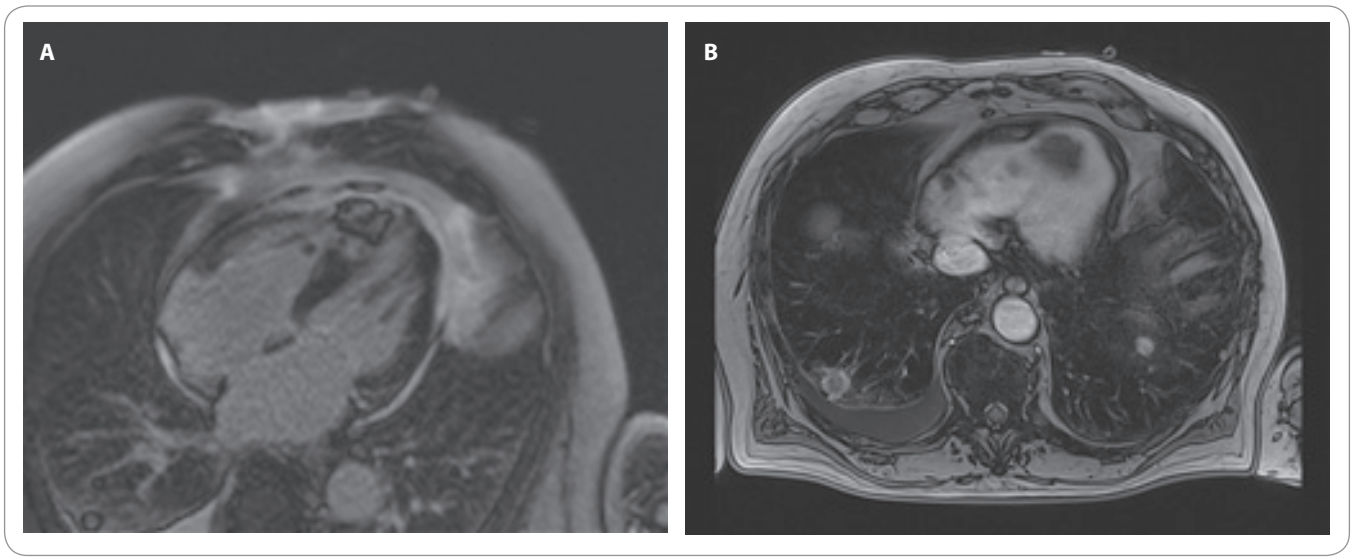


Fig. 2. Selected cardiac MRI images demonstrating the apically located metastasis. (A) Late gadolinium enhancement (LGE) scan showing involvement of the apex; (B) T1-weighted, axial (transverse) 3D GRE Dixon image (also showing lung metastases).

1986.7 ng/L (normal: 35.0–450.0 ng/L). These findings did not support the diagnosis of an acute coronary syndrome.

Transthoracic echocardiography subsequently identified a heterogeneous mass infiltrating the interventricular septum and free wall of the right ventricle, with signs of neovascularization on myocardial contrast echocardiography, raising suspicion for cardiac metastasis. This was confirmed by cardiac MRI, which demonstrated a centrally necrotic myocardial metastasis measuring 40 × 50 mm, protruding into the apex of the right ventricle, infiltrating the interventricular septum, and involving the papillary muscles of the right ventricle (Fig. 2).

Given the advanced disease stage, rapid progression, and limited therapeutic options, a multidisciplinary team decision was made to discontinue active oncologic therapy. The patient was transitioned to symptomatic management, and care was transferred to a specialist palliative care team.

Discussion

Cardiac metastases are generally considered a rare complication of malignancy, yet they are significantly more common than primary cardiac tumours. Postmortem studies have shown that primary cardiac neoplasms occur with a low incidence of 0.001–0.28%, whereas cardiac metastases are more frequently identified, with reported incidences ranging from 2.3% to 18.3% depending on tumour type and study population [4–6]. Certain malignancies, such as lung cancer, melanoma, and breast cancer, exhibit a higher propensity for cardiac involvement.

Among the cardiac structures, the pericardium is most frequently affected by metastases, while the endocardium is least commonly involved. Endocardial metastases tend to localize in the right ventricle and are associated with malignancies that demonstrate intravascular growth patterns, such as renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma [4–9].

A comprehensive study by Bussani et al. in 2007 analyzed 7,289 autopsies of patients with malignant disease and found cardiac metastases in 662 cases (9.1%). Lung adenocarcinoma was the most common primary source (97 cases, 14.6% of all cardiac metastases). However, the highest proportional incidence of cardiac involvement was observed in mesothelioma (48.8% of cases), followed by melanoma (27.8%) and lung adenocarcinoma (21%). Of 307 patients with urothelial carcinoma, cardiac metastases were identified in 12 cases (3.9%), accounting for 1.8% of all metastases to the heart. However, the authors defined cardiac metastasis broadly, including not only involvement of the pericardium, myocardium, and endocardium, but also the great vessels, coronary arteries, and any intracavitary tumour thrombi [4].

While the exact mechanisms behind cardiac metastasis remain incompletely understood, lymphatic spread is believed to play a critical role. The heart's lymphatic system consists of subendocardial, myocardial, and subepicardial networks, with lymph flowing outward toward the mediastinal lymph nodes. Cardiac contractions may exert opposing effects: promoting lymphatic drainage (which may hinder tumour spread) but also facilitating tumour cell dissemination along the epicardium [9].

The clinical manifestations of cardiac metastases are variable and range from asymptomatic incidental findings to life-threatening complications such as acute heart failure or cardiac tamponade. Pericardial involvement may cause pericardial effusion, while myocardial infiltration often results in arrhythmias, most frequently atrial fibrillation or flutter. Less commonly, bradyarrhythmia such as AV block or malignant ventricular arrhythmias may occur. In rare cases, acute myocardial infarction may result from tumour-related coronary artery compression or thrombosis. Metastases involving the ventricles may predispose to embolization, adding to the risk of systemic complications [4–9].

In our patient, electrocardiographic findings mimicked an acute myocardial infarction, with ST-segment elevation. However, this was excluded by normal cardiac enzymes and negative coronary angiography. Similar cases of ST elevation in cardiac metastasis are rarely reported. Although the precise mechanism remains unclear, ST-segment changes may serve as an important diagnostic clue and highlight the need for further evaluation. Nevertheless, the presence of ST elevation should not lead clinicians to prematurely dismiss the possibility of acute coronary syndrome, which remains a common and life-threatening condition.

Cardiac metastasis from urothelial carcinoma typically indicates aggressive disease with very poor prognosis. A series by Hattori et al. described seven cases of cardiac metastases from renal pelvis carcinoma, with uniformly poor survival [10]. These findings underscore the devastating impact of cardiac involvement.

Conclusion

Although rare, cardiac metastases in urothelial carcinoma represent a critical clinical entity associated with rapid deterioration. ECG abnormalities and clinical symptoms may aid in early recognition. Although standardized guidelines are lacking, early symptomatic treatment remains the mainstay of care and may contribute to improved quality of life, even in the absence of disease-modifying therapies.

References

1. SVOD. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. [online]. Dostupné z: https://www.svod.cz.
2. Giudici N, Bonne F, Blarer J et al. Characteristics of upper urinary tract urothelial carcinoma in the context of bladder cancer: a narrative review. Transl Androl Urol 2021; 10(10): 4036–4050. doi: 10.21037/tau-20-1472.
3. Chen WK, Wu ZG, Xiao YB et al. Prognostic value of site-specific metastases and therapeutic roles of surgery and chemotherapy for patients with metastatic renal pelvis cancer: a SEER based study. Technol Cancer Res Treat 2021; 20: 15330338211004914. doi: 10.1177/15330338211004914.
4. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A et al. Cardiac metastases. J Clin Pathol 2007; 60(1): 27–34. doi: 10.1136/jcp.2005.035105.
5. Hanfling SM. Metastatic cancer to the heart. Review of the literature and report of 127 cases. Circulation 1960; 22: 474–483. doi: 10.1161/01.cir.22.3.474.
6. Butany J, Leong SW, Carmichael K et al. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. Can J Cardiol 2005; 21(8): 675–680.
7. Amano J, Nakayama J, Yoshimura Y et al. Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2013; 61(8): 435–447. doi: 10.1007/s11748-013-0214-8.
8. Reynen K, Köckeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. Ann Oncol 2004; 15(3): 375–381. doi: 10.1093/annonc/mdh086.
9. Brakenhielm E, González A, Díez J. Role of cardiac lymphatics in myocardial edema and fibrosis: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol 2020; 76(6): 735–744. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.076.
10. Hattori S, Miyajima A, Maeda T et al. Metastatic urothelial carcinoma to pericardia manifested by dyspnea from cardiac tamponade during systemic chemotherapy: case report and literature review. Can Urol Assoc J 2012; 6(5): E184–E188. doi: 10.5489/cuaj.11130.

MET exon 14 skipping gene-positive lung adenocarcinoma associated with atypical adenomatous hyperplasia in lungs and metachronous lung adenocarcinoma

Adenokarcinom plic se skipping mutací MET exonu 14 spojený s atypickou adenomatózní hyperplazií v plicích a metachronním adenokarcinomem plic

Sunabe H.[1], Maezawa Y.[2], Shiozawa T.[3], Ohara G.[2], Takayashiki N.[4], Satoh H.[2]

[1] Division of Respiratory Medicine, Tsukuba Memorial Hospital, Japan
[2] Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japan
[3] Faculty of Respiratory Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan
[4] Division of Pathology, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japan

Summary

Background: Recently, there has been interest in the CT imaging characteristics of lung cancer positive for mesenchymal-epithelial transition (MET) exon14 skipping mutation. Herein, we present a patient with MET exon 14 skipping gene-positive lung adenocarcinoma associated with multiple ground-glass opacities (GGOs) in both lungs and metachronous contralateral lung adenocarcinoma. ***Case:*** A 67-year-old man was referred to our hospital due to abnormal finding on chest radiograph. A chest CT on admission revealed a mass in the right lung. A chest CT scan showed a mass in the middle lobe of the right lung, and numerous GGO nodules of various sizes in both lungs. The mass was resected and it was diagnosed as a MET exon 14 skipping gene-positive invasive adenocarcinoma. A GGO nodule resected at the same time was pathologically diagnosed as atypical adenomatous hyperplasia (AAH). A GGO nodule in the left lung that was present at the initial consultation grew in size on a CT scan performed 1 year and 4 months after the right lung resection, and was therefore resected. The nodule was pathologically diagnosed as a MET exon 14 skipping gene-negative invasive adenocarcinoma. Genetic testing for an AAH adjacent to the second adenocarcinoma was negative for the MET exon 14 skipping gene. ***Conclusion:*** The clinical course of this patient was interesting clinical information in terms of providing insight into the morphology, imaging findings, and origin of MET exon 14 skipping gene-positive adenocarcinoma.

Key words

MET exon 14 skipping gene – lung adenocarcinoma – atypical adenomatous hyperplasia – double cancers

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.

Hiroaki Satoh, MD, PhD
Division of Respiratory Medicine
Mito Medical Center
University of Tsukuba
3-2-7 Miya-machi, Mito
Ibaraki, 3100015
Japan
e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

Submitted/Obdrženo: 5. 9. 2025
Accepted/Přijato: 19. 10. 2025

doi: 10.48095/ccko2025484

Souhrn

Východiska: V poslední době jsou předmětem zájmu charakteristiky CT zobrazení karcinomu plic se skipping mutací exonu 14 genu pro mezenchymální epiteliální tranzici (MET). V tomto článku představujeme pacienta s adenokarcinomem plic se skipping mutací MET exonu 14 spojeným s vícečetnými opacitami mléčného skla (ground-glass opacities – GGOs) v obou plicích a metachronním kontralaterálním adenokarcinomem plic. ***Případ:*** Muž ve věku 67 let byl do naší nemocnice odeslán kvůli abnormálním nálezům na rentgenovém snímku hrudníku. Vstupní CT hrudníku odhalilo masu v pravé plíci. CT hrudníku ukázalo masu ve středním laloku pravé plíce a v obou plicích četné GGO noduly různé velikosti. Masa byla resekována a byla diagnostikována jako invazivní adenokarcinom se skipping mutací MET exonu 14 . Současně resekovaný GGO nodulus byl patologickým vyšetřením diagnostikován jako atypická adenomatózní hyperplazie (AAH). GGO nodulus v levé plíci, jehož výskyt byl zaznamenán při prvním vyšetření, byl na CT provedeném 1 rok a 4 měsíce po resekci pravé plíce zvětšený, a proto byl resekován. Nodulus byl patologickým vyšetřením diagnostikován jako invazivní adenokarcinom bez výskytu skipping mutace MET exonu 14. Výsledek genetického testování AAH sousedící s druhým adenokarcinomem na skipping mutaci MET exonu 14 byl negativní. ***Závěr:*** Klinický průběh onemocnění tohoto pacienta představoval zajímavou klinickou informaci z hlediska vhledu do morfologie, nálezů ze zobrazovacích technik a původu adenokarcinomu s výskytom skipping mutace MET exonu 14

Klíčová slova

gen se skipping mutací MET exonu 14 – adenokarcinom plic – atypická adenomatózní hyperplazie – duplicitní nádory

Introduction

The mesenchymal-epithelial transition (MET) gene is an oncogene discovered in the 1980s [1,2]. MET gene is a proto-oncogene located at 7q21-q31 that encodes a receptor tyrosine kinase that acts on hepatocyte growth factor as a ligand [1,2]. This gene is involved in tumor proliferation, anti-apoptosis, and metastasis [1,2]. In 2006, it was discovered that mutations in the intron region of the MET gene prevent translation of exon 14, and this was reported as MET exon 14 skipping mutation [3]. This mutation is a driver gene abnormality in cancer and has recently attracted attention with the development of MET inhibitors [4,5]. MET exon 14 skipping mutations are found in 1.8–4.0% of lung adenocarcinoma [6–8]. This mutation is common in the elderly, regardless of gender or smoking status [8]. Recently, there has been interest in the CT imaging characteristics of lung cancer positive for MET exon14 skipping mutation [9–12]. Although ground-glass opacities (GGOs) have been reported to be rare [9], cases of lung cancer positive for this driver gene with GGO have been reported [10–12].

We show herein a case with MET exon 14 skipping gene-positive lung adenocarcinoma associated with multiple GGOs in both lungs and metachronous contralateral lung adenocarcinoma. We do believe it might provide somewhat suggestions into the treatment of patients who might have a similar course in the future.

Case report

A 67-year-old man was referred to our hospital due to abnormal finding on chest radiograph detected in mass-screening. He had no medical history. He was a former smoker with a smoking index of 25 pack-years. There was no history of occupational exposure to asbestos or dust. Physical examination on admission was unremarkable. There were no abnormalities in blood and respiratory function tests. A chest radiograph on admission revealed a mass in the right middle lung. A chest CT scan showed 35 × 24 mm mass in the middle lobe of the right lung (Fig. 1), and numerous GGO nodules of various sizes in both lungs (Fig. 2). The mass in the middle lobe was evaluated to be lung can-

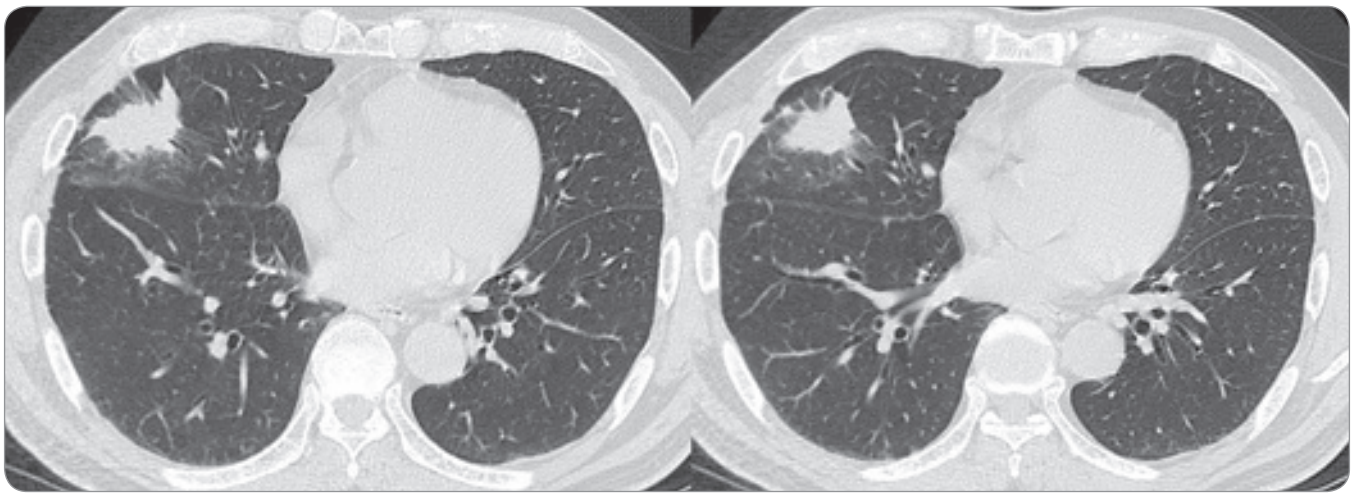


Fig. 1. A chest CT on admission revealed a 35 × 24 mm mass in the middle lobe of the right lung.

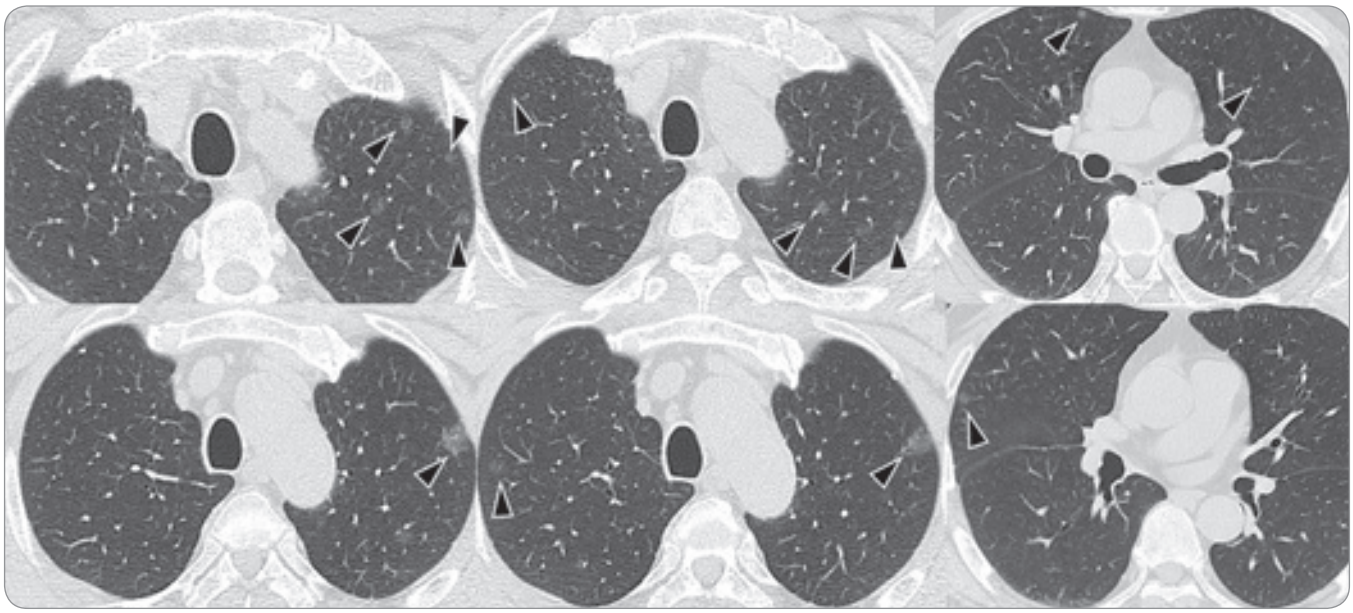


Fig. 2. A chest CT scan showed numerous ground-glass opacity (GGO) nodules of various sizes in both lungs (arrows).

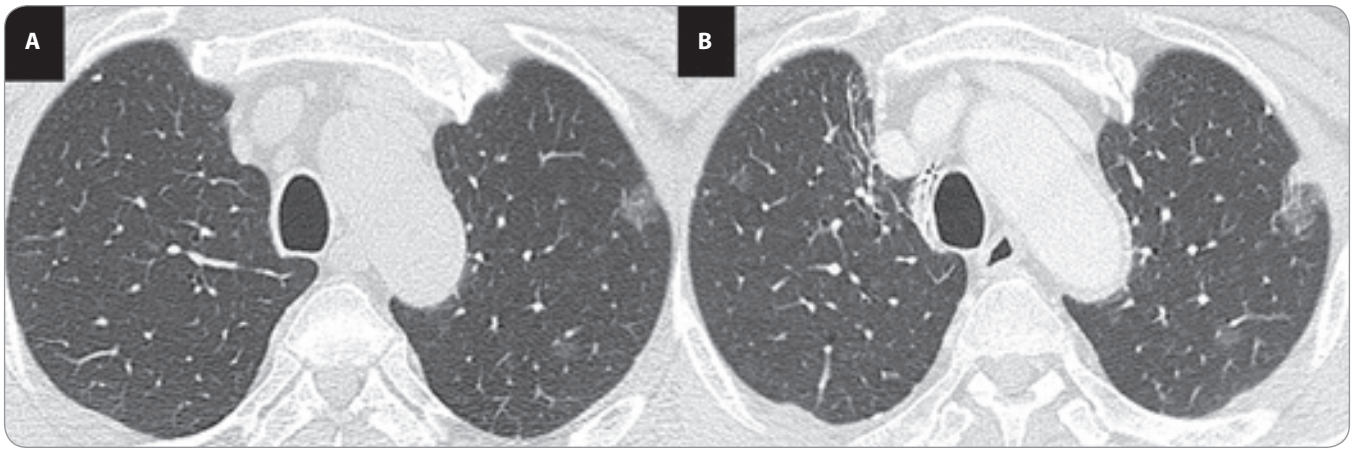


Fig. 3. A ground-glass opacity (GGO) nodule in the left upper lobe that was present at the initial consultation (A) had grown in size on a CT scan performed 1 year and 4 months after the right lung resection (B).

cer, and the multiple GGO nodules were also deemed to require pathological evaluation, so the middle lobe was resected and the GGO nodule located in the right upper lobe was resected by video-assisted thoracic surgery.

The resected mass was an invasive adenocarcinoma (lepidic 80%, papillary 10%, solid 10%) with an overall size of 52 × 20 × 37 mm, including an invasive size of 20 × 10 × 15 mm. There was no spread to the lymph nodes, and the tumor was diagnosed as an invasive adenocarcinoma (lepidic 80%, papillary 10%, solid 10%) pT4N0M0 stage IIIA. Regarding driver genes, the MET exon 14 skipping gene using Oncomine DxTT (Life Technologies Japan Ltd., Tokyo, Japan) was positive. On the other hand, the GGO nodule located in the upper lobe was pathologically diagnosed as atypical adenomatous hyperplasia (AAH). There were multiple small GGO nodules in the resected upper lobe that were not evident on CT, and these were also evaluated to be adenomatous hyperplasia. Driver genes were negative for all of these AAHs. As the patient did not wish to receive adjuvant chemotherapy, it was not administered, and imaging follow-up was performed. Although there were no symptoms, chest CT scans were performed approximately every three months. A GGO nodule in the left upper lobe that was present at the initial consultation had grown in size on a CT scan performed 1 year and 4 months after the right lung resection (Fig. 3), and was therefore resected. The nodule was pathologically diagnosed as invasive adenocarcinoma (70% lepidic, 20% papillary, 10% solid, 20 × 10 × 15mm). Genetic testing of this nodule was negative for the MET exon 14 skipping gene. The GGOs surrounding this tumor were diagnosed as AAH. Genetic testing for this AAH was negative for the MET exon 14 skipping gene. Two years and ten months have passed since the resection of the second

cancer that developed in the left lung, and there has been no recurrence or new cancer development. The patient is doing well.

Discussion

Two studies investigating the characteristics of MET exon 14 skipping-positive NSCLCs have pointed out that they occurred in the upper or middle lobes [9,13]. In one of the two reports, Watari et al., a study of 15 patients, CT features of MET exon 14 skipping-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) were the presence of internal low-density areas and invasion into surrounding tissues. However, they reported that GGO was rare, occurring in only 1 of 15 patients (6.7%) [9]. Regarding GGOs in MET exon 14 skipping-positive NSCLC, as far as we could search, there were the following few case reports [10–12]. The patient presented by Washioka et al. had MET exon 14 skipping-positive NSCLC with a mass accompanied by extensive GGO, and cancer cells were pathologically confirmed in the GGO area [10]. Ikeo et al. reported transient GGO in a patient with MET exon 14 skipping-positive NSCLC [11]. Wang et al. reported two MET exon 14 skipping-positive NSCLCs in a single lobe. One of these NSCLCs was a part-solid nodule with GGO [12]. Careful examination of the CT images presented for this patient revealed that both nodules were part of the GGO. More interestingly, their detailed analysis of the MET exon 14 skipping gene in these two nodules revealed that they were not the same genetic abnormality.

Two notable points in clinical course of our patient were as follows. First, areas of GGO were found around the primary cancer that developed in this patient's right lung.

This was completely different histologically and genetically from the surrounding GGO that was diagnosed as AAH. In other words, lung adenocarcinoma, which is the primary cancer positive for the MET exon 14 skipping gene, did not arise from AAH as the origin. Second, the second cancer in the left lung showed similar morphological and immunohistochemical features to the first cancer, but was negative for the MET exon 14 skipping gene. Based on these results, genetic testing confirmed that the second cancer that developed metachronous in the left lung was not a pulmonary metastasis from the first cancer. The AHHs in the left lung were also negative for the MET exon 14 skipping gene. These results suggest that AAH was not involved in the development of primary or secondary cancers.

Double lung cancers, whether synchronous or metachronous, might be misdiagnosed as metastases. Distinguishing between metastases and double cancers is essential for accurate staging and prognosis. Biopsies of each lesion should be performed, if possible, and appropriate staging and treatment should be performed accordingly. Integrating molecular analysis in addition to standard clinical, imaging, and pathological criteria in a multidisciplinary approach allows for more accurate diagnosis and personalized treatment plans for selected patients. Considering economic efficiency, it might not be appropriate to implement this approach in all lung cancer patients. However, in complicated and rare cases such as this patient, we had better to perform these integrated approaches. We reported this case as we do believe it might provide somewhat suggestion into the management of future patients who might have a similar course.

Conclusion

We presented clinical course in a patient with MET exon 14 skipping gene-positive lung adenocarcinoma associated with multiple AAH in both lungs and metachronous contralateral lung adenocarcinoma. The clinical course provided interesting information in terms of providing insight into the morphology, imaging findings, and origin of MET exon 14 skipping gene-positive adenocarcinoma.

Acknowledgement

The authors gratefully acknowledge the valuable expert advice of Drs. M Inagaki and Y Ishikawa.

Statement of ethics

This study was approved by the institutional ethics committee of our institute (NO-1639). Written comprehensive informed consent at the time of admission for obtaining pathological specimens was obtained from the patient.

Funding statements

No funding was received.

Authors' contributions

Hiroya Sunabe, Yosuke Maezawa and Hiroaki Satoh designed the study. Hiroya Sunabe, Yosuke Maezawa, Toshihiro Shiozawa, Gen Ohara and Hiroaki Satoh collected the data. Norio Takayashiki was responsible for the pathological diagnosis. Hiroya Sunabe, Yosuke Maezawa and Hiroaki Satoh prepared the manuscript. Toshihiro Shiozawa and Hiroaki Satoh supervised this manuscript. All the authors approved the final version for submission.

References

1. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. Biochem Biophys Res Commun 1984; 122(3): 1450–1459. doi: 10.1016/0006-291x(84)91253-1.
2. Matsumoto K, Umitsu M, De Silva DM et al. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery. Cancer Sci 2017; 108(3): 296–307. doi: 10.1111/cas.13156.
3. Kong-Beltran M, Seshagiri S, Zha J et al. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. Cancer Res 2006; 66(1): 283–289. doi: 10.1158/0008-5472.
4. Furqan M, Karanth S, Goyal RK et al. Effectiveness of standard treatments in non-small-cell lung cancer with METexon14 skipping mutation: a real-world study. Future Oncol 2024; 20(22): 1553–1563. doi: 10.2217/fon-2023-1064.
5. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015; 5(8): 850–859. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0285.
6. Li S, Choi YL, Gong Z et al. Comprehensive characterization of oncogenic drivers in asian lung adenocarcinoma. Thorac Oncol 2016; 11(12): 2129–2140. doi: 10.1016/j.jtho.2016.08.142.
7. Mazieres J, Vioix H, Pfeiffer BM et al. MET Exon 14 skipping in NSCLC: a systematic literature review of epidemiology, clinical characteristics, and outcomes. Clin Lung Cancer 2023; 24(6): 483–497. doi: 10.1016/j.cllc.2023.06.008.
8. Adib E, Nassar AH, Abou Alaiwi S et al. Variation in targetable gnomic alterations in non-small cell lung cancer by genetic ancestry, sex, smoking history, and histology. Genome Med 2022; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13073-022-01041-x.
9. Watari N, Yamaguchi K, Terada H et al. Characteristic computed tomography features in mesenchymal-epithelial transition exon14 skipping-positive non-small cell lung cancer. BMC Pulm Med 2022; 22(1): 260. doi: 10.1186/s12890-022-02037-4.
10. Washioka A, Akamatsu H, Sugimoto T et al. Invasive mucinous adenocarcinoma harbored MET exon 14 skipping mutation: case report. Transl Lung Cancer Res 2024; 13(11): 3252–3255. doi: 10.21037/tlcr-24-449.
11. Ikeo S, Yasuda N, Sakai Y et al. Transient asymptomatic pulmonary opacities in a patient with MET exon 14 skipping non-small cell lung cancer: a case report. Thorac Cancer 2023; 14(10): 958–960. doi: 10.1111/1759-7714.14831.
12. Wang SXY, Lei L, Guo HH et al. Synchronous primary lung adenocarcinomas harboring distinct MET Exon 14 splice site mutations. Lung Cancer 2018; 122: 187–191. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.019.
13. Digumarthy SR, Mendoza DP, Zhang EW et al. Clinicopathologic and imaging features of non-small-cell lung cancer with MET Exon 14 skipping mutations. Cancers (Basel) 2019; 11(12): 2033. doi: 10.3390/cancers11122033.

TERAPIE

AKTUÁLNÍ ODBORNÉ I PROFESNÍ INFORMACE PRO LÉKAŘE

PODROBNÉ ON-LINE ZPRAVODAJSTVÍ Z DOMÁCÍCH
I ZAHRANIČNÍCH MEDICÍNSKÝCH KONGRESŮ

WWW.TERAPIE.DIGITAL

REDAKČNÍ ZPRACOVÁNÍ ROZHOVORŮ A ZPRÁV V MÍSTĚ KONÁNÍ KONGRESU

VIDEOZÁZNAMY Z PŘEDNÁŠEK A WORKSHOPŮ

PUBLIKOVÁNÍ SOUHRNNÝCH ZPRÁV V ODBORNÝCH ČASOPISECH

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

PET/CT imaging of esophageal cancer targeting tumor cell specific αvβ6-integrin expression

Bendová KD, … Petřík M, Notni J.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2025. [In press]. doi: 10.1007/s00259-025-07408-7.

Cílem této studie bylo posoudit potenciál integrinu αvβ6 jako teranostického cíle u spinocelulárního karcinomu jícnu (esophageal squamous cell carcinoma – ESCC) pomocí radioaktivně značeného ligandu tohoto integrinu. Exprese integrinu αvβ6 byla imunohistochemicky analyzována v 306 vzorcích ESCC získaných od 100 pacientů. Experimentální látka D0103 cílící na integrin αvβ6 byla radioaktivně označena pozitronovým zářičem – galliem-68. Preklinická charakterizace přípravku [68Ga]-D0103 byla provedena u imunodeficientních (SCID) myší s podkožními xenotransplantáty H2009 (αvβ6-pozitivní) nebo MDA-MB-231 (αvβ6-negativní) nádorových buněčných liniích pomocí *ex vivo* biodistribuční studie v časech 10, 30, 90 a 180 minut po aplikaci a PET/CT zobrazování v časech 30, 90 a 180 minut po aplikaci, se současným podáním gelofusinu nebo bez něj. Klinické hodnocení přípravku [68Ga]-D0103 bylo provedeno u pacientky s diabetem 2. typu (žena, 68 let, 115 kg) s ESCC stupně 2 pomocí PET/CT zobrazování v časech 15, 45, 90 a 104 minut po aplikaci.

V případě imunohistochemicky testovaných vzorků ESCC bylo 99 % z nich shledáno jako β6-integrin pozitivních, z nichž 48 % vykazovalo silnou, 31 % střední a 20 % nízkou expresi β6-integrinu, bez korelace se stupněm nádoru. U myších xenograftů s αvβ6-pozitivní linií H2009 prokázala jak ex vivo biodistribuční studie tak PET/CT zobrazování výraznou a dlouhodobou akumulaci přípravku [68Ga]-D0103 v nádoru v porovnání s necílovými tkáněmi již od 30. minuty po aplikaci. Současné podání gelofusinu významně snížilo renální retenci bez ovlivnění míry vychytávání přípravku v nádoru. Naproti tomu αvβ6-negativní tumory (MDA-MB-231) experimentální radiofarmakum neakumulovaly, což potvrdilo vysokou specificitu testovaného přípravku pro integrin αvβ6. Klinické PET/CT vyšetření s přípravkem [68Ga]-D0103 u pacientky s ESCC ukázalo v průběhu času zvyšující se akumulaci radiofarmaka v primárním nádoru i v metastáze odhalené v lymfatické uzlině a postupně klesající radioaktivitu v krevním řečišti.

Vysoká frekvence a hustota membránové exprese integrinu αvβ6 na nádorových buňkách podtrhuje jeho potenciál jako teranostického cíle u ESCC. Výsledky této studie naznačují, že PET/CT zobrazování cílené na integrin αvβ6 by mohlo nalézt uplatnění při určení rozsahu a monitorování léčby ESCC. Prodloužená retence přípravku [68Ga]-D0103 v nádoru navíc naznačuje vysoký terapeutický potenciál radiofarmak cílených na integrin αvβ6, pokud budou značena vhodnými terapeutickými radionuklidy, jako jsou například lutecium-177, terbium-161 nebo aktinium-225.

Circulating tumour DNA as a predictor of survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a daily practice

Vodicka P, … Klener P, Trneny M, Havranek O.
Br J Haematol 2025; 207(5): 2135–2139. doi: 10.1111/bjh.70128.

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) představuje perspektivní biomarker pro stratifikaci rizika a hodnocení léčebné odpovědi u pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), avšak data z dosavadních studií z reálné klinické praxe byla limitovaná.

Autoři pomocí cílené sekvenace zahrnující panel 521 genů v souladu s dříve publikovanými výsledky potvrdili, že vyšší výchozí hladina ctDNA v době diagnózy koreluje s klinickými charakteristikami DLBCL, které odrážejí vysokou nádorovou nálož, včetně hodnoty mezinárodního prognostického indexu (IPI). Vyšší výchozí koncentrace ctDNA byla současně spojena s horšími výsledky přežití.

Analýza dále prokázala, že výchozí koncentrace ctDNA představuje nezávislý prognostický faktor pro délku přežití bez progrese onemocnění (PFS), a to i po zohlednění skóre IPI. Pro rozdělení nemocných do skupin s nízkým a vysokým rizikem autoři použili prahovou hodnotu výchozí plazmatické koncentrace ctDNA 5000 hGE/ml, odpovídající přibližně 3,7 log hGE/ml.
Pacienti, u nichž došlo při interim restagingu nebo po ukončení první linie léčby k poklesu hladiny ctDNA o více než 3 log hGE/ml, měli sice vyšší pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi, avšak jejich přežití se významně nelišilo od nemocných, kteří podobného snížení nedosáhli. Naopak negativita minimální reziduální nemoci (MRD) dosažená v kterémkoli časovém bodě – ať již při interim restagingu, nebo po ukončení léčby – byla spojena s významně lepším přežitím, což naznačuje, že negativita MRD představuje přesnější a spolehlivější prognostický ukazatel než samotná dynamika ctDNA.

Multivariační analýza dále potvrdila, že negativita MRD v kterémkoli časovém bodě může představovat nezávislý prognostický faktor, což má klinický význam zejména v případech, kdy není k dispozici vzorek po ukončení léčby.
Pacienti, kteří byli při interim restagingu současně MRD-pozitivní a PET/CT-pozitivní, vykazovali významně kratší PFS i celkové přežití (OS). Přestože prognostická hodnota samotného interim PET/CT zatím není jednoznačně určena, výsledky publikované analýzy naznačují, že kombinace interim PET/CT a hodnocení MRD spolehlivě identifikuje skupinu vysoce rizikových pacientů, kteří by mohli profitovat z intenzifikace léčby.

Molecular landscape of pediatric low-grade gliomas: insights from RNA-NGS and bioinformatic analysis

Brož P, Strnadová M, Olejníková D et al.
Genes Chromosomes Cancer 2025; 64(10): e70085. doi: 10.1002/gcc.70085.

Pediatrické gliomy nízkého stupně malignity (pediatric low-grade gliomas – pLGG) představují nejčastější skupinu nádorů mozku u dětí. Naprostá většina z nich je na molekulární úrovni charakterizována genetickými alteracemi v signální dráze RAS–RAF–MAPK, přičemž významná část pLGG je charakterizována přítomností fúzních genů. V institucionální molekulárně-genetické analýze autoři v souboru pacientů s pLGG s využitím kombinace metod reverzně transkriptázové polymerázové řetězové reakce (RT-PCR), Sangerova sekvenování a sekvenování RNA nové generace (RNA-NGS) identifikovali přítomnost molekulárních změn u 318 z 342 případů pLGG (92,9 %).

Pro detekci fúzních genů byly použity tři bioinformatické nástroje – Archer Analysis, Arriba a STAR-Fusion. Porovnání těchto tří nástrojů prokázalo významné rozdíly v senzitivitě: Arriba detekovala přestavbu u 97,8 %, Archer u 88,6 %, zatímco STAR-Fusion pouze u 67 % fúzně-pozitivních případů. Identifikace fúzních genů má zásadní význam pro přesnou diagnostiku, prognostické hodnocení i pro volbu cílené terapie u pediatrických pacientů s gliomy nízkého stupně malignity. Uvedené výsledky poukazují na rozdíly mezi jednotlivými bioinformatickými nástroji při jejich detekci a zdůrazňují význam správné volby metody molekulární diagnostiky.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 18. 11. 2025 ve FN Motol naleznete na **www.linkos.cz.**

on♥cos
cosmetica specialistica

DERMOKOSMETICKÁ ŘADA

VYVINUTÁ A DOPORUČENÁ ONKOLOGY KE ZMÍRNĚNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ NA KŮŽI A SLIZNICI ZPŮSOBENÝCH ONKOLOGICKOU LÉČBOU. PODPOŘENA KLINICKÝMI STUDIEMI.

POZNEJTE CELOU ŘADU ONCOS NA WWW.ONKOKOSMETIKA.CZ

Care Comm s.r.o.

KOMUNIKACE ZDRAVOTNICKÝCH TÉMAT JE NAŠE SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST

publikační činnost: odborné knihy a časopisy pro lékaře a specialisty

webové portály se zdravotnickou tematikou

kompletní servis při natáčení videorozhovorů a on-line kongresového zpravodajství

originální kongresové zpravodajství

pořádání tiskových konferencí nebo kulatých stolů

POMŮŽEME VÁM S VYDÁNÍM ODBORNÝCH KNIH A PUBLIKACÍ.

Do všeho, co děláme, dáváme své srdce.

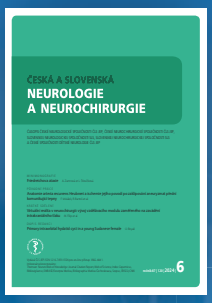
Care Comm
we care...

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

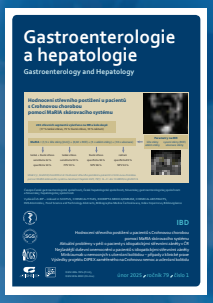
Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:

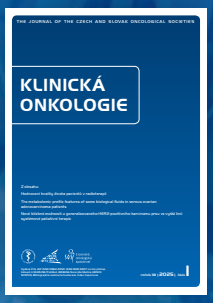
Florence
450 Kč Kč/rok (6 čísel)



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



Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



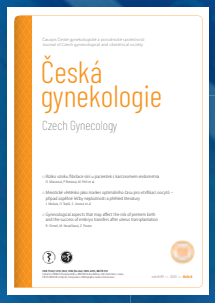
Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)

Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)

Transfuze Hematol Dnes
550 Kč/rok (4 čísla)

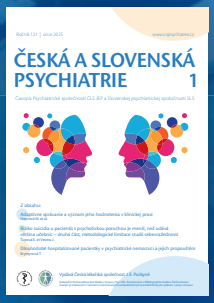
Otorinolaryngol Foniatr
825 Kč/rok (4 čísla)

Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)

Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



Čes a slov Psychiat
(6 čísel)

Ces Urol
(4 čísla)

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

Care Comm
we care...

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.

výkonný redaktor
prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, 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, PhD., Bratislava
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, PhD., Bratislava
doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD., 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 Mladosievičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Luboš 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, PhD., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skřičková, 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, PhD., 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 6× ročně. Předplatné na rok 2025 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: predplatne@carecomm.cz.
Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: jan.laitl@carecomm.cz, tel. +420 725 778 001.
Rukopisy vkládejte do redakčního systému: https://redakce.carecomm.cz/ko; případné dotazy směřujte na e-mail petra.polsen@carecomm.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.
Pokyny pro autory naleznete na **www.linkos.cz** v sekci časopisu.
Toto číslo vychází 15. 12. 2025

AstraZeneca

Váš partner v personalizované léčbě onkologických pacientů

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice
telefon: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

CZ-6990 | Datum výroby: 01/2025

MAGNOSOLV®
Mg2+

absorpce 30-70%
bez cukru
rozpustný
bez laktózy
Mg

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 uhličitanu 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. Doporučovaná 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 rozpuštěný 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 rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, a to 1x denně. Děti ve věku od 6 do 9 let užívají 100 ml roztoku vzniklého po rozpuštění 1 sáčku ve 200 ml vody, toto množství může být rozdělené 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. Výše popsané množství roztoku, které vznikne rozpuštěním 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, hypermagnezemie. **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 solí, 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 současné 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:** Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** 39/895/92-C. **Datum revize textu:** 16.10.2025.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis a léčivý přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léčivého přípravku si přečtete úplnou verzi SPC. Distributor v ČR: MagnaPharm CZ, s.r.o., Karla Engliše 6/3201, 150 00 Praha 5, Česká republika. MAG_25_14_CZ. Datum přípravy: 25.11.2025.