

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Kožní nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/ nebo volnými lehkými řetězci (monoklonální gamapatie kožního významu)

Výsledky léčby Hodgkinova lymfomu v České republice

Logopedická intervence u pacientky s mnohočetným myelomem a dysfagií – případová studie z klinické praxe



VÍCE ZÍTKŮ pro pacienty s renálním karcinemem¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok, KEYTRUDA® 395 mg injekční roztok, KEYTRUDA® 790 mg injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentráty obsahuje 100 mg pembrolizumabu. Pomocné látky: Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidin-hydrochloridu, voda pro injekci. Injekční lahvička se 2,4 ml injekčního roztoku obsahuje 395 mg pembrolizumabu. Injekční lahvička se 4,8 ml injekčního roztoku obsahuje 790 mg pembrolizumabu. Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 165 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Rekombinantní berahyaluronidáza alfa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, sacharóza, polysorbát 80 (E 433), 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 platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemtrexedem 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 PDL1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 9. v kombinaci s chemoterapií pemtrexedem 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 urotelálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 12. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího urotelálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PDL1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 13. v kombinaci s enfortumabem vedotinem v první linii u neresekovatelného nebo metastazujícího urotelálního karcinomu u dospělých; ***14. v monoterapii k neoadjuvantní léčbě resekovatelného lokálně pokročilého skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) s následnou adjuvantní léčbou v kombinaci s radioterapií a se současným podáváním cisplatinu nebo bez ní a poté v monoterapii u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 1 , 15. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluoruradem (5FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 1 ; 16. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s TPS $\geq 50\%$ 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 recurence po nefrektomii nebo po nefektomii 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 fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; Nádory krmé 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 platinu a fluoropyrimidinu 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 triple negativního 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 PDL1 s CPS ≥ 1 ; 28. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-positivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 s CPS ≥ 1 ; 29. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageálního jícnu u dospělých, jejichž nádory exprimují PDL1 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 ve formě koncentráty pro infuzní roztok je u dospělých 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA ve formě koncentráty pro infuzní roztok 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 intravenózně infuzí po dobu 30 minut. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku u dospělých je 395 mg každé 3 týdny podávaných jako subkutánní injekce po dobu 1 minuty nebo 790 mg každých 6 týdnů podávaných jako subkutánní injekce po dobu 2 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s enfortumabem vedotinem má být přípravek KEYTRUDA podáván po enfortumab vedotinu, pokud jsou podány ve stejný den. U lokálně pokročilého karcinomu děložního hrdla mají být pacienti léčeni přípravkem KEYTRUDA konkomitantně s chemoradioterapií a následně přípravkem KEYTRUDA v monoterapii. Pacienti je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresi nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné ztížení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresi nemoci se doporučuje léčit dále, dokud se progresi 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 souběžné použití léčiva. ***Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentráty pro infuzní roztok je určen výhradně k intravenóznímu podání.** Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentráty pro infuzní roztok není určen pro subkutánní podání. Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentráty pro infuzní roztok se musí podávat infuzí trávající 30 minut. Přípravek KEYTRUDA v intravenózní léčivé formě se nesmí podávat jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Přípravek KEYTRUDA ve formě koncentráty pro infuzní roztok nesmí být zaměřován za subkutánní podání přípravku nebo jím nahrazován, protože mají odlišná doporučená dávkování a způsoby podání. ***Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je určen výhradně k subkutánnímu podání.** Nepodávejte přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku intravenózně. Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku nesmí být zaměřován za intravenózní pembrolizumab nebo jím nahrazován, protože mají odlišná doporučená dávkování a způsoby podání. Přípravek KEYTRUDA ve formě injekčního roztoku je určen výhradně pro subkutánní injekci do stehna nebo břiška. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnočte stavu PDL1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PDL1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodu. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických účinků přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitě 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 může být trvale vyzáven při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakémkoli imunitně zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 4, kromě endokrinopatie, které jsou závažné hormonální substitucí. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. 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 jiné imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem, lenvatinibem či enfortumabem vedotinem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Koncentrát pro infuzní roztok:** 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 může být delší než 7 dní při 2 až 8 °C nebo než 12 hodin při pokojové teplotě, pokud řešení neproběhlo za kontroly a validovaných aseptických podmínek. **Injekční roztok:** Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě po přenesení z injekční lahvičky do injekční stříkačky. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 8 hodin při pokojové teplotě nebo 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontroly a validovaných aseptických podmínek. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok: Jedna nebo dvě injekční lahvičky. Jedna 10 ml lahvička se 4 ml koncentráty obsahuje 100 mg pembrolizumabu. KEYTRUDA 395 mg injekční roztok: 2,4 ml roztoku u injekční lahvičky obsahuje 395 mg pembrolizumabu. KEYTRUDA 790 mg injekční roztok: 4,8 ml roztoku u injekční lahvičky obsahuje 790 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 3013 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/15/1024/002; EU/1/15/1024/003; EU/1/15/1024/004; EU/1/15/1024/005. **Datum poslední revize textu:** 17. 11. 2025. RCN 000027689-CZ; 000027786-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Koncentrát pro infuzní roztok je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1, 2, 5, 6, 7, 10, 11, 15, 18, 19 – pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v I. linii, 22, 23, 25, 27, 28), více na www.sukl.cz. Injekční roztok není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

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

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

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

Reference: 1. SPC KEYTRUDA®, www.sukl.cz.



Copyright © 2026 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: dproc_czechslovak@msd.com, www.MSD.cz

CZ-RCC-00016 (16.0), leden 2026

Dimenze onkochirurgie II

Panta rei

Od zveřejnění statě "Dimenze onkochirurgie" uplynul tucet let [1]. V mezidobí dále sílí tendence ke kolektivizaci odpovědnosti, která je přidělována nějaké korporaci s následkem vzbuzení představy nejistoty individuálního úsudku a jeho zpochybňování až ke crimen laesoni maiestatis. Leč chirurg není cvičený foxteriér, byť se to o něm často tvrdí, a někdy to, bohužel, i platí. Chirurg je (má být) sebevědomý lékař, který je radikálním, ač pokorným, článkem rozhodovacího grémia. Je nezávislý a svobodný činit autentická rozhodnutí.

In medias res

Je potřeba vytrvale dbát na vyváženost dvou základních principů: všeobecně platných zásad vyjádřených ve směrnících a přesnosti individuálních zjištění u příslušné kauzy – zpravidla unikátního individua. Čím pečlivěji proniká *ošetřující lékař* (= *chirurg*) do hlubin poznání obou těchto nezaměnitelných entit, tím blíže zjišťuje, co pacient potřebuje a zejména, jak mu to poskytnout. O průniku těchto skutečností musí pestrou sešlost (ne)spolupracujících expertů přesvědčit. Aby to dokázal, musí mít příslušné informace a vládnout prostorem k jejich vyjádření.

Prvním deficitem v tomto směru bývá absence instance ošetřujícího lékaře vládnoucího substanciálními fakty, které dovede stručně a jasně předložit. Nestačí, aby více nebo méně zkušený "administrátor" nastudoval dokumentaci a kauzu nastínil. Je potřeba *znát klinické detaily*.

Druhým deficitem je jistý despekt, který občas prosakuje do indikačních rozprav: tisíciletá interna nepokládá stoletou chirurgii za partnera, ač turbulence tohoto nedorozumění je již dávno odhalena aristokratickou elegancí sentence sira Williama Oslera: Chirurg je *lékař*, který také operuje.

V nastíněném milieu se uplatňují další vlivy: chybění interdisciplinární empatie, nadměrný akcent na řešení případu z vyhraněné pozice – interní, onkologické, chirurgické, intervenčně radiologické nebo endoskopické, či badatelské, anebo vytěsnění pacienta z rozhodovacího procesu tím, že mu je "rozhodnutí komise" naservírováno [2]. To vše hrozí přijetím povrchního rozhodnutí, které může být tím nebezpečnější, že má punc nejvyšší kvality.

K handicapům současné medicíny patří ústup od klinického kontaktu s pacientem, přeceňování technologií a standardů, které čím více si činí nárok na obecnou platnost, tím více postrádají

potenci dostát individuálním nárokům. Mějme neustále na mysli věci tak prosté jako jsou pečlivá anamnéza a pozorné fyzikální vyšetření nemocné osoby, o jejímž osudu chceme *správně* rozhodovat. Nelze se pouze soustředit na jednotlivost/i. Naopak, je potřebné integrovat všechny aspekty celku [3]. Se samozřejmým respektováním odlišných úhlů pohledu jednotlivých specialit a s využitím jejich (nesmírné!) potence, kterou doba přináší [4].

Resumé

Vytrvale budujme *interdisciplinární* profesní étos, který nepodléhá společenským, pekuniárním, mocenským ani ideologickým tlakům integrujíc vše pozitivní, co historie přinesla a současnost tvořivě rozšiřuje.

doc. MUDr. Teodor Horváth, CSc.
Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

Literatura

1. Horváth T. Dimenze onkochirurgie. *Klin Onkol* 2013; 26(4): 296–297.
2. Steinová E. K problému vcítění. Nadační fond Edity Steinové, Praha 2013.
3. Wilson EO (ed.). *Consilience: The unity of knowledge*. New York: Vintage Publishing 1999.
4. Žaloudík J. Spravedlnost v medicíně z různých náhledů. In: Ptáček R, Bartůňek P (eds.). *Spravedlnost v medicíně*. Praha: Grada Publishing 2022: 137–142.

O tvrdosti dat

Ministr zdravotnictví pan Adam Vojtěch se dne 30. ledna 2026 v rozhovoru pro server SinMed.cz v článku *Kvalitní nemocnice? – Chci tvrdá data, ne dojmy* vyjádřil, že jeho cílem je zajistit kvalitní zdravotní péči ve všech nemocnicích, a požaduje, aby zdravotní pojišťovny měřily kvalitu péče pomocí tvrdých dat, nikoli pouze na základě dojmů. Zlatá slova. A jak s tímto velitelským záměrem dále naložit právě v onkologii?

V roce 2005 jsem pro Zdravotnické noviny sepsal text nazvaný *Data, nebo vata?* A rád se k tomu prozření znovu ještě předsmrtně hlásím. Tehdy se teze „data, nebo vata“ brala vážně jen napůl, spíše jako verbální žertování. Pro tehdy módně objevovanou medicínu založenou na průkaznosti (evidence-based medicine), mělo být směrodatné především seriózně a světově publikované vědění. Že třeba když si přečteme ve znělém zahraničním časopise s impaktem něco o výsledcích v Kalifornii, Británii nebo Itálii, tak to tak vlastně automaticky bude i v Brně, Praze, na Břeclavsku či Chebsku, protože je to přece už vědecky potvrzeno v odborném časopise s řádnou oponenturou. Šlo nepochybně o defekt v logice akademického či centrálního úsudku. Inventura trafiky v centru Londýna věru nic neříká o stavu v trafice na nádraží v Brně. S jistou centrální nevolí bylo také pohlíženo na iniciativní zveřejňování vlastních výsledků onkologické péče v parametrech celkového přežití u nejčastějších onkologických diagnóz, jak se dělo třeba na www.mou.cz. Prý z obavy, že to může budit vášně nekolegiálnosti, zneklidňovat dělný lid a narušovat kohezi mezi odborníky. Navrhovali jsme zajisté nesrovnávat nemocniční pracoviště navzájem, ale porovnávat se každý samostatně vždy s průměrnými výsledky dosaho-

vanými v celé vlasti nebo též sami se sebou v různých časových intervalech, třeba po pětiletkách. Protože náklady na onkologickou léčbu a péči jsou v toku času vždycky vyšší než ty předchozí, jde také o to, zda výsledky s růstem nákladů v čase nějak korespondují, zda jsou lepší či aspoň stejné, nebo naopak z různých důvodů i horší. Čas plynul v silných deklaracích teoretiků o významu kontroly kvality onkologické péče. Přitom se tím minily a užívaly, a stále ještě užívají, hlavně rozmanité „měkké“ parametry i paraparametry, jako jsou čekací nebo hospitalizační doby, procento pooperačních komplikací, podíl komorbidit nebo spokojenost s pobytem v nemocnici. Nedošlo ani na systematické hodnocení letality čili poměru mortality a incidence (MI index) jako jednoho z nejtvrdsích parametrů v čase. Snad už teď postupně přijímáme, že pouhá četba žurnálů nebo firemních letáků ani měkké surogátní parametry pro reálné hodnocení úspěchů a ekvity v naší onkologii nestačí. Termínem surogátní čili náhradní se v informatice podle Wikipedie rozumějí „uměle vytvářené hodnoty, které mají stejné statistické vlastnosti jako reálná data, ale neobsahují potřebné informace...“ Pacienty bez rozdílu totiž spíše zajímá, zda nebo jak dlouho s onkologickou diagnózou přežijí a v jaké kvalitě života. V angličtině se označují tyto „tvrdé“ parametry jako „patient-centered endpoints“. Je potěšující, že se nám za poslední dvě dekády vzchopil a zcela přestavěl Ústav zdravotnických informací a statistiky a naštěstí se udržel i Národní onkologický registr, vedený v obdivuhodné kontinuitě již od roku 1977. Přidaly se v nové součinnosti také vazby na pojišťovenské údaje Národního registru hrazených zdravotních služeb. Za 20 let pokročily infor-

mační technologie, a už se dokonce nerozpakujeme výskat „ej aj!“, tedy že se přidá AI. Přímé měření nejen surogátních, ale i tvrdých parametrů u nás tedy možné je. Manažer, ať lokální, regionální, či centrální, který toto vše rozpoznává, nebude čekat v očištění a patří jít přímo do nebe.

V tomto kontextu nutno zmínit také současný stejnosměrný zahraniční posun ve vnímání relevance a tvrdosti parametrů v klinických studiích, především lékových, jak o tom svědčí nový pohled a doporučení z Food and Drug Administration (FDA) v USA, v jehož mentálním protektorátu se také v našem europrostoru trvale nacházíme. FDA přiznává, že po jistou dobu byl parametr celkového přežití v lékových studiích pro svou větší náročnost a potřebu delšího čekání na výsledek opomíjen a příliš víry bylo kladeno v rychleji získávané parametry surogátní. To se má nyní napravit, třeba i dodatečným a zpětným doplněním informací. Podrobněji se o tom lze dočíst v materiálu US Food and Drug Administration. *Approaches of overall survival in oncology clinical trials. Draft guidance for industry. August 2025.*

Takže se zdá, že činitelé na obou stranách Atlantiku nás navádějí na správnou cestu. Nedá mi zde nezmínit povzdech mého nebožtíka otce, který říkával, že „svět zajisté spěje k ideálu, ale jedinec se nedožije“. Zkusím být větším optimistou, byť jsou jich plné hřbitovy.

Je jenom na naší současné onkologii, zda bude kličkovat terénem, nebo se rozjařeně vydá rovnější cestou za tvrdšími parametry hodnocení výsledků, jako jsou celkové přežití, letalita a kvalita života, nevyčtených, leč vlastních.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.



OPDIVO® SC je podáváno jako 3 až 5minutová subkutánní injekce¹

*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 k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci; v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$; v monoterapii lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem k léčbě pokročilého RCC v první linii u dospělých; v monoterapii pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): v monoterapii rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s MIUC s expresí PD-L1 $\geq 1\%$; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC; v monoterapii lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. 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): 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 $\geq 1\%$; v monoterapii neresekovatelného pokročilého, rekurentního nebo metastazujícího ESCC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jímky (EC nebo GEJ): v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální jímky (GE) 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, GE nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . Hepatocelulární karcinom (HCC): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo pokročilým HCC. **Dávkování:** Monoterapie: buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 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 v prvních 4 dávkách, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1200 mg). RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny v prvních 4 dávkách, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1200 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 v prvních 4 dávkách, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 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 v prvních 4 dávkách, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. HCC: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny v prvních 4 dávkách, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. RCC: buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny s chemoterapií na bázi cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny. **Neoadjuvantní a adjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny každé 4 týdny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu: 600 mg s.c. každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny každé 2 týdny. **UC:** 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 1200 mg s.c. každé 4 týdny. **Neoadjuvantní a adjuvantní léčba ESCC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny každé 2 týdny. **EC nebo GEJ: 600 mg s.c. každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny každé 2 týdny. **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 mozgovými 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, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, muskuloskeletální bolest, artralgie, únavy, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminémie, hyperkalemie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hypokalemie a hyperkalcémie. Více podrobnosti 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 uzavěrem 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:** 11/2025.****

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 3. 2026 hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v 1. linii v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem (udržovací fáze) a v adjuvanci, lokálně pokročilý nebo metastazující nemalobuněčný karcinom plic ve 2. a 3. linii v monoterapii, pokročilý renální karcinom ve 2. a 3. linii v monoterapii a v 1. linii v kombinaci s ipilimumabem (udržovací fáze); skvamózní karcinom hlavy a krku; karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, uroteliální karcinom v kombinaci s chemoterapií (udržovací fáze) a v adjuvanci. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

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

Obsah | Contents

Dimenze onkochirurgie II	3
O tvrdosti dat	4
PŘEHLEDY REVIEWS	
Kožní nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci (monoklonální gamapatie kožního významu)	10
Cutaneous diseases caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains (monoclonal gammopathy of cutaneous significance)	
Adam Z., Řehák Z., Krejčí M., Boichuk I., Pour L.	
Změny hemostázy a další poruchy způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci	31
Changes in hemostasis and other disorders caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains	
Adam Z., Řehák Z., Krejčí M., Boichuk I., Pour L.	
Fenomén nádeje, ako neoddeliteľná súčasť starostlivosti o onkologického pacienta v terminálnom štádiu	40
The phenomenon of hope as an inseparable part of oncology patient care in the terminal disease stage	
Bencová V.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Výsledky léčby Hodgkinova lymfomu v České republice	45
Treatment outcomes of Hodgkin lymphoma in the Czech Republic	
Móciková H., Michalka J., Sýkorová A., Lukášová M., Hradská K., Černá N., Baranová J., Marková J., Gahérová L., Maco M., Maule E., Janíková A., Štěpánková P., Kredátusová A., Ďuraš J., Procházka V., Král Z., Kozák T. za Českou skupinu Hodgkinův lymfom, z.s.	
Rozsah reportování při vyšetření predispozice k nejčastějším solidním nádorům dospělého věku pomocí sekvenování nové generace	56
Reporting framework in the testing of predisposition to common adult solid tumors using next-generation sequencing	
Soukupová J., Koudová M., Foretová L., Krutílková V., Curtisová V., Blaháková I., Dolinová I., Dušková P., Faldynová L., Fišer M., Friedová N., Gančarčíková M., Chvojka Š., Janatová M., Janíková M., Kleiblová P., Kyselová K., Macháčková E., Měch R., Michalovská R., Nečesánková M., Spurná Z., Šedinová M., Šenkeříková M., Šimková Z., Šimová J., Šubrt I., Tavandzis S., Tesner P., Turňová J., Vlčková Z., Vočka M., CZEKANCA konsorcium, pracovní skupina Onkogenetika SLG ČLS JEP, Kleibl Z.	

BYLO TO O PRSA

„Po úspěšné léčbě v onkologickém centru
a rekonstrukci prsu jsem to zase já.
Jsem důkazem, že včasná léčba
má zásadní význam.“*

*příběh skutečné pacientky



Odkážte své pacienty
s důvěrou na www.bylotooprsa.cz

• BELLIUS •



alianace
ŽEN S RAKOVINOU PRSU



Hlas
onkologických
pacientů



NOVARTIS

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

**Logopedická intervence u pacientky s mnohočetným myelomem a dysfagií –
případová studie z klinické praxe**

64

Speech therapy intervention in a patient with multiple myeloma and dysphagia – a case study from clinical practice
Zítková Š., Hájková V.

AKTUALITY Z KONGRESŮ | CONGRESS REPORTS

MEMORANDUM

Strategie snižování rizik „harm reduction“ jako součást primární prevence

68

AKTUALITY Z NÚVR | NUVR REPORTS

70

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

Moving forward

Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ¹**

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

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

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

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

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

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

SERVIER
moved by you

Kožní nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci (monoklonální gamapatie kožního významu)

Cutaneous diseases caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains (monoclonal gammopathy of cutaneous significance)

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

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Monoklonální imunoglobuliny (M-Ig) a/nebo volné lehké řetězce (free light chains – FLC) mohou způsobovat velmi pestrá orgánová a tkáňová poškození. Nejčastější jsou různé formy nefropatií, pro něž byl vytvořen termín „monoclonal gammopathy of renal significance“ a byla přijata morfoloická klasifikace vytvořená skupinou International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Další velkou skupinu tvoří klinické jednotky, u nichž vznikají mimo jiné také různé formy poškození kůže. Pro ně bylo vytvořeno skupinové označení „monoclonal gammopathy of cutaneous significance“. Etiopatogeneze je sice hematologická, ale příznaky přivádějí pacienty s touto formou poškození monoklonální gamapatií do dermatologických ambulancí. **Cíl:** Dermatologické publikace z posledních 5 let rozlišují choroby s jasně vyjádřenou etiopatogenetickou souvislostí s monoklonální gamapatií, těch definují celkem 12, a pak uvádějí další choroby, u nichž je v jednotlivých případech etiopatogenetická souvislost méně jasná, tyto choroby mohou mít i další příčiny. Do skupiny kožních chorob s jasně prokázanou souvislostí s M-Ig patří: AL-amyloidóza kůže, kožní makroglobulinóza, změny kůže při POEMS syndromu, skleromyxedém, skleredém, plošné normolipemické xantomy, nekrobiotický xantogranulom, urtikárie při syndromu Schnitzlerové, teleangiektazie při TEMPI syndromu, lokalizovaný erytém při AESOP syndromu, kryoglobulinemické změny kůže, cutis laxa (volná kůže). Z chorob s méně jasnou souvislostí s M-Ig zmiňujeme IgA pemphigus. V textu uvádíme stručné popisy doplněné obrazovou dokumentací jmenovaných chorob, s nimiž jsme se za 35 let setkali. **Závěr:** V případě, že se dermatolog s uvedenými chorobami setká, měl by vyšetřit M-Ig a FLC a při pozitivním nálezu konzultovat s hematologem možnost cílené léčby.

Klíčová slova

monoklonální imunoglobulin – volné lehké řetězce – monoklonální gamapatie kožního významu

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,
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 8. 2025

Přijato/Accepted: 19. 10. 2025

doi: 10.48095/ccko202610

Summary

Background: Monoclonal immunoglobulin (M-Ig) and/or free light chains (FLC) can cause a wide range of organ and tissue damage. The most common are various forms of nephropathies, for which the term monoclonal gammopathy of renal significance was created, and a morphological classification was proposed by the „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group.“ Another large group consists of clinical entities where, among other things, various forms of skin damage occur. For these, the group designation monoclonal gammopathy of cutaneous significance was created. Although the etiopathogenesis is hematologic, the symptoms lead patients with this form of monoclonal gammopathy-related damage to dermatology clinics. **Aim:** Dermatological publications from the last 5 years distinguish diseases with a clearly expressed etiopathogenetic connection to monoclonal gammopathy, defining a total of 12, and then mention other diseases in which the etiopathogenetic relationship is less clear. The group of skin diseases with a clearly demonstrated connection to monoclonal gammopathy includes: AL amyloidosis of the skin, cutaneous macroglobulinemia, skin changes in POEMS syndrome, scleromyxedema, scleroderma, diffuse normolipidemic xanthomas, necrobiotic xanthogranuloma, urticaria in Schnitzler syndrome, telangiectasia in TEMPI syndrome, localized erythema in AESOP syndrome, cryoglobulinemic skin changes, cutis laxa (loose skin). Among the diseases with a less clear connection to monoclonal immunoglobulin, we mention IgA pemphigus. The text provides brief descriptions supplemented with imaging documentation of cases we have encountered over the past 35 years. **Conclusion:** If a dermatologist encounters the mentioned diseases, they should examine M-Ig and FLC, and in the case of a positive finding, consult with a hematologist regarding the possibility of targeted therapy.

Key words

monoclonal immunoglobulin – free light chains – monoclonal gammopathy of cutaneous significance

Úvod

Změny, které probíhají na kožním povrchu, jsou velmi často důsledkem chorob vnitřních orgánů a tkání. Souvislosti kožních změn s vnitřními chorobami velmi dobře vystihuje kniha Kožní změny u interních onemocnění [1]. A také monoklonální gamapatie mohou indukovat určité typy kožních patologií. Jedním z objevitelů skupiny kožních nemocí, které úzce souvisí s monoklonálním imunoglobulinem (M-Ig), byl Dan Lipsker. V roce 2017 vydal publikaci Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept, která představila novou koncepci pohledu na některé kožní nemoci. Definoval skupinu kožních nemocí, v jejichž etiopatogenezi mají klíčovou úlohu produkty klonální buněk, tvořících M-Ig. Tedy nejen M-Ig, ale v některých případech i další substance tvořené těmito buňkami. Termín „monoclonal gammopathy of cutaneous significance“ byl akceptován mezinárodní vědeckou komunitou a je standardně používán [2]. V roce 2025 představuje skupina kožních nemocí způsobených M-Ig velkou podskupinu nemocí, které patří do vyšší kategorie zvané monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS).

Současná literatura zabývající se tématem monoclonal gammopathy of cutaneous significance neboli kožními změnami etiopatogeneticky souvisejícími s M-Ig rozděluje kožní projevy monoklonálních gamapatií do dvou skupin:

- kožní změny s jasně prokázanou etiopatogenetickou vazbou na M-Ig.

- Ty vždy vymizí při potlačení monoklonální gamapatie.
- kožní změny nejednoznačné etiopatogenetické souvislosti s M-Ig. Ty mohou

Tab. 1. Etiopatogenetická souvislost kožních změn s monoklonálním imunoglobulinem z pohledu roku 2023 [2–5].

Vysoká pravděpodobnost etiopatogenetické souvislosti kožních změn s monoklonálním imunoglobulinem.

Odstranění tvorby monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců vede k ústupu kožní nemoci.

- AL-amyloidóza kůže
- kožní makroglobulinóza
- změny kůže při POEMS syndromu
- skleromyxedém
- skleredém
- plošné normolipemické xantomy
- nekrobiotický xanthogranulom
- urtikárie při syndromu Schnitzlerové
- teleangiektázie při TEMPI syndromu
- AESOP syndrom
- kryoglobulinemické změny kůže
- cutis laxa (volná kůže)

Nižší pravděpodobnost etiopatogenetické souvislosti kožních změn s monoklonálním imunoglobulinem. Potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu může, ale nemusí vést k ústupu kožní nemoci

- pyoderma gangrenosum
- sweet syndrom
- leukocytoklastická vaskulitida
- neutrofilní dermatóza

Nejasná souvislost kožních změn s monoklonální gamapatií, monoklonální imunoglobulinu je jednou z více možných etiologií.

- subkorneální pustulární dermatóza (IgA pemphigus)
- erythema elevatum diutinum

AESOP – adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma, POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, TEMPI – teleangiektázie, erytrocytóza, monoklonální gamapatie, perinefrická kolekce tekutiny, intrapulmonální arteriovenózní spojka

mít více etiologických souvislostí, proto jejich reakce na potlačení monoklonální gamapatie není konstantní.

Rozdělení kožních změn dle míry etiopatogenetické souvislosti s M-Ig z pohledu roku 2025 uvádí tab. 1, která vychází z citovaných publikací [3–6]. Toto dělení má zásadní vliv na léčbu.

Léčba kožních poruch s prokázanou etiopatogenetickou souvislostí s M-Ig má za cíl zcela potlačit tvorbu M-Ig neboli dosáhnout kompletní remise. Dosažení parciální remise totiž nezastaví proces poškozující tkáň! K dosažení kompletní remise je nutné použít nejúčinnější léčbu, kterou v roce 2025 představují kombinace obsahující monoklonální protilátku proti antigenu plazmatických buněk – CD38 (daratumumab nebo isatuximab). Otevřenou otázkou je, co bude v roce 2026 a v dalších letech považováno za nejúčinnější dostupnou léčbu.

Pokud by se nepodařilo dosáhnout u těchto chorob kompletního vymizení M-Ig, je léčbou druhé linie obvykle udr-

Tab. 2. Kožní změny, u nichž je vhodné vyšetřit přítomnost monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců a při jejich průkazu hledat souvislost.

abnormální reakce na chlad: Raynaudův fenomén, chladová urtikárie, chladová purpura
nejasné infiltráty plaků a noduly
nově se tvořící kožní teleangiektázie
hyperpigmentace
purpura
mucinózy: skleromyxedém, skleredém
nekróza kůže
urtikárie spojená se známkami zánětu nebo chronicky recidivující kopřivka

žovací léčba, aplikace preparátů nitrožilních imunoglobulinů (intravenous immunoglobulins – IVIG) v imunomodulačních dávkách (2 g/kg 1× za 28 dní).

Léčba kožních změn nejednoznačně souvisejících s M-Ig je spíše symptomatická.

Text uvádí stručnou charakteristiku jednotlivých klinických jednotek první skupiny, tj. způsobených monoklonální ga-

mapatií. Klinické jednotky zde uvedené mají kromě dermatologických i jiné projevy. Dermatologické projevy jsou však velmi dobře rozpoznatelné, což je spojuje do jedné podskupiny monoclonal gammopathy of cutaneous significance. Změny kůže, u nichž je vhodné vyšetřit přítomnost M-Ig a volných lehkých řetězců (free light chains – FLC), uvádí tab. 2. Jejich etiopatogenezi ilustruje schéma 1.

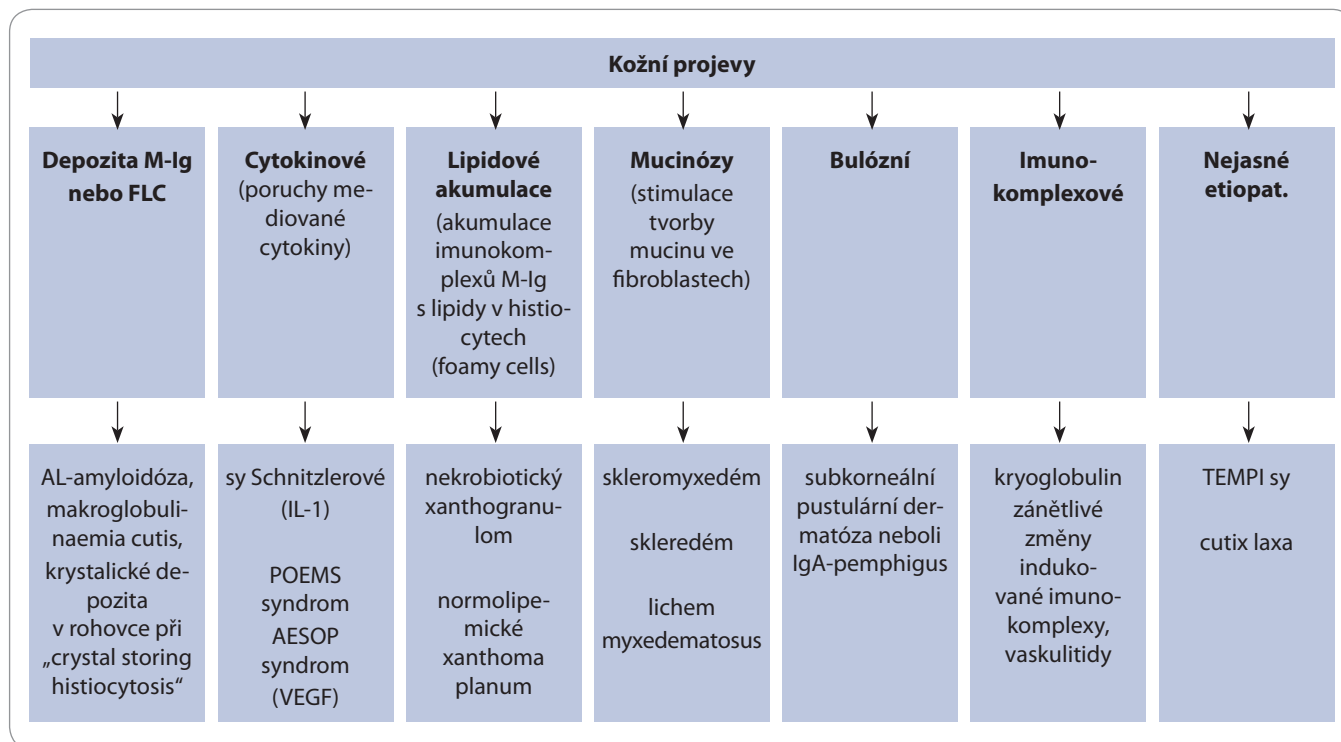


Schéma 1. Dělení kožních projevů monoklonální gamapatie dle předpokládané etiopatogeneze [61].

AESOP – adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma, etiopat. – etiopatogeneze, FLC – volné lehké řetězce, M-Ig – monoklonální imunoglobulin, POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, sy – syndrom, TEMPI – teleangiektázie, erytrocytóza, monoklonální gamapatie, perinefritická kolekce tekutiny, intrapulmonální arteriovenózní spojka

Kožní změny s vysokou pravděpodobností etiopatogenetické souvislosti s M-Ig a/nebo FLC

AL-amyloidóza kůže

AL-amyloidóza je multisystémové onemocnění, míra poškození orgánů se liší tropizmem amyloidotvorných lehkých řetězců, a proto se projevy nemoci u jed-

notlivých pacientů liší. Kůže bývá velmi často poškozena, proto zde AL-amyloidózu zmiňujeme.

AL-amyloidóza je termín pro ukládání FLC, obvykle typu lambda, ve formě depozit s lineární strukturou v různých orgánech a tkáních. Klonální plazmocyty, které tyto amyloidotvorné lehké řetězce produkují, mohou mít charak-

ter jak nemaligní populace se zastoupením v kostní dřeni < 10 % všech jaderých buněk, tak i charakter myelomové populace se zastoupením ≥ 10 %. V prvním případě se jedná o primární AL-amyloidózu, která je řazena do skupiny MGCS, v druhém případě jde o mnohočetný myelom s projevy AL-amyloidózy. Mezi těmito formami je kontinuální pře-



Obr. 1. Projevy AL-amyloidózy. (A) Kožní změny; vlevo hematomy víček, na jednom snímku diskrétní, na dalším již masivnější, vpravo prokrvácený jazyk při AL-amyloidóze. Pod ním projevy zvýšené fragility kůže se snadnou tvorbo hematomů, změny po naložení EKG elektrod. (B) Amyloidové makroglosie; makroglosie s otisky zubů na jazyku provází pouze AL-amyloidózu, nikoliv jiné formy amyloidóz.

chod a arbitrární hranici tvoří uvedené 10% zastoupení klonální plazmocelulární populace v kostní dřeni. Amyloidová depozita jsou diagnostikována u 10–13 % pacientů s mnohočetným myelomem, pokud se po nich pátrá. Podrobné popisy AL-amyloidózy, která potenciálně může poškodit všechny orgány a tkáně, jsou dostupné v recentní české odborné literatuře [7,8].

Zde jenom připomeneme její kožní projevy. AL-amyloidóza způsobuje zvýšenou fragilitu kožních cév. Obvyklým projevem jsou modřiny snadno vznikající při mechanické zátěži kůže anebo při zvýšení žilního tlaku. To je důsledkem amyloidové vaskulopatie. Proto mezi typické projevy AL-amyloidózy patří purpura a ekchymózy. Hematomy se často tvoří v oblasti víček po zvýšení žilního tlaku, např. při zakašlání. Hematomy víček popisuje Lipsker u 16 % pacientů s AL-amyloidózou. Vlivem AL-amyloidózy dochází k atrofii kůže a její značné fragilitě, kožní poranění vznikají velmi snadno při jakékoliv drobné traumatizaci kůže. Vzácně vznikají depozita amyloidu v kůži vytvářející na kožním povrchu voskovité papuly, plaky či noduly. Na krvácivých projevech se může podílet deficit koagulačního faktoru X, který je adsorbován na amyloidová depozita v játrech. Další příčinou krvácivých projevů může být intenzivnější fibrinolýza.

Ke změnám náležejícím k AL-amyloidóze patří i třepící se nehty s narušenou strukturou nehtu [1]. Kožní projevy AL-amyloidózy a také makroglosii ilustruje obr. 1. Depozita AL-amyloidu mohou vznikat vzácně i u Waldenströmovy makroglobulinemie a poškozovat játra, ledviny a další tkáně.

AL-amyloidóza je bohužel u většiny pacientů diagnostikována až při značném poškození tkání. Její počáteční příznaky (únava, dušnost a otoky dolních končetin) jsou často lékaři nesprávně interpretovány jako projevy ischemické nemoci srdeční a takto jsou i léčeny. Teprve až vyšetření albuminu v séru a bílkoviny v moči prokáže nefrotický syndrom a echokardiografie zjistí hypertrofickou kardiomyopatii s možnou příčinou v amyloidových depozitech, může být diagnostika nasměrována správně.

Kožní makroglobulinemie

Termín kožní makroglobulinemie se používá pro nález papulózních morf, obvykle nad extenzory končetin, které obsahují depozita M-Ig typu IgM. Při histologickém vyšetření těchto papul je nalézán amorfní hyalinní materiál a eozinofilní depozita. Tyto projevy jsou označovány termínem kožní makroglobulinemie (cutaneous macroglobulinosis). Zcela výjimečně byly popsány i bulózní změny kůže u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií s tvorbou subepidermálních bul [9]. S časnou diagnostikou Waldenströmovy makroglobulinemie ubývá případů těchto kožních projevů monoklonální gamapatie typu IgM. Tím si vysvětlujeme, že s popsanými projevy jsme se na našem pracovišti nesetkali.

POEMS syndrom a osteosklerotický myelom

POEMS syndrom je multisystémové onemocnění, které má mimo jiné i kožní projevy viditelné při podrobném prohlédnutí pacienta. POEMS syndrom je akronymem složeným z prvních písmen slov, které pojmenovávají jeho dominantní příznaky: polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes.

U POEMS syndromu dominují potíže plynoucí z neurologického poškození, na první pohled jsou ale viditelné kožní změny s touto chorobou spojené. Jsou to: nově se tvořící glomeruloidní hemangiomy, hyperpigmentace, hypertrichóza, akrocyanóza a vznik bělavého zabarvení nehtů. Další znaky POEMS syndromu jsou: městnavá papula na očním pozadí a někdy sklerodermoidní změny v obličeji spojené s atrofií kůže. Pacienti s POEMS syndromem si mohou stěžovat na Raynaudův syndrom. Laboratorní vyšetření by mělo odhalit abnormality v hladinách hormonů, včetně změn v oblasti hypofyzárních hormonů, tedy nějakou formu endokrinopatie.

Pro POEMS syndrom je typická zvýšená sérová koncentrace vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF). Ten je zodpovědný za neuropatii a tvorbu hemangiomů. Vyšetření VEGF

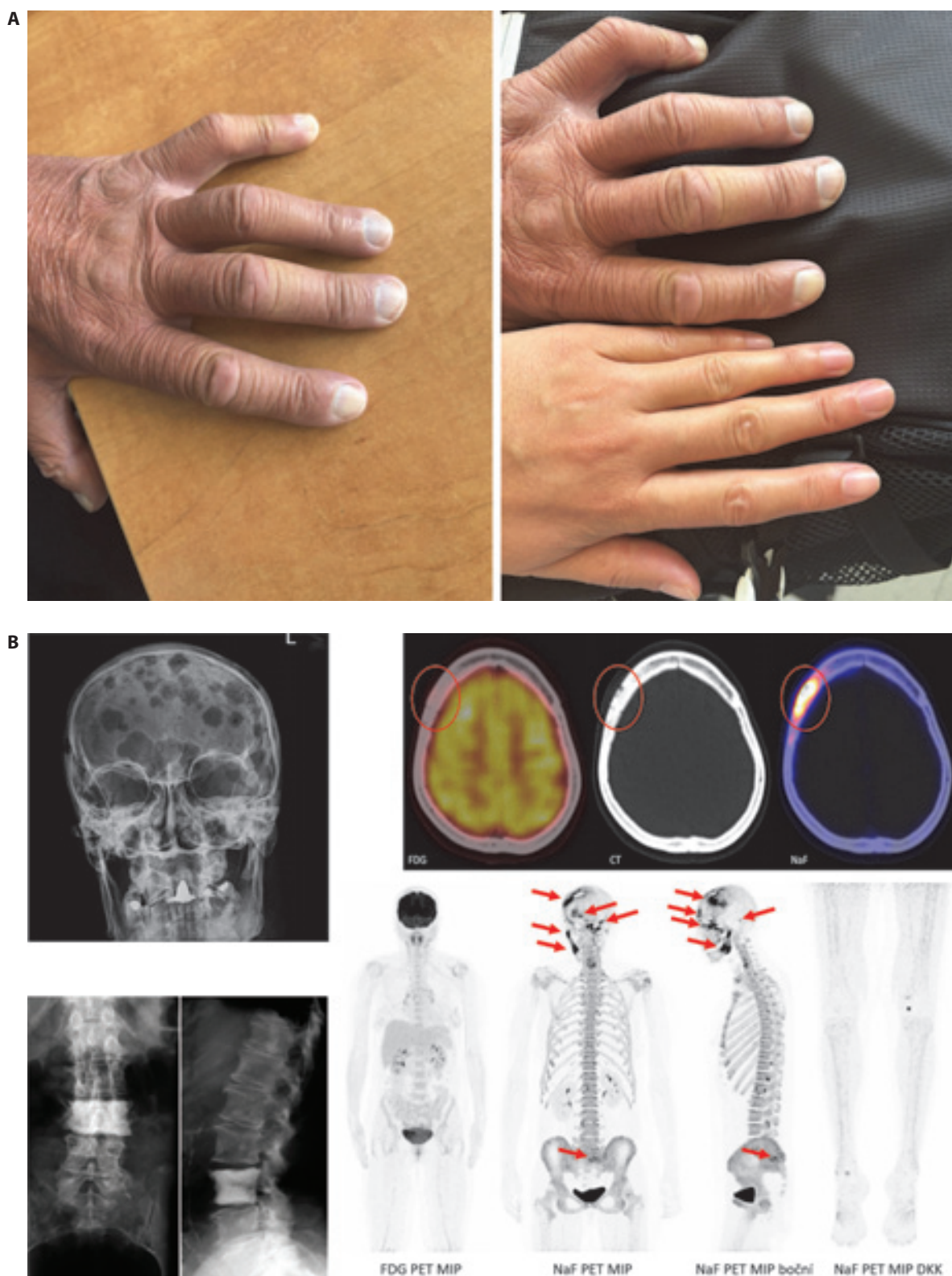
je důležité pro diferenciální diagnostiku neuropatie u monoklonálních gamapatií. Zvýšená hodnota VEGF u pacienta s monoklonální gamapatií a neuropatií signalizuje vývoj směrem k POEMS syndromu. Proto je hodnota VEGF zohledněna v posledních kritériích tohoto onemocnění. Pro POEMS syndrom je typická osteoskleróza, jak ilustruje obr. 2. POEMS syndrom může být i příčinou sekundární polyglobulie. Diagnóza tohoto onemocnění je někdy stanovena v rámci diferenciální diagnostiky neuropatie. Poslední verzi kritérií z roku 2023 uvádí tab. 3. POEMS syndrom může být někdy asociován s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou nemocí. V těchto případech s prokázaným M-Ig se považuje monoklonální gamapatie za příčinu všech těchto změn.

Cílem léčby je potlačení monoklonální gamapatie dostupnými léky, a jak je vidět z citované literatury, uplatní se zde i bispecifické protilátky [10–15].

V práci anglických autorů z roku 2019 byl u 77 pacientů s POEMS syndromem vyšetřen mozek MR zobrazením. Pachymeningeální změny byly detekovány u 70,7 % pacientů! Většinou bylo ale pachymeningeální zesílení asymptomatické. Autoři práce považují MR mozku s průkazem pachymeningitidy za další známku POEMS syndromu, protože u kontrolní skupiny s jinými příčinami polyneuropatie změny mozkových plen nebyly [16–18].

Osteosklerotický myelom

Osteoskleróza je součástí POEMS syndromu, ale může se u gamapatií vyskytnout bez dalších projevů POEMS syndromu. V těchto případech se pro onemocnění používá termín osteosklerotický myelom, ačkoliv nízkým počtem plazmocytů a obvykle i nízkou koncentrací M-Ig nenaplnuje klasická kritéria myelomu. Tyto případy jsou ale ještě vzácnější než POEMS syndrom. Osteosklerotický myelom a POEMS syndrom v případech, kdy jsou ložiska osteosklerózy v kalvě, indukují zduření přilehlých mozkových plen. U jedné naší pacientky s osteosklerotickým ložiskem ve vrcholu očnice vedla reakce mozkových obalů ke krátkodobé poruše zraku [19,20].



Obr. 2. Příznaky POEMS syndromu. (A) Bílé nehty pacienta a pro srovnání ruce zdravé ženy. (B). Osteolytická ložiska jsou typická pro mnohočetný myelom (snímek lebky), zatímco pro POEMS syndrom jsou charakteristická osteosklerotická ložiska (obraz bederní páteře s osteosklerotickou přeměnou jednoho bederního obratle). Nejcitlivěji osteosklerotické změny znázorní NaF-PET/CT zobrazení, protože fluorid se akumuluje v místech kostí novotvorby. Ložiska kostní novotvorby pacientky s osteosklerotickým myelomem zobrazená pomocí NaF-PET/CT ukazují červené šipky.

Skleromyxedém

Skleromyxedém (scleromyxedema) je vzácná systémová mucinóza charakterizovaná generalizovaným výsevem voskových drobných papul v terénu tuhé indurované kůže a podkoží, která je obvykle asociovaná s monoklonální gamapatií. Pro chorobu je charakteristický vznik depozit mucinu v pojivové tkáni a proliferace fibroblastů. Nemoc vytváří v kůži ložiska, která jsou tuhá, voskového vzhledu, s papulami velkými 2–3 mm v průměru. Postihuje především oblast hlavy a krku, horní část trupu, předloktí a stehna. Na čele bývá přítomno podélné rýhování, což podmiňuje vzhled typu facies leontina. Ztuhnutí kůže způsobuje omezení hybnosti v postižených oblastech. V případech skleromyxedému je monoklonální gamapatie nalézána ve > 80 % případů, obvykle IgG-κ, ostatní typy M-Ig jsou vzácnější. Koncentrace monoklonálního gamaglobulinu bývá ve většině případů nižší než 10 g/l. Maligní gamapatie jsou mezi pacienty se skleromyxedémem podstatně vzácnější, objevují se v 10 % případů skleromyxedému. Zcela výjimečné jsou popisy případů této mucinózy provázející jiné maligní choroby a mizící po jejich vyléčení.

Předpokládá se, že produkty klonálních plazmocytů stimulují proliferaci fibroblastů a tvorbu mucinu v nich. V experimentální studii bylo prokázáno, že sérum pacienta (ale nikoliv purifikovaný M-Ig) stimulovalo proliferaci fibroblastů. Důkazem, že etiopatogenetickou příčinou je monoklonální gamapatie, jsou četné popisy případů, u nichž kompletní potlačení tvorby M-Ig (dosažení kompletní hematologické remise) bylo spojeno s vymizením projevů skleromyxedému [21–25].

Mucinóza nepoškozuje jen kůži, ale objevují se i další příznaky této v podstatě systémové nemoci v následujícím pořadí:

- poškození nervového systému;
- poškození pohybového aparátu;
- poškození kardiovaskulárního systému;
- poškození trávicího traktu, plic a ledvin.

Nervový systém je poškozen asi ve 30 % případů. Skleromyxedém může způsobit senzorickou či motorickou

Tab. 3. Kritéria POEMS syndromu dle publikace Angely Dispenzieri z roku 2023 [10].

obligatorní hlavní kritéria (obě musí být splněna)	• polyneuropatie (typicky demyelinizační) • monoklonální plazmocelulární proliferace (většinou typu λ)
fakultativní hlavní kritéria (z nich alespoň jedno splněno)	• Castlemanova choroba • sklerotická kostní ložiska • zvýšená hladina VEGF, toto vyšetření není u nás ale dostupné
malá kritéria (alespoň jedno splněno)	• organomegalie (splenomegalie, hepatomegalie, nebo lymfadenopatie) • zvýšený extravaskulární objem (edémy, pleurální výpotek nebo ascites) • endokrinopatie (nadledvinka, štítnice, hypofýza, gonadální, paratyroidní, pankreatická) • kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomeruloidní hemangiomy, pletora, akrocyanóza, bílé nehty) • edém papily očního nervu • trombocytóza/polycytemie
další symptomy	• úbytek hmotnosti, noční pocení, plicní hypertenze nebo restriktivní plicní změny, trombotická diatéza, průjmy, snížená koncentrace vitamínu B₁₂

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

POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

neuropatii nebo syndrom karpálního tunelu. Může také poškodit centrální nervový systém, což se projeví jako kognitivní disfunkce, epilepsie, psychózy. Nejzávažnější variantou poškození CNS skleromyxedémem je takzvaný dermatoneurosyndrom. Je to vzácná febrilní neurologická komplikace s „flu-like“ neboli chřipkovými prodromálními stavy, které mohou progredovat přes epileptiformní záchvaty do kómatu a způsobit smrt nemocného [21–24]. Skleromyxedém je choroba, která nejen zhoršuje kvalitu života, ale také jej výrazně zkracuje. V jedné z mála multicentrických studií obsahující 30 pacientů s touto diagnózou byla mortalita 20 % při mediánu sledování 33 měsíců. Pacienti umírali na mimokožní komplikace skleromyxedému: dermatoneurosyndrom, infarkty myokardu, srdeční selhání [21].

Diagnóza se stanoví dle Rongiolettiho [21] na základě vyšetření následujících parametrů:

- zhodnocení dermatologické, přítomnost generalizované papulární a skleroderomiformní erupce;
- histologické vyšetření kůže a podkoží, zda je splněna histologická triáda: depozita mucinu, fibroblastová proliferace a fibróza;
- laboratorní průkaz M-Ig;
- nepřítomnost onemocnění štítné žlázy dle endokrinologického vyšetření.

Léčba je možná potlačením tvorby M-Ig, a pokud se to nepodaří, tak léčba imunomodulačními dávkami IVIG. Naše pacienty s morfy skleromyxedému ilustruje obr. 3.

Skleredém

Skleredém je nemoc ze skupiny mucinóz, která je také asociovaná s M-Ig podobně jako skleromyxedém. Klinicky se projevuje prknavitou indurací a ztlustěním kůže. Skleredém postihuje celý kožní povrch. Někdy se této jednotce říká „skleredema adultorum Buschke“. Je

A



B

Obr. 3. Skleromyxedém. (A) Výskyt u pacientky s IgG- κ myelomem, který byl spojen s dalšími komplikacemi, mimo jiné byla přítomna i primární plicní hypertenze. Ložiska papulárních erupcí. (B) Skleromyxedém našich pacientů s monoklonální gamapatií. Papilární změny na kůži krku, zesílená kůže na čele a hluboké vrásky a mramorovaná kůže na paži v okolí axily.

to vzácné onemocnění s excesivní tvorbou mucinu, jak výše uvedeno, ale také se sklerotickými změnami. Při histologickém vyšetření se proces liší od skleromyxedému, u kterého dochází ke zvýšené proliferaci fibroblastů. U skleredému se pod intaktní epidermis nachází ztlustělá dermis s rozšířenými prostory mezi kolagenními svazky, ve kterých je uložen mucin. K proliferaci fibroblastů nedochází. Skleredém nejčastěji postihuje trup a ramena. Zmnožení mucinu však nepostihuje pouze kůži, ale i další orgány a tkáně, takže pacienti mají další závažné projevy podobně jako u skleromyxedému.

U skleredému připadají v úvahu tři možné etiologie:

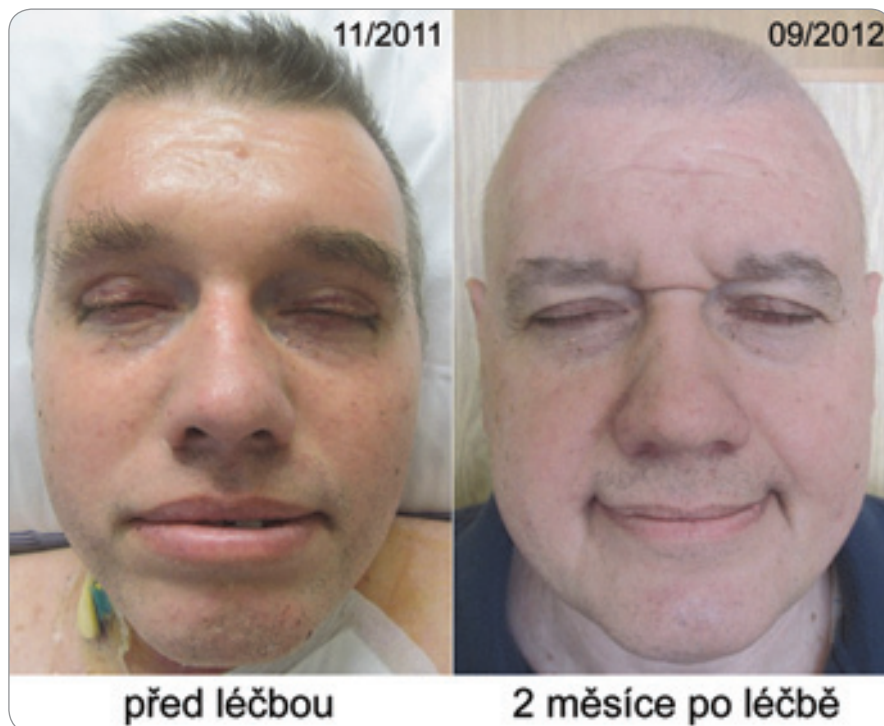
- Souvislost s monoklonální gamapatií. Typicky jsou postiženi muži středního věku života. Tento typ je předmětem našeho popisu. Ústup této kožní patologie při potlačení tvorby M-Ig opět mluví pro souvislost s monoklonální gamapatií, podobně jako v případech skleromyxedému [24–26].
- Skleredém se může vyskytnout u pacientů s diabetem mellitem a metabolickým syndromem. Tito pacienti mívají obvykle adipositas per magna.
- Skleredém jako následek infekce, obvykle streptokokové. Tento typ obvykle samovolně brzy odezní. Tato reakce je popisována u dětí a mladých žen.

Na našem pracovišti jsme se skleredémem setkali u nemocných se symptomatickým mnohočetným myelomem. Dosažení kompletní remise mnohočetného myelomu vedlo k vymizení kožních projevů skleredému (obr. 4).

Normolipemická xantomatóza

Xantomatóza je porucha s charakteristickým vznikem žlutých tukových depozit v podkoží. Tato depozita se mohou objevit v různých částech těla, na víčkách, v okolí kloubů a šlach, ve vnitřních orgánech. Jsou tvořena makrofágy obsahujícími velké inkluze lipidů.

Plošné xantomy se mohou objevit u hyperlipidemických pacientů a v těchto případech zřejmě souvisejí s hyperlipidemií. Pokud se ložisko tuk obsahujících makrofágů vyskytuje na



Obr. 4. Skleredém indukovaný monoklonálním imunoglobulinem. Po dosažení kompletní remise vymizel a znovu se vyskytl v době recidivy myelomu. Kůže pacienta byla tak tuhá, že nebylo možné vytvořit kožní řasu. Převzato z [24]. Publikace fotografie se souhlasem pacienta.

víčkách, nazývá se xantelasma (periorbitální plošný xantom), případně pacient může mít i více těchto ložisek na víčkách – vícečetná xantelasmata.

Plošné xantomy se mohou také vyskytnout bez jakékoliv vazby na zvýšené hodnoty tuků v krvi. Ty se pak nazývají diffuse normolipemic plane xanthoma a jsou obvykle asociované s monoklonální gamapatií.

Při tomto typu onemocnění se formují plošné xantomy hlavy, krku, trupu, ramen či končetin. Kožní plaky žlutooranžové barvy (normolipemická xantomatóza) byly popsány u pacientů s myelomem nebo s MGUS, ale také u pacientů s lymfomy, a dokonce i u Castlemanovy choroby. Patofyziologicky zde jde o intracelulární akumulaci imunitních komplexů složených z M-Ig a z lipoproteinů.

Morfologicky je pro normolipemickou xantomatózu charakteristická intracelulární akumulace tukového materiálu v makrofázích, které se hromadí v kůži v okolí vaziva šlach a tvoří ložiska pěnitých buněk neboli foamy cells, přičemž

v séru pacienta jsou nezvýšené koncentrace triglyceridů a cholesterolu.

Kožní plošné normolipemické xantomy je třeba odlišit od xantogranulomu, který tvoří granulomy a mívá tmavší zabarvení [27,28].

Na obr. 5 je náš pacient s kožní normolipemickou xantomatózou.

Nekrobiotický xantogranulom

Nekrobiotický xantogranulom je onemocnění projevující se nažloutlými granulomy, které nejčastěji postihují víčka, mohou se ale vyskytnout kdekoli v těle. Je vázáno na přítomnost M-Ig. Odborná literatura rozlišuje juvenilní xantogranulom, xantogranulom a nekrobiotický xantogranulom. Považujeme za nutné ozřejmit rozdíl mezi těmito klinickými jednotkami.

Pátá WHO klasifikace krevních chorob uvádí v podkapitole Histiocytární a makrofágové neoplazie dominující jednotku juvenilní xantogranulom s typickou formou četných kožních papul a nodulů. Tyto juvenilní xantogranulomy se vyskytují u dětí, v dospělosti se výjimečně



Obr. 5. Normolipemická xantomatóza kůže u pacienta s MGUS typu IgG. Později se u tohoto pacienta i makrobiotický xantogranulom.

MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu

Tab. 4. Delfská diagnostická kritéria nekrobiotického xantogranulomu zveřejněná v roce 2020 a verifikovaná v roce 2024 [29,30].

Velká diagnostická kritéria nekrobiotického xantogranulomu

- kožní či podkožní ložiska mající formu papul, plaků, nebo nodulů, velmi často se žlutou či oranžovou barvou;
- histopatologické znaky odpovídající palisádovým xantogranulomům, s lymfoplazmocytními infiltráty a zónami nekrobiózy. Variabilním znakem jsou cholesterolová depozita a/nebo obrovské (Touton) buňky.

Malá diagnostická kritéria nekrobiotického xantogranulomu

- přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, obvykle IgG-κ, plazmocelulární dyskrázie anebo jiná asociovaná lymfoproliferativní choroba;

periorbitální distribuce kožních ložisek.

Pro naplnění diagnózy je zapotřebí obou velkých kritérií a alespoň jednoho malého kritéria, pokud jsou ale vyloučeny jiné příčiny, jako je cítí těleso, anebo infekce.

objevuje lokalizovaný xantogranulom anebo generalizované onemocnění s xantogranulovými ložisky, které se nazývá Erdheimova-Chesterova choroba. Tyto choroby jsou považovány WHO klasifikací za klonální onemocnění s divergentním biologickým chováním.

Mimoto lékařská literatura popisuje jednotku s názvem nekrobiotický xantogranulom, která není zmíněna v poslední verzi WHO klasifikace krevních chorob.

Nekrobiotický xantogranulom má mírně odlišný histologický obraz od klasického xantogranulomu. Někteří autoři jej považují za reaktivní proces vyvolaný určitým typem M-Ig, protože po

potlačení M-Ig regreduje. Jiní autoři ve svých recentních publikacích zařazují nekrobiotický xantogranulom do skupiny vzácných non-Langerhans cell histiocytoses. To je skupinové označení použité ve starší klasifikaci histiocytárních chorob vytvořené odbornou společností Histiocyte Society. Klasifikace Histiocyte Society (na rozdíl od WHO klasifikace) zahrnuje jak reaktivní histiocytózy, tak histiocytózy maligní.

V recentní literatuře je několik větších klinických studií, které se této jednotce věnovaly.

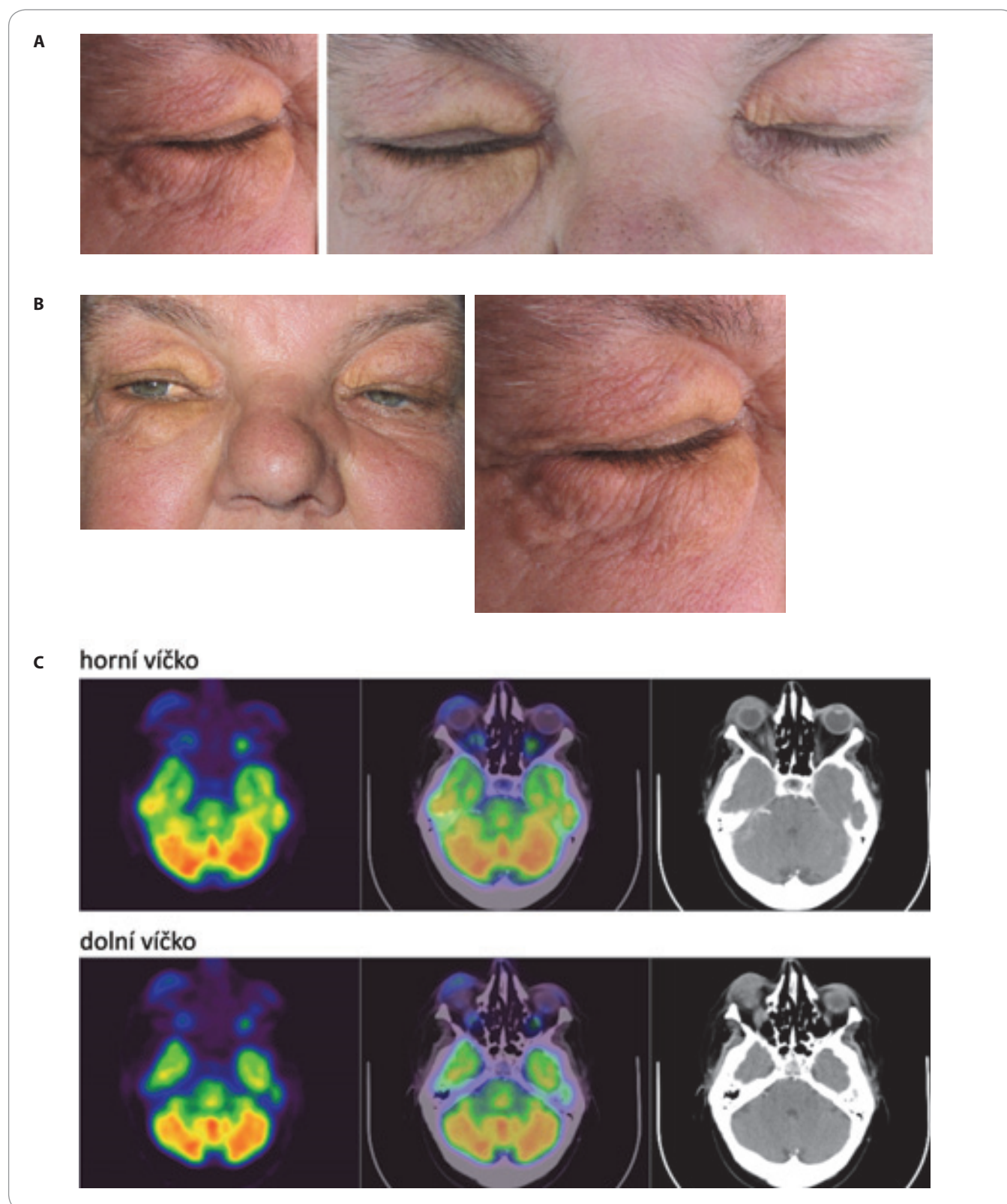
Studie z roku 2020 analyzovala 235 pacientů. U 193 případů (82,1 %) byl přítomný M-Ig. Nejčastěji byl zastoupen

M-IgG-κ (u 117 pacientů, tedy v 50 % případů). Maligní gamapatie byla přítomna u 59 (25,1 % pacientů). Z této studie vzešla takzvaná Delfská kritéria nekrobiotického xantogranulomu, která jsou uvedena v tab. 4 [29]. V roce 2024 byla další studií tato kritéria verifikována [30].

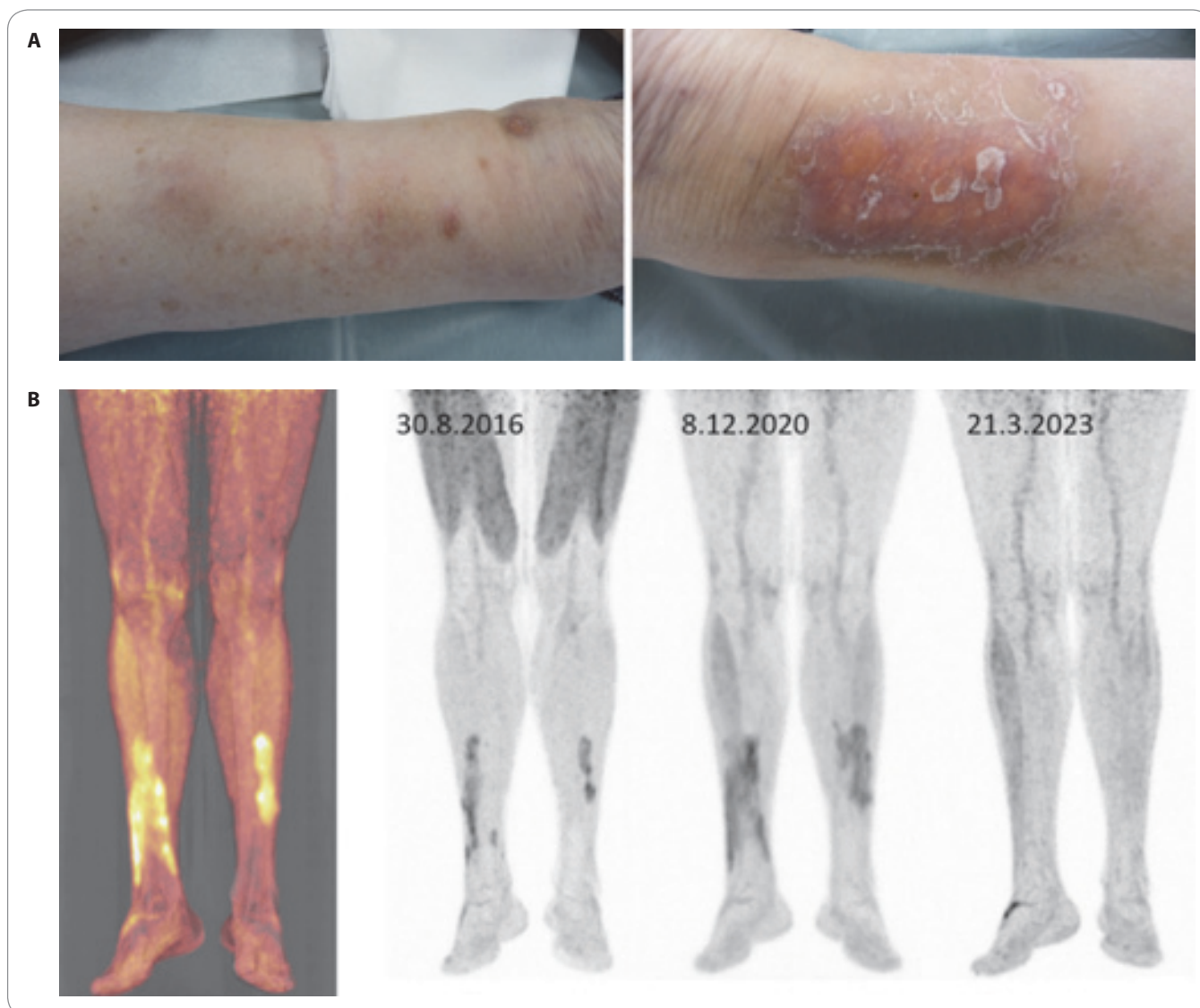
Nekrobiotický xantogranulom v citovaných studiích, a také ve všech popisech případů, vykazuje výraznou asociaci s monoklonální gamapatií a při potlačení této gamapatie má tendenci regredovat. Předpokládanou etiopatogenetickou podstatou je akumulace imunitních komplexů (M-Ig + lipoprotein) v infiltrátech tvořených pěními buňkami (foamy cells) s lokální zánětlivou reakcí ve žlutooranžově zabarveném ložisku.

Při histologickém vyšetření jsou nalézány makrofágy, které akumulují lipidy a vytvářejí typická ložiska pěníných buněk. Dalším morfologickým znakem je nekrobióza (kolagenolýza) v popsaných ložiscích. V ložiscích nekrobiotického xantogranulomu jsou nalézány mimo typické pěníte buňky také epiteloidní buňky, lymfocyty a Toutonovy buňky, odpovídající zánětlivé reakci. Tvorba imunokomplexů může vést k aktivaci komplementu a k poklesu hladiny C4 složky komplementu [29,30].

Termín necrobiosis v případě nekrobiotického xantogranulomu označuje kolagenolýzu. Současná literatura



Obr. 6. Xantogranulom. (A) Nekrobiotický xantogranulom (tj. xantogranulom a přítomnost M-Ig) víček u pacientky s MGUS typu IgM. (B) Orbitální nekrobiotický xantogranulom, infiltrující také svaly orbity, bez další diseminace. (C) PET/CT mozku z pacientky s xantogranulomem: transverzální (neboli axiální) řezy PET (v barevné škále Spectrum), PET/CT a CT. Patrná je infiltrovaná oblast pravého očního víčka (šíře víčka cca 10 mm) s relativně vysokou akumulací FDG (SUV_{max} 4,87). Méně nápadně i vlevo. FDG – fluorodeoxyglukóza, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, M-Ig – monoklonální imunoglobulin, SUV_{max} – maximální standardizovaná hodnota utilizace



Obr. 7. Nekrobiotický xantogranulom. (A) Ložiska v podkoží pacienta s mnohočetným myelomem. Někdy může prosvítat žlutavé zabarvení, jak je vidět vpravo. (B) Zobrazení nekrobiotického xantogranulomu, barevný obraz vlevo ukazuje stav před léčbou, obraz vpravo pak vývoj u pacienta léčeného daratumumabem, revlimidem a dexametazonem a imunomodulačními dávkami nitrožilních imunoglobulinů. Redukce akumulace při léčbě signalizuje léčebnou odpověď.

doporučuje tento termín používat pouze v souvislosti s jednotkami, které tento termín mají v názvu: necrobiotic xanthogranuloma a necrobiosis lipoidica, protože zde je to historicky dáno. V jiných případech je doporučeno místo termínu necrobiosis použít více výstižný popis probíhajícího procesu [31].

Nekrobiotický xantogranulom bývá často lokalizován periorbitálně, ale může postihovat i nitro orbity. Pokud je přítomný na víčkách, způsobuje proptózu, blefaroptózu, skleritidu, zvětšení slzných žlázek a omezuje pohyb očí. Nekrobiotický xantogranulom ale

může být lokalizován kdekoli v těle. U jednoho pacienta jsme léčili obtěžující ložiska xantogranulomu v podkoží lýtek, která komprimovala žilní systém, ale i pacienta, který měl ložisko xantogranulomu v játrech, které po dosažení kompletní remise myelomu totálně vymizelo.

Nekrobiotický xantogranulom může ustoupit, pokud se podaří potlačit tvorbu vyvolávajícího M-Ig. Druhá alternativa léčby je podávání IVIG v imunomodulačních dávkách [29–35]. Xantogranulomy asociované s monoklonální gamapatií v oblasti víček zobrazuje

obr. 6, xantogranulomy mimo obličej pak obr. 7.

Syndrom Schnitzlerové

Syndrom Schnitzlerové je vzácné multisystémové onemocnění středního věku, které způsobuje chronické či opakované výsevy kopřivky, periodické subfebrilie či febrilie, bolesti kostí a někdy i kloubů a patologickou únavu. Onemocnění je spojeno s dysregulací cytokinů (nadprodukce interleukinu-1), a proto je řazeno také mezi autoinflamatorní choroby. Obligátní přítomnost M-Ig jej ale také zařazuje mezi monoklonální gamapa-

Tab. 5. Kritéria syndromu Schnitzlerové [27,28,36,37].

Štrasburská kritéria syndromu Schnitzlerové z roku 2013	Lipskerova kritéria syndromu Schnitzlerové z roku 2001
Velká (obligátní) kritéria	Dvě zásadní kritéria, bez jejich naplnění nelze dg syndrom Schnitzlerové stanovit:
chronický urtikariální raš	urtikariální raš
monoklonální IgM nebo IgG	monoklonální imunoglobulin typu IgM
Malá kritéria	Pro stanovení diagnózy musí být naplněna ještě dvě z následujících kritérií:
recidivující horečka nejasného původu 38° C a vyšší	horečka
objektivní známky abnormální remodelace kostí (při zobrazení scintigrafií skeletu, nebo metodou celotělového MR skeletu, příp. CT skeletu), s bolestí kostí nebo bez ní	artralgie nebo artritida bolesti kostí
neutrofilní dermální infiltrace při biopsii kůže	palpačně zřetelná lymfadenopatie
leukocytóza a/nebo zvýšený CRP	hepatomegalie či splenomegalie
Pro stanovení jednoznačné diagnózy je třeba dvou velkých (obligátních) kritérií a nejméně dvou dalších malých kritérií, pokud je monoklonální imunoglobulin typu IgM, nebo tří malých kritérií, pokud je monoklonální imunoglobulin jiného typu než IgM.	zvýšená hodnota sedimentace leukocytóza abnormální nález při vyšetření kostní morfologie
Pro stanovení pravděpodobné diagnózy je třeba dvou obligátních kritérií a jednoho malého kritéria, pokud je přítomná monoklonální IgM, nebo dvou malých kritérií, pokud je přítomný monoklonální IgG.	Pro stanovení diagnózy bylo zapotřebí přítomnosti urtikarie a monoklonálního imunoglobulinu typu IgM, a dále dvou dalších z výše uvedených příznaků.

tie. Syndrom Schnitzlerové je asociován ve většině případů s M-Ig typu IgM, výjimečně byl asociován s jiným typem M-Ig. Na etiopatogenezi se podílí autoinflamatorní mechanismy s nadprodukcí cytokinů. Pokud léčba monoklonální gamapatie dosáhne parciální remise, tak se zmenší dávky anakinry (antagonisty receptoru interleukinu-1) nutné k potlačení projevů nemoci. To dokazuje souvislost s monoklonální gamapatií, více informací o etiopatogenezi této nemoci však nemáme.

Kožním projevem syndromu Schnitzlerové jsou ataky kopřivky. Její výsev je spojen s dalšími projevy, které tvoří kritéria této jednotky, jak uvádí tab. 5 [36,37].

Na možnost syndromu Schnitzlerové je vhodné vzpomenout si u každého člověka s chronicky recidivující urtikárií a s projevy systémové zánětlivé reakce. Pacienti s tímto syndromem jsou léčeni obvykle hematolog, protože monoklonální gamapatie typu IgM se u nich často transformuje ve Waldenströmovu makroglobulinemii, takže je na ošetřujícím hematologovi, aby tento vývoj včas roz-

poznal a včas začal s cílenou léčbou tohoto onemocnění [36–40].

Léčbou volby je preparát anakinra nebo jiné léky blokující interleukin-1. Léčba potlačující monoklonální gamapatie se používá až při transformaci MGCS do maligní choroby, obvykle při transformaci nemaligní IgM gamapatie do Waldenströmovy makroglobulinemie. Kožní projevy u pacientů s syndromem Schnitzlerové ilustruje obr. 8.

TEMPI syndrom

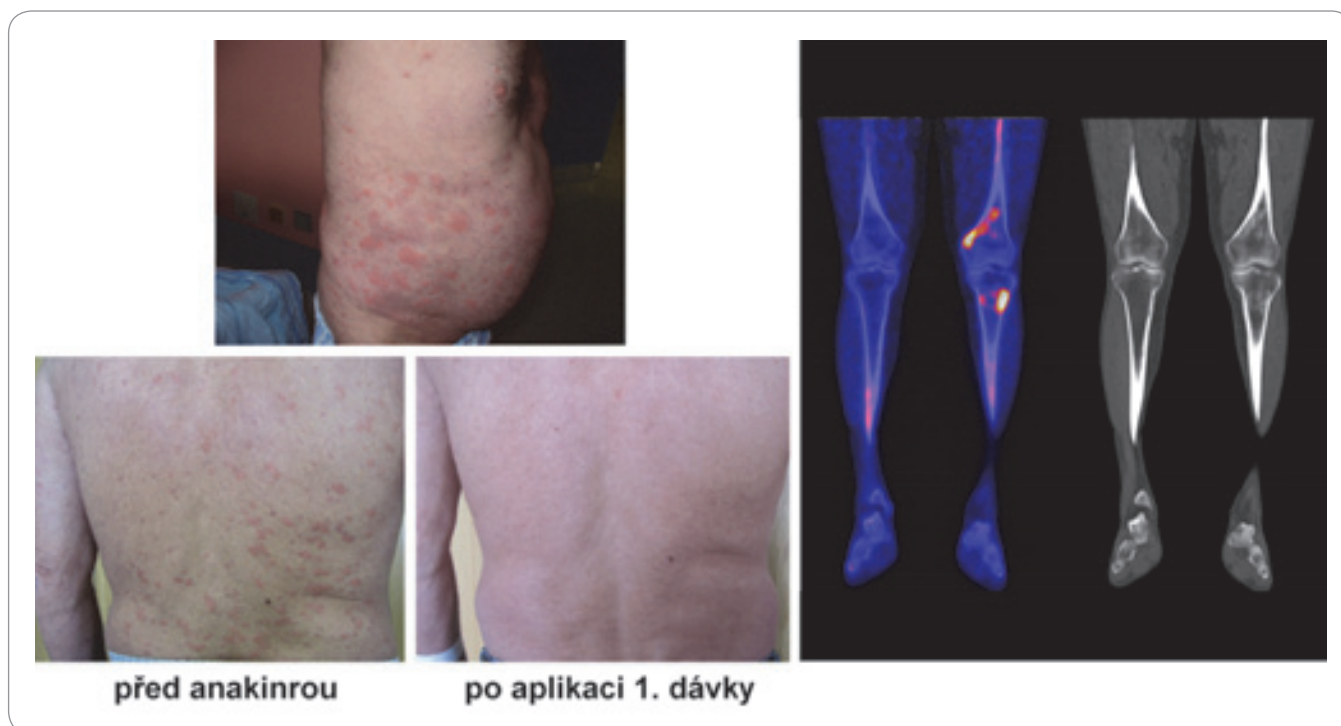
TEMPI syndrom je vzácné multisystémové onemocnění s kožními projevy. Název nemoci je akronym vytvořený z typických symptomů této nemoci: teleangiektazie, erytrocytóza se zvýšenou hladinou erytropoetinu, monoklonální gamapatie, perinefritické kolekce tekutiny a intrapulmonální arteriovenózní spojky (shunt). Obligátní přítomnost M-Ig jej řadí do skupiny MGCS.

TEMPI syndrom je nejčastěji asociován s monoklonální gamapatií typu IgG-κ, jsou ale popsány případy asociované s typem IgA a na našem pracovišti

jsme popsali pacienta s TEMPI syndromem při Waldenströmově makroglobulinemii. Pacienti s touto diagnózou obvykle dlouze unikají rozpoznání diagnózy a jsou vedeni jako sekundární polyglobulie. Pro časnou diagnostiku je nutné u každé erytrocytózy s normální či zvýšenou hodnotou erytropoetinu vyšetřit M-Ig a při jeho prokázání zaměřit diferenciální diagnostiku na tuto chorobu.

Stejně tak nově se objevující teleangiektazie na kůži pacienta by měly vést k vyšetření M-Ig. Při průkazu monoklonální gamapatie u osoby s polyglobulií anebo s nově vznikajícími teleangiektaziemi je nutno diferenciatně diagnostiku vyšetřit možnost POEMS anebo TEMPI syndromu. Obě tyto jednotky způsobují polyglobulii, ale také kožní projevy typu teleangiektazií a hemangiomů.

Typické projevy ilustrují obrazy našeho prvního pacienta s touto chorobou (obr. 9) a podrobnosti o této nemoci uvádí citovaná literatura. Pro diagnostiku byla přijata kritéria viz tab. 6. Dle literatury vede eliminace M-Ig i k eliminaci těchto projevů [41,42].



Obr. 8. Syndrom Schnitzlerové. Atakovitě recidivující chronická kopřivka, monoklonální imunoglobulin, artralgie, osteosklerotické změny (nejcitlivěji je zobrazí NaF-PET/CT vyšetření, viz vpravo dole), zvýšené laboratorní markery zánětu.

AESOP syndrom

AESOP syndrom je vzácné onemocnění charakteristické lividními či erytematózními kožními plochami nad ložiskem kostního plazmocytomu. Název nemoci je opět akronym vytvořený z počátečních písmen typických symptomů nemoci: adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma. Přeloženo: adenopatie (obvykle regionální) s větší kožní erytemovou morfolou nad ložiskem kostního plazmocytomu. AESOP syndrom je velmi vzácnou klinickou jednotkou, která byla akceptována do 5. vydání WHO klasifikace maligních krevních chorob. AESOP je dobře rozpoznatelným kožním syndromem, je charakterizován pomalu expandujícím kožním ložiskem, pod nímž se v hloubi ukrývá solitární kostní plazmocytom.

Předpokládá se, že kožní změny souvisejí s lokální nadprodukcí VEGF solitárním plazmocytomem.

Patologické kožní ložisko má rudou barvu, je hladké a pod kůží prosvítají zmnožené cévy. To je považováno za klasickou variantu. Alternativou mohou být indurované červenohnědé plaky vypadající jako pomerančová kůže. Tato po-

doba AESOP syndromu se označuje jako morphea-like variant. Typickými lokalizacemi je kůže nad sternem, klavikulou, na bocích a v oblasti hypochondria. Většina pacientů má také zvětšené regionální uzliny. Histopatologické vyšetření kožního ložiska prokáže proliferaci kapilár, smíšenou dermální infiltraci a mucinová depozita. Asi 40 % pacientů s AESOP syndromem při pozdějším přešetřování splní kritéria POEMS syndromu, pokud nejsou včas a intenzivně léčeni [43–45]. Kritéria AESOP syndromu uvádí tab. 7 a kožní projevy ilustruje obr. 10.

Pokud je stanovena diagnóza AESOP syndromu, je nutné další šetření jako u každého solitárního plazmocytomu. V případě potvrzení solitárního plazmocytomu a vyloučení mnohočetného myelomu je základem léčby kurativní radioterapie cílená na ložisko plazmocytomu.

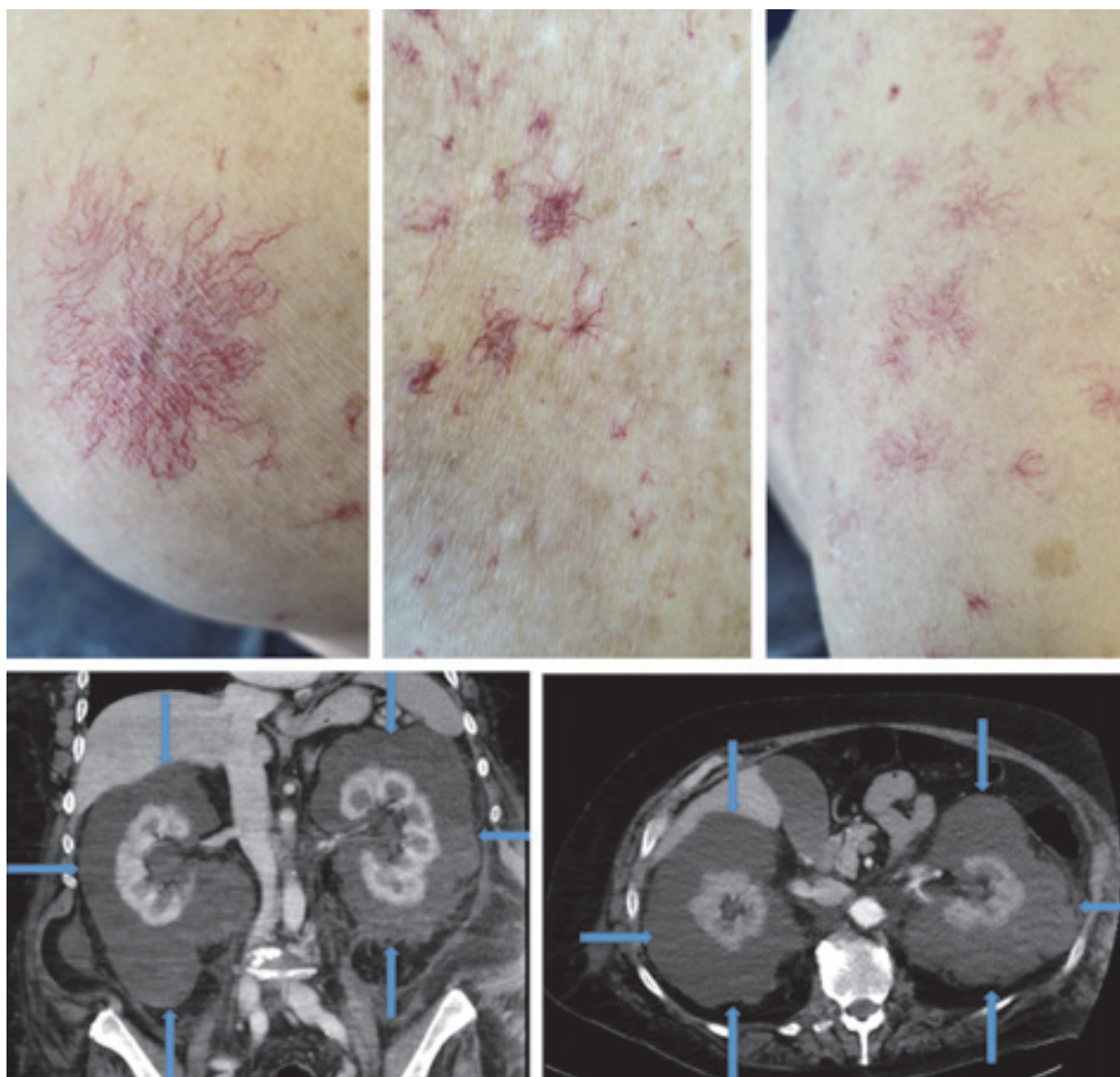
AESOP syndrom je často provázen závažnou neuropatií, první popis se datuje z roku 1938 a další popisy se začaly objevovat zpočátku v neurologické literatuře, protože přidruženým problémem byla neuropatie.

Kryoglobulinemie

Kryoglobulinemie je termín pro přítomnost bílkovin, které kryoprecipitují v cévním řečišti při poklesu teploty pod fyziologické rozmezí. Kryoglobulinemie se klasifikuje dle komponenty, která precipituje. Klinické příznaky závisí na teplotě, při níž kryoprotein gelifikuje.

Kryoglobulin I. typu je tvořen M-IgM nebo jiným typem M-Ig, který samostatně precipituje při ochlazení, aniž by se specificky vázal na jiné bílkoviny. Porucha prokrvení tkání na podkladě kryoglobulinu může vést i k trvalému poškození, nejtěžšími projevy jsou kožní ulcerace a nekrózy a případně poškození ledvin.

Kryoglobulin II. typu je definován jako M-Ig, který se v chladu váže na Fc-fragменты polyklonálních imunoglobulinů jiných tříd. Typicky je to M-IgM, který se váže na Fc-fragменты polyklonálních imunoglobulinů typu IgG. M-IgM má v tomto případě charakter revmatoidního faktoru. Tato nemoc je nazývána smíšená kryoglobulinemie (mixed cryoglobulinaemia). Kryoglobulinemie II. typu je imunokomplexová choroba, a proto má podstatně pestřejší



Obr. 9. TEMPI syndrom. Teleangiektázie na kůži, ale mohou postihnout další tkáně a orgány, erytrocytóza se zvýšenou hodnotou erytropoetinu, monoklonální gamapatie, perinefritická kolekce tekutiny, intrapulmonální shunt (nejlépe dokumentovatelné kontrastní echokardiografií).

Tab. 6. Kritéria TEMPI syndromu, které v roce 2020 zveřejnil David Sykes [41].

Velká kritéria a časná kritéria (obligátní)

teleangiektázie (na kůži viditelné) ale mohou být i v orgánech

erytrocytóza a zvýšená plazmatická koncentrace erytropoetinu

monoklonální gamapatie

Malá kritéria a pozdní kritéria (fakultativní)

perinefritická kolekce tekutiny

intrapulmonální arteriovenózní zkraty (nejlépe prokazatelné metodou kontrastní echokardiografie)

Další znaky

žilní trombózy, serózní výpotky, komplikace z teleangiektázií mimo kůži

TEMPI – teleangiektázie, erytrocytóza, monoklonální gamapatie, perinefritická kolekce tekutiny, intrapulmonální arteriovenózní spojka

Tab. 7. Kritéria AESOP syndromu [43–45].

Makroskopické a mikroskopické vyšetření kožního ložiska

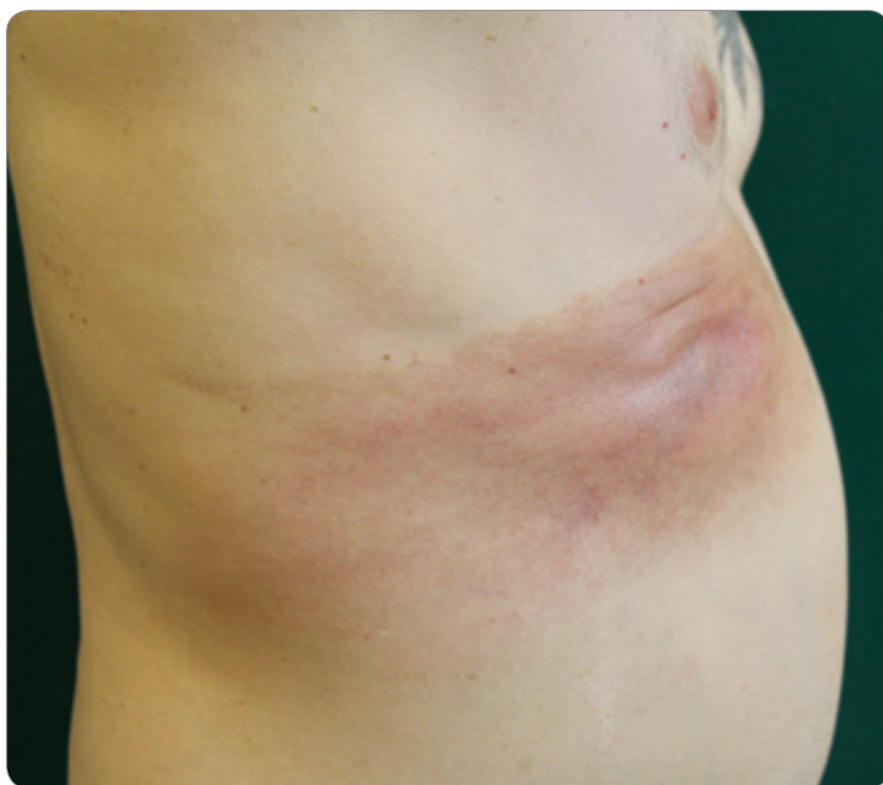
- charakteristický makroskopický vzhled kožního ložiska
- histologický průkaz typických kožních změn, k nimž patří dilatované kapiláry, dermální depozita mucinu a mírná zánětlivá infiltrace

Zobrazovací a histologické vyšetření kostního ložiska

- průkaz solitárního plazmocytomu v kosti

Stanovení diagnózy vyžaduje naplnění všech kritérií.

AESOP – adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma



Obr. 10. Pomalu se zvětšující hnědavý zvlněný plak barvy pomerančové slupky (peau d'orange) lokalizovaný nad plazmocytomem v žeburu [45]. Nemoc diagnostikoval a léčil prof. Dr. Dan Lipsker ve Štrasburku. Autor popsal více podobných případů v odborné literatuře a pro časopis Klinická onkologie poskytl zatím nepublikovanou fotografii kožního erytému u pacienta se AESOP syndromem.

projevy než kryoglobulinemie I. typu. Ke kožním projevům kryoglobulinemie II. typu patří livedo retikularis. Pacienti mohou mít hyperpigmentace na dolních končetinách jako následky opakované purpury. Tyto hyperpigmentace mohou tvořit i hmatná kožní zduření. Taktéž ulcerující ložiska na kůži patří k možným projevům. Všechny tyto projevy jsou důsledkem imunokomplexové vaskulitidy [46–53].

Kryoglobulin III. typu (synonymem je polyklonální kryoglobulin) je tvořen pouze polyklonálními imunoglobuliny s tepelnou charakteristikou kryoglobulinů. Kryoglobulinemie III. typu je pozorována nejčastěji v souvislosti s hepatitidou C, která vyvolává lymfoproliferativní odpověď. Hepatitida C se může transformovat do maligní lymfoproliferace, frekvence přechodu dosahuje až 10 %. Typické projevy této formy kryoglobuli-

nemie jsou artralgie a kožní purpura, podobně jako u II. typu kryoglobulinemie. Kryoglobulinemie II. typu stejně jako kryoglobulinemie III. typu vytváří kryoprecipitáty, které jsou směsí imunoglobulinů IgG a IgM. Proto se oběma typům říká také smíšená kryoglobulinemie. Podrobnosti o analýze kryoglobulinu uvádí Kušnierová [46]. Projevy kryoglobulinemie shrnuje tab. 8. Pestrost projevů smíšené kryoglobulinemie zdůrazňuje schéma 2.

Několik projevů kryoglobulinemie u našich pacientů ilustruje obr. 11. Akutní léčbou, zvláště u kryoglobulinemie typu IgM, je plazmaferéza. Hlavní kauzální léčbou je pak potlačení buněčné populace, která kryoglobulin produkuje [54].

Cutis laxa

Termínem cutis laxa se označují vrozená či získaná onemocnění, která se projevují lokální či generalizovanou ztrátou elasticity kůže, takže ta začne být povislá a vytváří řasy. Nemoc způsobuje lokální či generalizovanou degradaci elastických vláken. Upřednostníme latinský termín, český ekvivalent „volná kůže“ jsme v literární databázi medvik.cz nenašli.

V případech získané formy choroby zvané cutis laxa tvoří monoklonální gamapatie 27 %. Cutis laxa je popsána jak v souvislosti s mnohočetným myelomem, tak v souvislosti s dalšími monoklonálními gamapatiemi, včetně nemoci zvané choroba z ukládání lehkých a těžkých řetězců (heavy and light-chain deposition diseases). Zahraniční literatura popisuje jednotlivé případy i malé série pacientů se získanou formou cutis laxa. V domácí literatuře není zatím popis případu cutis laxa, který by souvisel s mo-

Tab. 8. Typy kryoglobulinů a jejich charakteristika.

Typ	Frekvence* (%)	Klonální původ	Třída	Obvyklé koncentrace (g/l)	Hlavní klinické příznaky	Asociovaná onemocnění
I	10–25	mono-klonální	nejč. IgM-κ, vzácněji IgM-λ, IgG, vzácně IgA nebo volné lehké řetězce	5–20	gangréna, akrocyanóza, Raynaudův syndrom	lymfoproliferativní onemocnění (MGUS, Waldenströмова makroglobulinemie, myelom aj.)
II	25–60	mono-klonální + poly-klonální	monoklonální Ig (zpravidla IgM-κ, vzácně IgG) chovající se jako autoprotilátka proti polyklon. IgG (vykazuje tedy aktivitu revmatoidního faktoru)	1–5	purpura, artralgie, poškození jater, ledvin, neurologické příznaky	systémová autoimunitní onemocnění (Sjögrenův syndrom, SLE, RA), lymfoproliferativní onemocnění (NHL), solidní tumory, nemoc chladových aglutininů, infekce: HCV, HBV, HIV, esenciální smíšená kryoglobulinemie (neznámá příčina)
III	25–60	poly-klonální (nebo oligo-klonální** + poly-klonální)	jedna nebo více tříd	< 1	purpura, artralgie, poškození jater	systémová autoimunitní onemocnění (SLE, RA), gastrointestinální choroby solidní tumory, infekce: HBV, HCV, HIV, EBV, CMV aj, esenciální smíšená kryoglobulinemie (neznámá příčina)

* Frekvence jednotlivých typů kryoglobulinů se může značně lišit podle toho, od jakých pacientů jsou do laboratoře posílány vzorky (hematoonkologičtí pacienti mají převážně typ I, revmatologičtí pacienti a pacienti z infekčních ambulancí/klinik převážně typy II a III).

** Pokud je termín „oligoklonální“ použit ve smyslu „dva a více různých monoklonálních imunoglobulinů“, vyčleňuje se někdy kryoglobulin takového složení do podkategorie IIB.

CMV – cytomegalovirus, EBV – virus Epstein-Barr, HBV – virus hepatitidy B, HCV – virus hepatitidy C, HIV – virus získané lidské imunodeficiency, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu, NHL – non-hodgkinský lymfom, SLE – systémový lupus erythematosus, RA – revmatoidní artritida

Kryoglobulinemie typu IgM (II. typu)

(může provázet jak MW, tak i MGCS typu IgM)

Vyšetření: vyšetření kryoglobulinu, typ kryoglobulinu 1–3, vyš. monoklonálních imunoglobulinů, neurologické vyš. včetně EMG, screening autoimunit, biopsie, vyšetření

Léčba

Akutní léčba

terapeutická plazmaferéza

Systémová léčba

antiCD20 protilátka + kortikoid u mladých s MGCS
antiCD20 protilátka + kortikoid + bendamustin
a jiné postupy používané u MW

Spektrum příznaků

Kožní: purpura, livedo retikularis, akrocyanóza, chladová urtika, distální ischemie, kožní ulcerace, a kožní nekrózy

Neurologické: periferní neuropatie

Ledvinné: glomerulonefritida, nefrotický syndrom

Hyperviskozita: krvácení, porucha zraku, bolesti hlavy, ischemie CNS

Muskuloskeletální: myalgie, artralgie, artritida

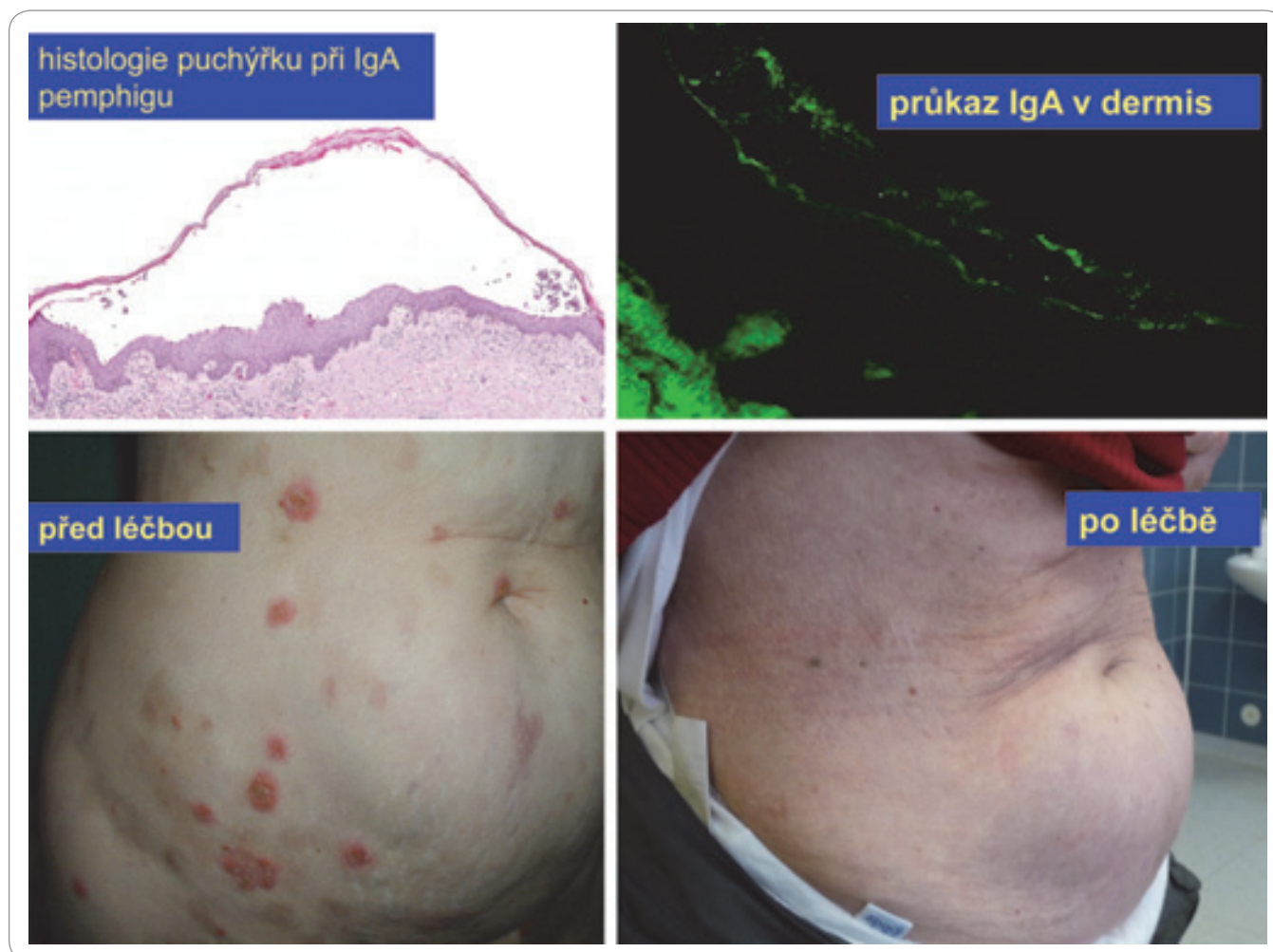
Velmi vzácné: gastrointestinální, plicní

Schéma 2. Projevy smíšené makroglobulinemie.

EMG – elektromyografie, MGCS – monoklonální gamapatie klinického významu, MW – Waldenströмова makroglobulinemie



Obr. 11. Kryoglobulinemie. (A,B). Nekróza v oblasti paty (A) a prstů (B), které vznikly po prochlazení o osoby s kryoglobulinemií. (C) Nohy pacientky se změnami typu livedo reticularis při prokázané kryoglobulinemii typu IgM. Mapovité změny zabarvení kůže. Míra infiltrace kostní dřeně odpovídala MGUS typu IgM, nikoliv Waldenströmově makroglobulinemii. (D) Defekty na bérkách, které se po potlačení tvorby kryoglobulinu léčbou vyhojily. Změny jsou způsobené vaskulitidou při kryoglobulinemii. (E) Zánět ušního lalůčku na podkladě kryoglobulinemické vaskulitidy, který vznikl po prochlazení pacienta s IgM gamapatií.
MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu



Obr. 12. Pemphigus u pacientky s IgA-myelomem.

monoklonální gamapatií, zatímco hereditární případy jsou popsány v domácí pediatričské literatuře [55–58].

Kožní změny s nižší pravděpodobností souvislosti s M-Ig

Ze skupiny kožních změn s nižší asociací s monoklonální gamapatií uvedeme pouze zmínku o IgA pemphigu.

Subkorneální pustulózní dermatóza neboli IgA-pemphigus

Pemphigus je skupina vzácných autoimunitních puchýřnatých chorob, u kterých dochází k tvorbě puchýřů (bul) jak na kůži, tak i na sliznicích. Jméno nemoci je odvozeno z řeckého slova pemphix, což znamená puchýř. Puchýře vznikají v epidermis poškozením intraepidermální adheze, spojů mezi

buňkami (akantolýza). Autoprotilátky způsobující toto onemocnění jsou namířeny proti strukturám mezibuněčných spojů v epidermis. Ve vzácných případech může být touto protilátkou poškozující kůži také M-Ig, tvořený benigní či maligní plazmocelulární populací.

Setkali jsme se s pacientkou, které trpěla pemphigem po mnoho let, zatímco byla v naší ambulanci sledována pro monoklonální gamapatii nejistého významu (MGUS) typu IgA. MGUS se u této pacientky postupně vyvíjel a transformoval do symptomatického mnohočetného myelomu. Léčba myelomu u této pacientky dosáhla kompletní remise (úplné vymizení M-Ig, potvrzené negativní imunofixační elektroforézou) a překvapivě vymizely morfy pemphigu. Po letech došlo k recidivě myelomu, a ta byla opět spojena s recidivou pem-

phigu. Recidiva pemphigu související s recidivou myelomu jasně potvrzuje souvislost.

Ve světové medicínské literatuře jsou popsány četné případy, kdy touto autoprotilátkou byl M-IgA. Léčba, která úspěšně potlačila tvorbu M-IgA, zastavila také tvorbu nových puchýřků a pustul. Pro stanovení diagnózy je přínosný morfologický průkaz imunoglobulinových IgA depozit intercelulárně v epidermis s průkazem toho samého typu imunoglobulinu (příp. toho samého izotypu M-Ig a typu lehkého řetězce, jako má cirkulující M-Ig). Pemphigus je autoimunitní onemocnění kůže způsobené autoprotilátkami a v některých případech mohou kůži poškozovat právě molekuly M-Ig, obvykle typu IgA [59–62]. Bulózní kožní poškození, tzv. IgA pemphigus, zobrazuje obr. 12.

Závěr

Kožní změny mají velmi často vazbu na různá systémová onemocnění. V textu jsou popsány jednotky etiopatogeneticky úzce svázané s monoklonální gamapatií [63]. Je důležité, aby dermatologové tyto jednotky znali a vždy u nich požádali o vyšetření M-Ig a FLC. Pokud prokáží přítomnost M-Ig a/nebo patologické koncentrace či poměry FLC, pak je důležité, aby stav těchto pacientů probírali s hematology, kteří jim mohou poskytnout cílenou léčbu po schválení plátcem zdravotní péče.

Dedikace

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

Literatura

- Cetkovská P, Pizinger K, Štok J. Kožní změny u interních onemocnění. Praha: Grada 2010.
- Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(1): 45–52. doi: 10.1111/jdv.13847.
- Ríos-Tamayo R, Paiva B, Lahuerta JJ et al. Monoclonal gammopathies of clinical significance: a critical appraisal. *Cancers (Basel)* 2022; 14(21): 5247. doi: 10.3390/cancers14215247.
- Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J* 2022; 12(4): 58. doi: 10.1038/s41408-022-00661-1.
- Berk-Krauss J, Rosenbach M. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance. *J Am Acad Dermatol* 2025; 93(4): 1042–1048. doi: 10.1016/j.jaad.2025.05.1432.
- Iberrí D, Liedtke M. MGCS: where do we stand today? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024; 2024(1): 482–488. doi: 10.1182/hematology.2024000572.
- Flodrová P, Pika T, Flodrová P. AL amyloidóza v obrazech. *Trans Hematol Dnes* 2014; 20(3): 76–80.
- Pika T. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), Myelomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. *Trans Hematol Dnes* 2022; 28(Suppl 1): 6–40.
- Khogeer A, Dupuy A. Cutaneous macroglobulinosis with Waldenström macroglobulinemia and Bing-Neel syndrome: a case report. *JAAD Case Rep* 2025; 61: 82–84. doi: 10.1016/j.jidcr.2025.04.009.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(12): 1934–1950. doi: 10.1002/ajh.27081.
- Lee K, Kourelis T, Tschautscher M et al. Capillary leak phenotype as a major cause of death in patients with POEMS syndrome. *Leukemia* 2025; 39(3): 703–709. doi: 10.1038/s41375-024-02489-z.
- Gallardo-Pérez MM, Negrete-Rodríguez P, Gertz MA et al. The Latin-American experience in POEMS syndrome: a study of the GELAMM (Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple). *Acta Haematol* 2025; 148(3): 249–257. doi: 10.1159/000540890.
- Talbot A, Forgeard N, Vaugeois T et al. Teclistamab for heavily pretreated relapsed / refractory POEMS syndrome. *Haematologica* 2025. doi: 10.3324/haematol.2025.287606.
- Krausová A, Ježková J. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa. 2023 [online]. Dostupné

- z: <https://www.tigis.cz/casopisy/pro-lekare/psychiatrie11/item/1485-dmex-2-2023>.
- Minarik J, Ščudla V, Bačovský J et al. POEMS syndrom. *Onkologie* 2011; 5(3): 151–154.
- Ueda F, Okuda M, Aburano H et al. Cranial pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: evaluation by pre- and post-contrast FLAIR and T weighted imaging. *Magn Reson Med Sci* 2017; 16(3): 231–237. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0014.
- Briani C, Manara R, Lessi F et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: dramatic cerebral MRI improvement after lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 539–541. doi: 10.1002/ajh.23148.
- Ziff OJ, Hoskote C, Keddle S et al. Frequent central nervous system, pachymeningeal and plexus MRI changes in POEMS syndrome. *J Neurol* 2019; 266(5): 1067–1072. doi: 10.1007/s00415-019-09233-z.
- Adam Z, Řehák Z, Keřkovský M et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance with osteosclerotic lesions – a case report and a literature review. *Klin Onkol* 2024; 37(3): 209–219. doi: 10.48095/ccko.2024209.
- Li ZY, Chen JJ, Lu FY et al. Non-POEMS osteosclerotic multiple myeloma: clinical characteristics and differential diagnosis. *J Bone Oncol* 2024; 45: 100595. doi: 10.1016/j.jbo.2024.100595.
- Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(1): 66–72. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.007.
- Theves F, Lahuna C, Mahévas T et al. Plasma cell-directed therapies induce profound clinical and durable responses in patients with severe or relapsed/refractory scleromyxedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2025; 39(5): 1011–1016. doi: 10.1111/jdv.20257.
- Di Battista M, Grosso M, Marciano A et al. Efficacy of intravenous immunoglobulins in severe scleromyxedema dysphagia assessed by oesophageal scintigraphy. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42(8): 1706. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/2a5goh.
- Adam Z, Szturcz P, Krejčí M et al. Monoclonal immunoglobulin (M-Ig) and skin diseases from the group of mucinosis – sclerodema adultorum Buschke and scleromyxedema. Description of four cases and an overview of therapies. *Vnitr Lek* 2015; 61(12): 1072–1087.
- Knobler R, Geroldinger-Simić M, Kreuter A et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, part 2: scleromyxedema and sclerodema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38(7): 1281–1299. doi: 10.1111/jdv.19937.
- Král Z, Krejčí M, Pour L et al. Vzácné kožní změny asociované s monoklonální gamapatií: skleredém, skleromyxedém a IgA pemfigus – popis pěti případů a přehled léčebných možností. *Trans Hematol Dnes* 2020; 26(3): 226–235.
- Cohen YK, Elperin DJ. Diffuse normolipemic plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy. *Dermatol Pract Concept* 2015; 5(4): 65–67. doi: 10.5826/dpc.0504a16.
- Adam Z, Szeligová L, Krejčí M et al. Diffuse plane normolipemic xanthomatosis and necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy – determining the disease stage with PET-CT and treatment experience. Two case studies and literature review. *Vnitr Lek* 2010; 56(11): 1158–1168.
- Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA et al. A multicenter cross-sectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. *JAMA Dermatol* 2020; 156(3): 270–279. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4221.
- Bassir F, Valido K, Maciejewski KR et al. Validation of the delphi consensus diagnostic criteria for necrobiotic xanthogranuloma. *JAMA Dermatol* 2024; 160(12): 1361–1362. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.3198.

- Gupta S, Joshi R, Chikhalkar S et al. Understanding the term „necrobiosis“. *Indian Dermatol Online J* 2024; 15(3): 552–555. doi: 10.4103/idoj.idoj_674_23.
- Adam Z, Veselý K, Motýčková I et al. Eyelids with yellow granulomas and cough – periocular xanthogranuloma associated with adult-onset asthma. A case study and an overview of clinical forms of juvenile xanthogranuloma and its therapy. *Vnitr Lek* 2012; 58(5): 365–377.
- Adam Z, Řehák Z, Adamová Z et al. Slow increase of bilirubin concentration during administration of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone for multiple myeloma (unmasking previously undiagnosed Gilbert syndrome) and disappearance of necrobiotic xanthogranuloma after complete remission of multiple myeloma. *Klin Onkol* 2022; 35(4): 315–322. doi: 10.48095/ccko.2022315.
- Adam Z, Pour L, Řehák Z et al. Complete remission of necrobiotic xanthogranuloma after disappearance of monoclonal immunoglobulin induced by bortezomib, lenalidomide and dexamethasone. *Vnitr Lek* 2021; 67(6): 352–356.
- Steinhelfer L, Kühnel T, Jägle H et al. Systemic therapy of necrobiotic xanthogranuloma: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 132. doi: 10.1186/s13023-022-02291-z.
- Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5): 562–568. doi: 10.1111/all.12129.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1): 37–44. doi: 10.1097/00005792-200101000-00004.
- Adam Z, Šedivá A, Koukalová R et al. Schnitzler's syndrome differential diagnostics, and overview of therapeutic options and description of 5 cases treated with anakinra. *Vnitr Lek* 2016; 62(9): 713–727.
- Adam Z, Tomiška M, Řehák Z et al. Transformation of IgM-MGUS into Waldenström's macroglobulinemia in two of six patients treated for Schnitzler's syndrome. *Vnitr Lek* 2021; 67(E-3): 15–23.
- Adam Z, Mayer J, Pour L et al. Autoinflammatory diseases se symptomy, které připomínají maligní krevní choroby – syndrom Schnitzlerových, Stillova choroba dospělých, SAPHO a VEXAS syndrom. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(3): 151–168. doi: 10.48095/ccta2024prolekare.cz13.
- Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood* 2020; 135(15): 1199–1203. doi: 10.1182/blood.201904216.
- Adam Z, Leová L, Patočková M et al. Description of TEMPI syndrome in Waldenström's macroglobulinemia. *Klin Onkol* 2025; 38(4): 283–301. doi: 10.48095/ccko.2025283.
- Shaker N, Sanguenza OP. Concomitant AESOP and POEMS syndrome in the context of osseous and cutaneous plasmacytomas: answer. *Am J Dermatopathol* 2023; 45(12): 852–853. doi: 10.1097/DAD.0000000000002561.
- Yan W, Lv R, Xu J et al. Adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma (AESOP) syndrome: a case report and literature review. *Ann Hematol* 2024; 103(1): 339–341. doi: 10.1007/s00277-023-05465-2.
- Lipsker D, Rondeau M, Massard G et al. The AESOP (adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma) syndrome: report of 4 cases of a new syndrome revealing POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, onoclonal protein, and skin changes) syndrome at a curable stage. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1): 51–59. doi: 10.1097/00005792-200301000-00005.
- Kušnierová P. Laboratorní diagnostika monoklonálních gamapatií. Ostravská univerzita 2022.
- Duggal S, Kattamuri LVP, Toutoungy M et al. Exploring cryoglobulinemia's clinical Odyssey: a case series. *EJHaem* 2025; 6(2): e70029. doi: 10.1002/jha.2.70029.

48. Codes-Méndez H, Jeria S, Park HS et al. Clinical and serological profiles in cryoglobulinemia: analysis of iso-types and etiologies. *J Clin Med* 2024; 13(20): 6069. doi: 10.3390/jcm13206069.
49. Sečnicková Z. Kryoglobulinémie a kryofibrinogémie. *Cesk Dermatovenerol* 2018; 8(3): 184–188.
50. Čermáková Z, Gottwaldová J. Kryoglobulinémie a její rizika při laboratorním vyšetřování – kazuistika. *Klin Biochem Metab* 2009; 17(2): 79–80.
51. Adam Z, Zdražilová Dubská L, Pour L et al. Kryoglobulinémie z úhlu pohledu jednotlivých medicínských odborností. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(4): 213–223. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz19.
52. Jančová E, Tesař V, Stejskalová A et al. Postižení ledvin u kryoglobulinémie. *Prakt Lek* 1998; 78(3): 109–114.
53. Minařík J, Píka T, Bačovská J et al. Kryoglobulinemická vaskulitida u nemocného s mnohočetným myelomem. *Intern Med Praxi* 2012; 14(12): 478–480.
54. Battaglini J, Henderson J, Sancharawala V et al. Teclistamab therapy for refractory type 1 cryoglobulinemia. *Haematologica* 2025; 110(8): 1891–1893. doi: 10.3324/haematol.2025.287313.
55. Khodeir J, Ohanian P, Feghali J. Acquired cutis laxa: a clinical review. *Int J Dermatol* 2024; 63(10): 1334–1356. doi: 10.1111/ijd.17338.
56. Nota NM, Westerman M. Severe cutis laxa caused by immunoglobulin M gammopathy. *Br J Haematol* 2022; 196(4): 802. doi: 10.1111/bjh.17912.
57. Gillion V, Vekemans MC, Rinsant A et al. Acquired cutis laxa from heavy chain deposition disease. *Kidney Int* 2022; 102(6): 1432–1433. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.035.
58. Jachiet M, Harel S, Saussine A et al. Cutis laxa associated with monoclonal gammopathy: 14 new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79(5): 945–947. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.039.
59. Simionescu O, Tudorache SI. Autoimmune pemphigus: difficulties in diagnosis and the molecular mechanisms underlying the disease. *Front Immunol* 2025; 16: 1481093. doi: 10.3389/fimmu.2025.1481093.
60. Adam Z, Feit J, Krejčí M et al. IgA pemphigus accompanying multiple myeloma has disappeared following the treatment with bortezomib (Velcade), cyclophosphamide and dexamethasone. Case study and literature review. *Vnitr Lek* 2009; 55(10): 981–990.
61. Koga H, Tsutsumi M, Teye K et al. Subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus associated with multiple myeloma: a case report and literature review. *J Dermatol* 2023; 50(2): 234–238. doi: 10.1111/1346-8138.16516.
62. Kridin K, Patel PM, Jones VA et al. IgA pemphigus: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(6): 1386–1392. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.059.
63. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388.
64. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz J-D et al. Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood* 2020; 135(14): 1101–1110. doi: 10.1182/blood.2019002300.

Změny hemostázy a další poruchy způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci

Changes in hemostasis and other disorders caused by monoclonal immunoglobulin and/or free light chains

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

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Monoklonální imunoglobulin a/nebo volné lehké řetězce způsobují pestré komplikace, které mohou postihnout snad všechny tkáně či orgány. **Cíl:** Monoklonální imunoglobulin může zasáhnout do hemostázy a způsobit jak hyperkoagulaci, tak hemoragickou diatézu. U pacientů s nemaligní gamapatií a zatím neléčeným mnohočetným myelomem jsou častější komplikace trombotické než hemoragické. Monoklonální imunoglobulin může výjimečně mít i vlastnost autoprotilátky, a způsobovat tak různorodé poškození orgánů. Z těch častějších forem je to nemoc chladových aglutininů, neuropatie, různé formy poškození oka. V textu jsou pak zmiňovány i méně časté poruchy. **Závěr:** Všechny komplikace popsané v textu mohou být způsobeny monoklonálním imunoglobulinem, ale mohou mít i jiné příčiny. Pokud se podaří prokázat etiopatogenetickou souvislost těchto problémů s monoklonálním imunoglobulinem, tak může cílená léčba potlačující jeho tvorbu vést k vymizení problému.

Klíčová slova

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

Summary

Background: Monoclonal immunoglobulin and/or free light chains cause diverse complications that can affect almost all tissues or organs. **Aim:** Monoclonal immunoglobulin can interfere with hemostasis and cause both hypercoagulation or hemorrhagic diathesis. In patients with non-malignant gammopathy and untreated multiple myeloma, thrombotic complications are more common than hemorrhagic complications. Exceptionally, monoclonal immunoglobulin can also exhibit the properties of an autoantibody and cause diverse organ damage. Among the more common forms, there is cold agglutinin disease, neuropathy, and various forms of eye damage. In the text, less common disorders are also mentioned. **Conclusion:** All the complications described in the text may be caused by monoclonal immunoglobulin, but they can also have other causes. If it is possible to establish an etiopathogenetic connection of these problems with monoclonal immunoglobulin, then targeted treatment that suppresses its production may lead to the disappearance of the problem.

Key words

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

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,
pour.ludek@fnbrno.cz

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

doi: 10.48095/ccko202631

Úvod

Tento text je pokračováním série článků, které popisují jednotlivé formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Multisystémovým chorobám způsobeným monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci, které (mimo jiné) poškozuji ledviny, byl věnován samostatný článek. Druhý článek se zaměřil na multisystémové poruchy při monoklonálních gamapatiích, které (mimo jiné) poškozuji kůži.

Do tohoto třetího zařazujeme patologické stavy, které vznikají interferencí monoklonálního imunoglobulinu s hemostázou, a dále různé imunologicky mediované poruchy, s nimiž může ale i nemusí souviset monoklonální imunoglobulin. Zmiňujeme také možné poškození oka. U každé jednotky uvádíme, zda je její etiologie jednoznačně způsobena gamapatií, nebo zda má popisovaná jednotka více možných vyvolávajících příčin. V těchto třech článcích chceme stručnou formou upozornit na všechny vzácné nemoci řazené do skupiny monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS).

Vliv monoklonálního imunoglobulinu a/nebo volných lehkých řetězců na hemostázu

Monoklonální gamapatie může zasahovat do procesu hemostázy a vychylovat rovnováhu jak trombotickým, tak hemoragickým směrem. U pacientů s nemaligní gamapatií či zatím neléčeným mnohočetným myelomem je koagulace častěji vychylována směrem k trombotické diatéze než k hemoragické.

Tromboembolické komplikace u monoklonálních gamapatií

V roce 2023 Dimopoulos et al. vydali publikaci Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance, která shrnuje již dříve publikované epidemiologické studie, které prokázaly významně vyšší riziko vzniku tromboembolických komplikací u pacientů nejen s mnohočetným myelomem, ale také s monoklonální gamapatií nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined

significance – MGUS). Autoři stručně shrnuli i v té době známé mechanismy hyperkoagulačních stavů u monoklonálních gamapatií [1,2].

Zde uvedeme jen výsledky studie zveřejněné v roce 2025. Sledováno bylo 3 668 pacientů s MGUS. Při mediánu sledování 3,7 roku zjistili 10,3 případů žilních trombóz a 21 případů arteriálních trombóz v přepočtu na 1 000 osob. Ve skupině osob bez MGUS to bylo 6,0 žilních a 13,8 arteriálních trombóz v přepočtu na 1 000 osob. Statisticky byl významně vyšší jen počet žilních trombóz ve skupině v MGUS ve srovnání s kontrolní skupinou [3].

Monoklonální imunoglobulin ovlivňuje koagulační kaskádu na více místech, často interferencí na úrovni systému aktivovaného proteinu C, což pak vyústí v trombotickou, případně i embolickou komplikaci [4–7].

Teprve nedávno rozpoznanou etiopatogenezi trombofilních stavů u gamapatií je aktivita monoklonálního imunoglobulinu namířená proti destičkovému faktoru 4 (platelet factor 4 – PF4). Protilátky proti tomuto faktoru hrají centrální roli v patofyziologii trombóz a trombocytopenií u heparinem indukované trombocytopenie a vakcínou indukované trombocytopenie. Popsány byly ovšem případy, kdy rekurentní trombózy při současné trombocytopenii byly způsobeny aktivitou monoklonálního imunoglobulinu proti PF4. Typické znaky této poruchy jsou opakované trombózy, perzistující trombocytopenie a pozitivita klasického testu na heparin indukovanou trombocytopenii. Na tuto spojitost autoři upozornili i v názvu článku – Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance – v němž poukazují na možnou vazbu mezi trombózou, trombocytopenií a monoklonální gamapatií [8–10].

Tromboembolické komplikace se mohou manifestovat jako akutní plicní embolie anebo jako sukcesivní plicní embolizace způsobující pomalu narůstající dušnost a vedoucí k plicní hypertenzi. Obě tyto poruchy někdy bývají prvním příznakem mnohočetného myelomu. A proto specialisté hemokoagulačních ambulancí při vyšetřování příčiny trombotické diatézy vždy pro-

vádějí analýzu přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a volných lehkých řetězců. A někdy tak odhalí dříve nepoznaný MGUS anebo mnohočetný myelom [3–7].

Krvácivé poruchy provázející monoklonální gamapatie

Krvácivé poruchy jsou u osob s nemaligní gamapatií či zatím neléčeným mnohočetným myelomem méně časté než poruchy trombotické. Vyjma krvácivých komplikací při získaném von Willebrandově syndromu může monoklonální imunoglobulin zasahovat do systému hemostázy na četných dalších místech a způsobovat hemoragickou diatézu. Je obtížné přesně pojmenovat a určit místo v koagulační kaskádě, kde nastala porucha. A tak se mnohdy konstatuje, že je to hemoragická diatéza související s monoklonální gamapatií bez další specifikace. Analýzy příčin krvácivých stavů vedly k rozpoznání následujících příčin:

- deficit faktoru X, který je vychytáván amyloidovými hmotami;
- deficit faktoru V;
- dysfibrinogenemie;
- získaná hemofilie;
- získaná trombocytopenie [4,5,11–14].

Proto je u pacientů s monoklonálními gamapatiemi vhodné anamnesticky zjišťovat případné předcházející známky hemoragické diatézy. V případě, že náš pacient s mnohočetným myelomem či jinou gamapatií jde na operaci, má koagulační část předoperačního vyšetření na starosti koagulační specialista, který obvykle volí rozsáhlejší spektrum vyšetření než u pacientů bez monoklonální gamapatie. Naopak při diferenciální diagnostice hemoragické diatézy nejasné etiologie je vhodné vždy vyšetřit monoklonální imunoglobulin a volné lehké řetězce [8–14].

Získaný von Willebrandův syndrom

Von Willebrandův syndrom je hemoragická porucha způsobovaná deficitem aktivity von Willebrandova faktoru (vWF). Podobně jako jiné koagulační poruchy se dělí na vrozenou a získanou. Vrozený deficit je genetickou abnormalitou. Získaný von Willebrandův syndrom může souviset s různými dalšími

chorobami, jejichž výčet je poměrně pestrý [15,16].

Analýza 211 případů získané formy von Willebrandova syndromu ukázala, že nejčastějším podkladem této poruchy byly lymfoproliferace (48 %), zatímco jiné myeloidní neoplazie byly zodpovědné za 15 % a solidní tumory za 5 % případů. Patofyziologie vzniku deficitu aktivity vWF je u jednotlivých onemocnění odlišná.

Protilátky zaměřené na domény vWF byly detekovány v případech získané von Willebrandovy choroby přidružené k plazmocelulárním dyskráziím anebo k autoimunitní chorobě. Tyto protilátky vytváří s vWF imunitní komplexy, které jsou pak odstraňovány retikuloendoteliálním systémem. Je zde jistě i možnost neutralizačních protilátek, ale ty byly popsány jen vzácně. Dalším možným patofyziologickým mechanismem vzniku von Willebrandova syndromu je snížení plazmatických koncentrací vWF díky selektivní adsorpci multimerů vWF na maligních buňkách. Tento mechanismus byl také pozorován u lymfoproliferací typu mnohočetného myelomu, Waldenströmovy makroglobulinemie, nehodgkinských lymfomů, vlasatobuněčné leukemie i u solidních tumorů. V některých případech MGUS byla popsána aberantní plazmatická exprese glykoproteinu Ib (hlavní destičkový receptor vWF) na klonálních plazmocyttech, což vedlo k vazbě vWF na tyto buňky a k akcelerované plazmatické clearance. Stejný mechanismus snížení plazmatické aktivity vWF byl popsán u myeloproliferativních chorob [15–19].

Recentní klinická studie analyzovala 137 pacientů. Byl hodnocen účinek 1-deamino-8-D-arginin vasopresinu, dále pak factor replacement therapy a nitrožilní imunoglobuliny (IVIG). První skupina měla klinicky dobrou léčebnou odpověď ve 43,8 %, druhá ve 33,3 % a třetí v 85,4 %. Autoři této studie došli k závěru, že IVIG mají nejlepší účinnost u získaného von Willebrandova syndromu, který provází MGUS [20]. V textech přinášejících přehled léčby získaného von Willebrandova syndromu je léčba vysokými dávkami IVIG uváděna vedle substituční léčby koncentrátem von Willebrandova faktoru [21,22]. V da-

tabázi PubMed jsme do léta 2025 našli jen dva případy popisující přínos clone oriented therapy [23,24], zatímco prací popisujících přínos léčby pomocí IVIG je hodně. Je to pochopitelné, protože krvácení je komplikace, která se musí řešit okamžitě, zatímco nástup efektu clone oriented therapy je pozvolný.

Nemoc chladových aglutininů

Autoimunitní hemolytické anemie je skupinové označení pro hemolýzu způsobenou vazbou imunoglobulinů na erytrocyty. Rozlišují se dva zásadní typy, relativně častá autoimunitní hemolytická anemie s tepelnými protilátkami (autoimmune hemolytic anemia – AIHA) a relativně vzácnější hemolytická anemie s chladovými protilátkami (cold agglutinin disease – CAD) [25–27].

Epidemiologická data z ČR nemáme, k dispozici je analýza pacientů s autoimunitními hemolytickými anemiemi z USA, která proběhla v letech 2016–2023.

Incidence AIHA se pohybovala 1,4–6,6 / 100 000 obyvatel v jednotlivých databázích. Incidence CAD byla 0,6–1,2 / 100 000 obyvatel. Prevalence AIHA činila 4,2–20,6 / 100 000 obyvatel a prevalence CAD byla 1,4–3,0 / 100 000 obyvatel [28].

Chladové protilátky mají v 90 % případů charakter IgM imunoglobulinu a pouze v 10 % byl prokázán jiný typ imunoglobulinu. Obvykle se podaří prokázat CD20 pozitivní lymfoproliferaci v kostní dřeni. V případě CAD vyvolává expozice chladu ischemické problémy prochlazených akrálních částí těla a indukuje extravaskulární, ale i intravaskulární hemolýzu vazbou monoklonálního IgM na autoantigeny erytrocytů. Vazba chladových aglutininů na erytrocyty vzniká z chladu. Tato vazba nastartuje komplementem mediovanou hemolýzu. Proto také vzestup koncentrace komplementu při infekcích zvýší intenzitu hemolýzy a prohloubí anemii. V teple se zruší vazba chladové protilátky na erytrocyt, ale komplement dokončí svůj úkol – hemolýzu [29]. Typické projevy, akrocyanózu, okamžitou aglutinaci při vystříknutí krve na misku a známky intravaskulární hemolýzy ve zkumavce ilustruje obr. 1.

Dle mezinárodního doporučení pro získané hemolytické anemie z roku

2020 Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting [29] se musí odlišit primární nemoc chladových aglutininů, u níž se v kostní dřeni nalézá jen menší klon B-lymfocytů, pro který bylo zvoleno označení primary CAD-associated lymphoproliferative disorder (LPD). Tento klon se může nepatrně odlišovat od lymfoplazmocytárního lymfomu nebo od lymfomu marginální zóny, které taktéž mohou produkovat chladové protilátky. Pokud histologické vyšetření prokáže v kostní dřeni lymfoplazmocytární lymfom nebo lymfom marginální zóny, tak mluvíme o nemoci chladových aglutininů provázející zjištěné maligní onemocnění [29].

Mutace MYD88 L265P je přítomna u všech případů lymfoplazmocytárního lymfomu, ale chybí u klonu CAD-associated LPD [29].

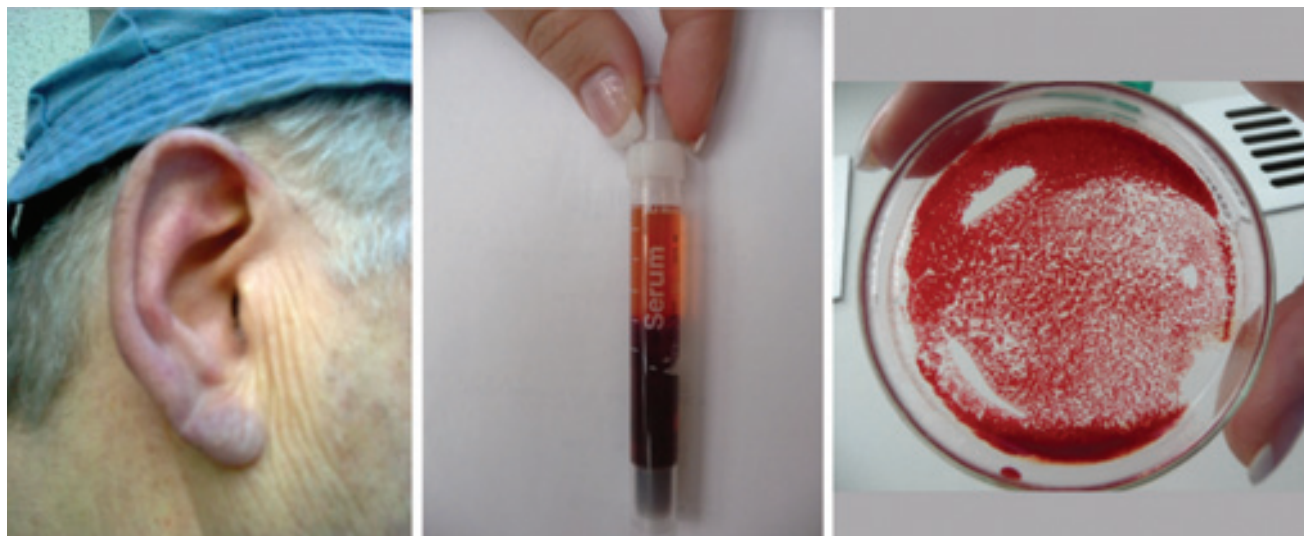
Hemolýzu lze zastavit podáním léčebné protilátky proti C5 složce komplementu neboli anti-C5 protilátky zvané ekulizumab. Tato protilátka má potenciál rychle zastavit hemolýzu způsobenou chladovými aglutininy. Pokud nejde o kritický stav, tak se obvykle podává kombinace rituximabu, dexametazonu a bendamustinu s cílem potlačit tvorbu monoklonálního IgM, který má vlastnost chladového aglutininu, jak popsal ve velké studii Berentsen [30].

V publikacích z roku 2024 a 2025 uvádí Berentsen také přínos kombinací zahrnujících bortezomib [31,32], obvykle v kombinaci s anti-CD20 monoklonální protilátkou (rituximab, obinutuzumab) [33]. Výjimečně lze použít i plazmaferézu [34].

Asociace monoklonálního imunoglobulinu s autoimunitními chorobami

Monoklonální imunoglobulin je častěji detekován u autoimunitních chorob než v průměrné populaci. Zde je pak problém rozpoznat, co je způsobeno monoklonálním imunoglobulinem a co samostatnou autoimunitní chorobou [35].

A někdy se popisuje souběh monoklonální gamapatie a autoimunitní nemoci, např. poškození oka při souběhu nemoci asociované s imunoglobulinem



Obr. 1. Znaky anemie s chladovými aglutininy. Charakteristické znaky chladových aglutininů: akrocyanóza na prochlazených místech těla. Po oddělení krve od séra vidíme červené zbarvení séra místo obvyklého žlutého (intravaskulární hemolýza). Po vystříknutí čerstvě odebrané krve na Petriho misku při pokojové teplotě ihned došlo k aglutinaci. Paradoxním problémem pacientů s chladovými aglutininy je, že infekce (horečka) zvýší koncentraci komplementu a výrazně zvýší intenzitu hemolýzy!

IgG4 (IgG4-related disease) a mnohočetným myelomem nebo autoimunitní encefalitis u pacienta s myelomem [36–40]. Zatím výjimečně popisovaná komplikace asociovaná s monoklonálním imunoglobulinem je inzulinový autoimunitní syndrom, který spontánními epizodami hyperinzulinové hypoglykémie způsobené autoprotiilátkami proti inzulinu, které mohou mít také charakter monoklonálního imunoglobulinu. Příznaky tedy podobné jako způsobuje inzulinom [41,42]. Na našem pracovišti jsme se setkali s pacientkou se symptomatickou Waldenströmovou makroglobulinémií, která měla bolesti svalů a zvýšenou hladinu myoglobulinu a kreatinkinázy, což vypovídalo o poškození svalů. Po léčbě rituximabem a bendamustinem se dostala do kompletní remise a tyto potíže vymizely [43]. Usuzujeme tedy, že její potíže byly způsobeny monoklonálním IgM. V domácí literatuře byl popsán podobný případ [44].

Monoklonální imunoglobulin může tedy ojediněle způsobovat velmi pestré poškození vazbou na antigeny vlastních tkání a orgánů, ale prokázat to je problém. Nepřímo lze na souvislost usuzovat zpětně, pokud potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu utlumí jím vyvolané problémy.

Neuropatie

Neuropatie a monoklonální gamapatie mohou mít souvislost. Monoklonální gamapatie je popisována u 10 % osob s periferní neuropatií. V případech, kdy je monoklonální gamapatie příčinou neuropatie, popisují jak domácí, tak i zahraniční autoři ústup neuropatie při léčbě potlačující tvorbu monoklonálního imunoglobulinu [45,46].

Monoklonální imunoglobulin může nervová vlákna poškozovat více mechanizmy, nejen svojí protilátkovou aktivitou, ale také depozicí amyloidu z lehkých řetězců, anebo k poškození nervů může docházet vlivem zvýšené hladiny vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), která provází POEMS syndrom.

U pacientů s abnormální hladinou VEGF a patologickým poměrem volných lehkých řetězců při senzorycké a autonomní neuropatii bychom měli myslet na možnost AL-amyloidózy.

V případně monoklonální gamapatie typu lambda a klinickým fenotypem chronické inflamatorní demyelinizační neuropatie (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – CIDP) by se měla zvážit možnost diagnózy POEMS syndromu.

Monoklonální imunoglobuliny typu IgM mají vyšší asociaci s neuropatiemi

než ostatní typy gamapatií. Pacienti s monoklonálním imunoglobulinem typu IgM mohou mít distální demyelinizační senzomotorické onemocnění (distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy – DADS).

Monoklonální imunoglobulin typu IgM může mít vlastnosti autoprotiilátky proti glykoproteinu asociovanému s myelinem (antibodies against myelin-associated glycoprotein – anti-MAG). Pokud tomu tak je, může být monoklonální imunoglobulin příčinou poškození nervových vláken. S autoprotiilátkami může být také asociováno neurologické onemocnění zvané CANOMAD syndrom, což je akronym vytvořený z počátečních písmen popisného názvu chronické ataxické neuropatie, ophthalmoplegie, monoclonal immunoglobulin IgM, cold agglutinins, and disialosyl antibodies. Pacienti s touto nemocí také mají prospěch z cílené léčby [45–50].

Autoři z Padovy zveřejnili vlastní algoritmus vyšetření pacientů s neuropatií, u nichž se prokáže monoklonální imunoglobulin. Jejich postup ilustruje schéma 1 a 2 [48,51,52]. Zodpovězení otázky, zda při koexistenci monoklonální gamapatie a neuropatie je mezi těmito fenomény příčinná souvislost, je velmi obtížné. Elektrofyziologické neurologické

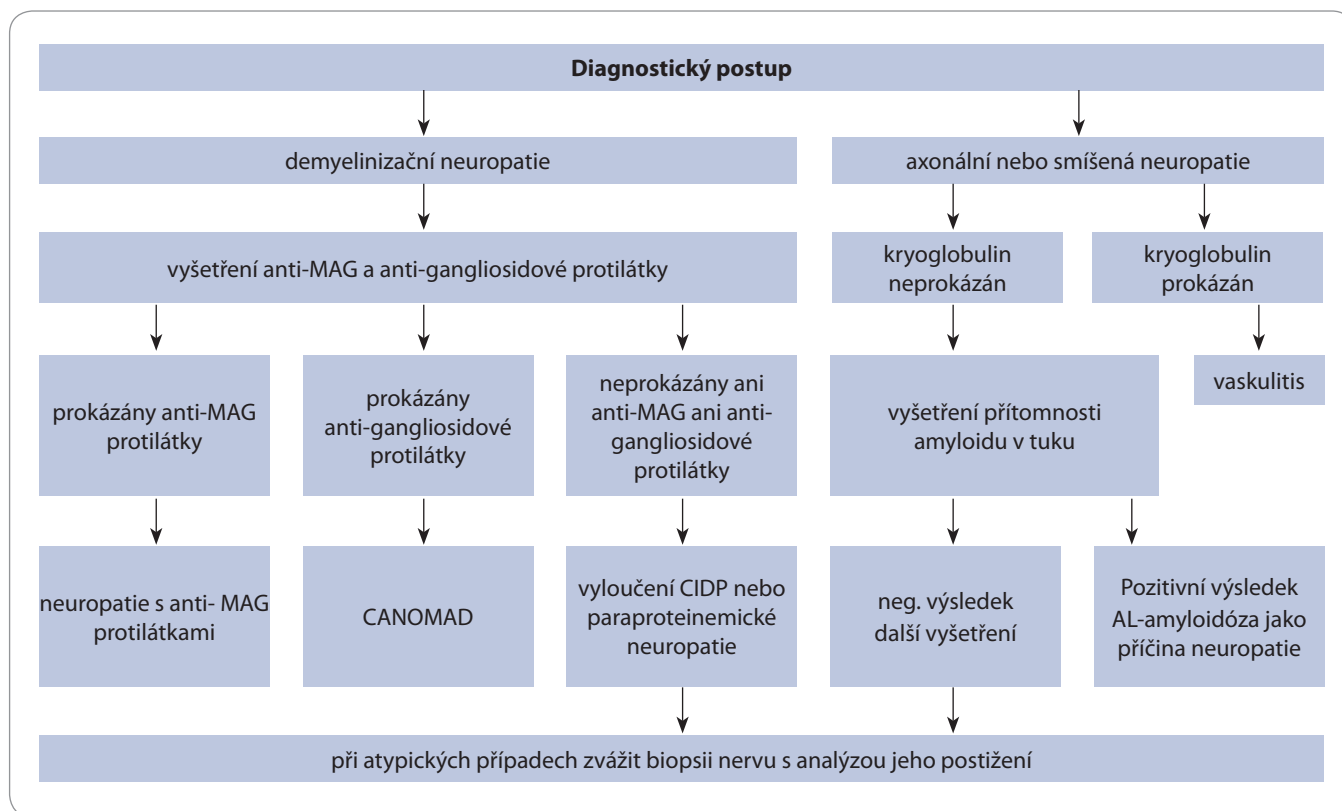


Schéma 1. Vyšetření prováděná u pacientů s monoklonální gamapatií typu IgM a neuropatií, potvrzenou neurofyzilogickými testy [51]. anti-MAG – autoprotiátka proti glykoproteinu asociovanému s myelinem, CIDP – chronická inflamatorní demyelinizační polyneuropatie

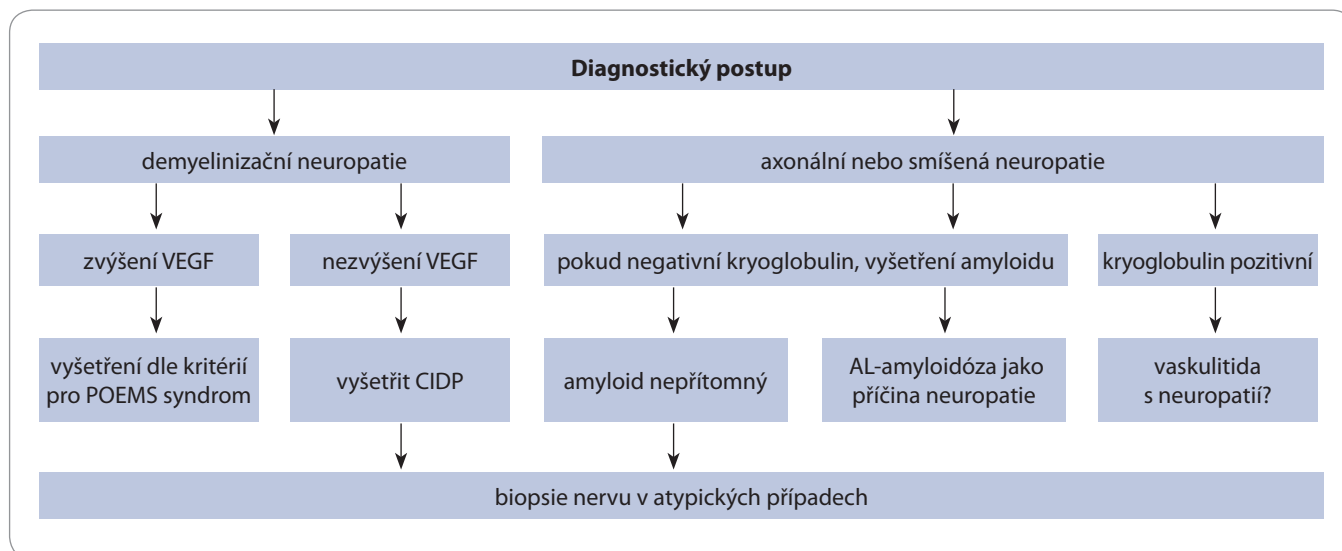


Schéma 2. Vyšetření prováděná u pacientů s monoklonální gamapatií typu IgG nebo IgA, potvrzenou neurofyzilogickými testy [51]. CIDP – chronická inflamatorní demyelinizační polyneuropatie, POEMS – polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny, VEGF – vaskulární endoteliální faktor

vyšetření je základem, ale je k němu třeba i dalších laboratorních metod. V případech, kdy neurologové prokáží souvislost mezi monoklonálním imunoglobulinem a neuropatií, je indiko-

vána léčba, která v současnosti má nejvyšší potenciál dosáhnout dlouhodobé kompletní hematologické remise neboli dosáhnout vymizení monoklonálního

imunoglobulinu potvrzené negativním výsledkem imunofixační elektroforézy.

Poškození oka monoklonálním imunoglobulinem

Z očních manifestací monoklonální gamapatie je v lékařské veřejnosti znám nejvíce fundus paraproteinemicus. Ten jen však vázán spíše na maligní monoklonální gamapatii. Ostatní projevy jsou méně známé a snad právě proto byla v roce 2025 zveřejněna doposud největší analýza sumarizující téma gamapatie a oko [53]. Nejčastější je paraproteinemická keratopatie, na kterou by si měl oční lékař vzpomenout při nálezů oboustranných korneálních opacit, které může jinak chybně vyhodnotit jako korneální dystrofie či jizvy [53].

Frekvence očního poškození monoklonální gamapatií byla nedávno analyzována německými lékaři. Celkem 51 pacientů s monoklonální gamapatií (MGUS 19, mnohočetný myelom 32) podstoupilo podrobné oční vyšetření. U 19 pacientů byly nalezeny oboustranné korneální opacity [54].

I z dalších recentních publikací v oftalmologické literatuře vyplývá, že oční poškození monoklonálním imunoglobulinem nebude až tak raritní [55–60]. V domácí literatuře tuto problematiku popisují Skalická et al. [61].

Výjimečně mohou v oku vznikat depozita monoklonálního imunoglobulinu vázajícího měď [62]. A raritní je autoimunitní retinopatie asociovaná s monoklonální gamapatií [63,64].

Proto je nutné v případě, že posíláme pacienta s monoklonální gamapatií na oční vyšetření, upozornit na tuto možnost očního specialistu, protože monoklonální imunoglobulin může způsobit více typů poškození oka. Z tohoto důvodu se v americkém oftalmologickém časopise objevil termín monoclonal gammopathy of ocular significance [60].

Choroby s nejasnou rolí monoklonálního imunoglobulinu

U dvou chorob, jejichž diagnostika spadá do kompetence imunologických laboratoří, je často přítomný monoklonální imunoglobulin, ale příčinná souvislost zde není jasná, protože existují i další možné příčiny. Tyto choroby se projevují formou jednotlivých atak, takže zde budou ještě další faktory, které se podílejí na jejich manifestaci, nejen monoklonální imunoglobulin.

Capillary leak syndrome

Capillary leak syndrome neboli Clarkson syndrom (pojmenováno po autorovi prvního popisu syndromu z roku 1960) je choroba charakterizovaná epizodami zvýšené vaskulární permeability, zvýšené propustnosti pro ionty, vodu a bílkoviny, ne však po krvinky. To způsobuje závažnou hemokoncentraci a současně hypotenzi, hypovolemii a šok [65].

Capillary leak syndrome se manifestuje v jednotlivých atakách, mezi nimiž jsou období klidu.

Ke komplikacím tohoto syndromu patří plicní edém, akutní selhání ledvin, výpotky v perikardiální či pohrudniční dutině a také kompartmentové syndromy.

Nedávno byla popsána i chronická forma, které se projevuje refrakterním edémem, výpotky v serózních dutinách a závažnou hypoalbuminemií. Capillary leak syndrome lze charakterizovat třemi kritérii:

- hypotenzí se systolickým tlakem < 90 mm Hg;
- hemokoncentrací (hematokrit > 49–50 % u mužů a > 43–45 % u žen);
- hypoalbuminemií (albumin < 30 g/l).

Lékaři by si měli tuto diagnózu vždy vybavit u pacientů s nejasnými edémy, zvýšeným hematokritem, hypoalbuminemií a hypotenzí, případně s šokovým stavem nejasného původu [66].

Zvýšená hodnota hematokritu může vést k mylné diagnóze polyglobulie či polycytemie, jak popsali Doubek et al. [67]. Systémový capillary leak syndrome je třeba odlišit od podobné diagnózy, kterou je získaný angioedém, u něhož sice vznikají lokalizované edémy, ale nedochází k vzestupu hematokritu.

U osob splňujících kritéria capillary leak syndrome byl v 68–85 % případů prokázán monoklonální imunoglobulin, obvykle IgG nebo IgA kappa. Vysoká četnost monoklonální gamapatie u této jednotky znamená, že monoklonální imunoglobulin se nějakým způsobem podílí na etiopatogenezi. Jde ale o atakovité onemocnění, takže u něj jistě bude ještě další vyvolávající moment při monoklonální gamapatii, který celý patologický proces spustí. Existují také

četné popisy případů, kdy je capillary leak syndrome dáván do souvislosti s očkováním, některými novými léky používanými pro léčbu maligních chorob nebo s virovými infekcemi.

Léčba akutního stavu je symptomatická – náhrada tekutin, stresová dávka kortikoidů, noradrenalin a literatura občas také zmiňuje terbutalin. Pro profylaxi recidiv je považováno za nejúčinnější podávání IVIG. Při potvrzení diagnózy se v jejich podávání pokračuje i mezi atakami jako prevence recidiv [68].

Francouzská skupina EurêClark hodnotila 59 pacientů. Léčebné podávání IVIG mělo alespoň jeden výpadek u 31 % pacientů a pravidelně dostávalo IVIG 69 % pacientů. Pravděpodobnost 10letého přežití byla ve skupině s pravidelným podáváním 83 %, zatímco ve skupině, v níž alespoň jednou došlo k přerušení podávání IVIG, jen 50 %. Nedodržování pravidelné aplikace IVIG bylo spojeno s vyšší rekurencí tohoto syndromu a vyšší mortalitou. Autoři uvádějí, že přerušení pravidelné aplikace IVIG je možné jen u dlouhodobě stabilních pacientů [69]. Zásadní přínos imunoglobulinů zde potvrdila i starší studie této skupiny, která hodnotila celkem 69 pacientů [70].

V literární databázi PubMed jsme k datu srpen 2025 našli jen dvě zprávy o přínosu léčby potlačující buněčný klon clone-oriented therapy, který produkuje monoklonální imunoglobulin [71,72]. Takže k získání jasného názoru, zda cílená léčba bude přínosem i pro tuto jednotku, bude zapotřebí více zkušeností.

Získaný angioedém

Angioedém neboli též angioneurotický edém je lokalizovaný otok vznikající na různých místech těla, nejčastěji však v oblasti kůže (hlavně obličej nebo končetiny), na sliznici dýchacího a trávicího ústrojí. Potíže, na které si nemocný stěžuje a které jej případně ohrožují, se liší podle postiženého místa. Angioedém může vyvolat život ohrožující komplikaci, pokud postihne hrtan, může dojít k udušení.

Případné postižení střeva s možnou edematózní střešní obstrukcí se může projevit atakami bolestí břicha závažnosti až náhlé příhody břišní. Tento typ

ataky angioedému může být provázen případnou hypotenzí [73].

Typickou, a tedy diagnostickou vlastností angioedému je dobrá ohraničenost a postižení nejen kůže, ale i hlubších vrstev podkoží. Na rozdíl od kopřivky kůže nečervená a nesvědí. Ataky angioedému jsou náhlé a trvají několik dní. Lokální angioedém při nepřítomnosti kopřivky je vždy spojen s podezřením na proces vázaný na bradykinin.

Klíčovou patofyziologickou roli v rozvoji angioedému má deficit C1 inhibitoru (C1 INH). Následkem je zvýšená produkce především bradykininu. Ve valné většině případů je deficit vrozený, existuje ale i získaná forma. Získaný deficit C1 INH může souviset s autoimunitním onemocněním nebo lymfoproliferativní nemocí či monoklonální gamapatií [74–76].

Všechny osoby s podezřením na angioedém je nutno odeslat do specializovaných center, laboratorně se diagnóza stanoví na podkladě sníženého množství a poruchy funkce C1 INH. Výborným a široce dostupným screeningovým testem je velmi nízká hladina sérové C4 složky komplementu. U získaného angioedému lze často nalézt snížení hladiny C1q složky komplementu.

Pokud se získaný angioedém prokáže, je lékem volby u atak blokátor bradykininového receptoru icatibant. V profylaxi, případně i léčbě atak je možné použít C1 INH, nejčastěji získaný z plazmy dárce, případně i rekombinantně připravený [74–76]. V současné době probíhá intenzivní výzkum dalších léků použitelných pro vrozenou a zřejmě i získanou formu angioedému.

V roce 2021 vyšla práce analyzující pacienty se získaným angioedémem v ČR. Imunologická pracoviště v ČR v té době léčila 14 pacientů, kteří splňovali kritéria získaného angioedému. Medián věku těchto pacientů byl 59 let. Medián intervalu mezi prvními příznaky angioedému a stanovením diagnózy získaného angioedému byl 1 rok. Faciální edém měli všichni sledovaní pacienti. Otoky horních cest dýchacích trpělo 85,7 % pacientů. Všichni pacienti měli léčebnou odpověď na icatibant nebo na C1 inhibitor, ať již připravený z plazmy, nebo rekombinantní technologií. Lymfoidní ma-

lignity byly potvrzeny u devíti pacientů (64 %), bez upřesnění, zda byl, či nebyl přítomen monoklonální imunoglobulin. Monoklonální gamapatie byla známa u tří pacientů (21 %). Pouze jeden pacient měl autoimunitní chorobu, která byla provázena angioedémem. Pouze u jednoho pacienta ze 14 nebyla nalezena žádná nemoc, s níž by získaná forma angioedému souvisela [77,78].

Francouzští autoři zveřejnili svou analýzu 41 pacientů s MGUS a získaným angioedémem. U 68 % prokázali protilátky proti C1 inhibitoru. Monoklonální imunoglobulin typu IgM prokázali u 24 pacientů, IgG u 11 a IgA u 6 pacientů [79]. Klinický průběh pacientů s přítomnou gamapatií se podobal průběhu skupiny bez gamapatie [80]. Přínos léčby potlačující tvorbu monoklonálního imunoglobulinu u této jednotky není zatím jasně prokázán [81]. Pokud jsou prokázány protilátky proti C1 inhibitoru, tak se jako u jiných autoimunitních chorob může použít rituximab, i když nebyla prokázána žádná B-buněčná lymfoproliferace [82].

Závěr

Cílem našeho textu je upozornit na novou jednotku MGCS, která zatím nemá přidělen kód v 10. verzi Mezinárodních klasifikací nemocí [83]. Proto tyto jednotky unikají zatím evidenci. Uvedením přehledu všech nemocí, které jsou v současnosti řazeny do skupiny MGCS, chceme přispět k lepší diagnostice, a tedy i léčbě těchto vzácných chorob, a podpořit začlenění této diagnózy do nové Mezinárodní klasifikace nemocí.

Protože těchto jednotek je velmi mnoho, tak závěrem uvedeme pravidlo, jehož dodržování by mohlo zvýšit frekvenci záchytu těchto chorob:

- U pacienta, jehož příznaky nejsou jednoduše vysvětlitelné a zdůvodnitelné, proveďte vyšetření přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu, polyklonálních imunoglobulinů a volných lehkých řetězců [84].
- Pokud jsou výsledky těchto vyšetření patologické, tak lze hledat souvislost v odborné literatuře a v databázi PubMed zadáním anglického termínu pro patologické nálezy a hesla „monoclo-

nal gammopathy“. Např. do vyhledávače PubMed napsat „pemphigus and monoclonal gammopathy“ a objeví se články s tímto tématem a je možné, že v nich naleznete problém vašeho pacienta, a podaří se vám tak pojmenovat onemocnění a vybrat vhodnou léčbu.

- Alternativou je poslat pacienta za hematologem, o němž víte, že hledání těchto souvislostí a diagnóz je pro něj zábavnější a přitažlivější než čtení detektivky.

Dedikace

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

Literatura

1. Gkalea V, Fotiou D, Dimopoulos MA et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *Cancers (Basel)* 2023; 15(2): 480. doi: 10.3390/cancers15020480.
2. Gkalea V, Fotiou D, Kastritis E. More on monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *N Engl J Med* 2024; 391(15): 1463–1464. doi: 10.1056/NEJMc2411324.
3. Rögnvaldsson S, Gasparini A, Thorsteinsdóttir S et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and the risk of thrombotic events: results from iStopMM, a prospective population-based screening study. *Br J Haematol* 2025; 206(3): 899–906. doi: 10.1111/bjh.19957.
4. Radocha J, Maisnar V. Tromboprofylaxe u monoklonálních gamapatií. *Cesk Geriatr Revue* 2007; 5(3): 129–133.
5. Dulíček P, Maisnar V. Možné klinické projevy přítomnosti M-Ig. Změny hemostázy vlivem přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu. *Monoklonální imunoglobuliny – výskyt, význam a možnosti jejich průkazu*. Praha: Nucleus HK 2012: 90–92.
6. Špička I, Cieslar P, Hrkál Z et al. Vliv paraproteinu na antitrombotické mechanismy – další typ interference paraproteinu s hemostázou. *Cas Lek Cesk* 1996; 135(4): 126–127.
7. Chen H, Zhang Y, Wang Z et al. Thrombotic events in patients with multiple myeloma and their impact on overall survival. *Hematology* 2025; 30(1): 2464316. doi: 10.1080/16078454.2025.2464316.
8. Kanack AJ, Schaefer JK, Sridharan M et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance. *Blood* 2023; 141(14): 1772–1776. doi: 10.1182/blood.2022018797.
9. Kanack AJ, Leung N, Padmanabhan A. Diagnostic complexity in monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *N Engl J Med* 2024; 391(20): 1961–1963. doi: 10.1056/NEJMc2409428.
10. Mainville L, Coitoru D. Monoclonal gammopathy of thrombotic significance. *Br J Dermatol* 2025; 193(4): 807. doi: 10.1093/bjd/ljaf144.
11. Siddiq N, Bergstrom C, Anderson LD et al. Bleeding due to acquired dysfibrinogenemia as the initial presentation of multiple myeloma. *BMJ Case Rep* 2019; 12(7): e229312. doi: 10.1136/bcr-2019-229312.
12. Zhang S, Chen Z, Huang M et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) characterized by refractory lower gastrointestinal postoperative bleeding with coagulopathy. *Intractable Rare Dis Res* 2022; 11(4): 206–210. doi: 10.5582/iridr.2022.01120.
13. Ohara F, Suzuki A, Suzuki N et al. Newly diagnosed multiple myeloma with bleeding and coagulation abnor-

- malities caused by a thrombin-inhibiting substance. *Int J Hematol* 2024; 120(6): 743–749. doi: 10.1007/s12185-024-03849-2.
14. Trabelsi B, Baccouche H, Eddhib J et al. Acquired factor XIII deficiency and its unprecedented association with multiple myeloma: case report and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2024; 35(5): 293–295. doi: 10.1097/MBC.0000000000001311.
15. Vengenechten I, Smejkal P, Zapletal O et al. Analysis of von Willebrand disease in the South Moravian population (Czech Republic): results from the BRNO-VWD study. *Thromb Haemost* 2019; 119(4): 594–605. doi: 10.1055/s-0039-1678528.
16. Penka M, Smejkal P, Matýšková M et al. K diagnostice von Willebrandovy choroby. *Laboratorní hematologie. Hradec Králové: HK Credit* 2006: 46–48.
17. Drenko P, Přenosilová P, Lavičková A et al. Acquired von Willebrand syndrome (AvWS). *Vnitř Lek* 2022; 68(4): E16–E19.
18. Nicol C, Pan-Petes B, Ianotto JC. Acquired von Willebrand syndrome and lymphoid neoplasms: a review of malignancy management, and propositions of practical recommendations. *Haemophilia* 2022; 28(6): 938–949. doi: 10.1111/hae.14648.
19. Galletta E, Galvanin F, Bertomoro A et al. Acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance investigated using a mechanistic approach. *Blood Transfus* 2023; 21(1): 74–82. doi: 10.2450/2021.0121-21.
20. Abou-Ismaïl MY, Rodgers GM, Bray PF et al. Acquired von Willebrand syndrome in monoclonal gammopathy – a scoping review on hemostatic management. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(2): 356–365. doi: 10.1002/rth2.12481.
21. Ghariani I, Braham N, Veyradier A et al. Acquired von Willebrand syndrome: five cases report and literature review. *Thromb Res* 2022; 218: 145–150. doi: 10.1016/j.thromres.2022.08.025.
22. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021; 35(6): 1103–1116. doi: 10.1016/j.hoc.2021.07.005.
23. Mathew Thomas V, Gilreath JA, Newton S et al. Daratumumab as a novel treatment for refractory acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *Haemophilia* 2021; 27(4): e563–e566. doi: 10.1111/hae.14323.
24. Shah CP, Delaune J, Mandernach MW. Acquired von Willebrand syndrome in association with multiple myeloma: remission after stem cell transplant. *BMJ Case Rep* 2021; 14(1): e239053. doi: 10.1136/bcr-2020-239053.
25. Čermák J, Písačka M. Autoimmune hemolytic anemia. *Vnitř Lek* 2018; 64(5): 514–519.
26. Gumulec J, Brát R, Kolek M et al. Pre-operative care for cardiac surgery patients with cold antibody disorder, cryoglobulinaemia and cryofibrinogenemia. *Vnitř Lek* 2009; 55(3): 236–241.
27. Adam Z, Pejchalová A, Chlupová G et al. Cold agglutinin disease – no response to glucocorticoids and rituximab, what treatment is best for the 3rd line of therapy? Case report and review of the literature. *Vnitř Lek* 2013; 59(9): 828–840.
28. Bozzi S, Umarje S, Hawaldar K et al. Prevalence and incidence of primary autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease in the United States, 2016–2023. *PLoS One* 2025; 20(6): e0323843. doi: 10.1371/journal.pone.0323843.
29. Jäger U, Barcellini W, Broome CM et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41: 100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
30. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4): 480–488. doi: 10.1182/blood.2020005674.
31. Berentsen S. Cold-antibody autoimmune hemolytic anemia: its association with neoplastic disease and impact on therapy. *Curr Oncol Rep* 2024; 26(9): 1085–1096. doi: 10.1007/s11912-024-01569-8.
32. Berentsen S. Treatment of autoimmune hemolytic anemia: novel and investigational approaches. *Minerva Med* 2025; 116(3): 249–264. doi: 10.23736/S0026-4806.25.09617-X.
33. Piatek C, Murakhovskaya I, Karaoui A et al. Real-world use of rituximab in the treatment of cold agglutinin disease in the United States: a retrospective study. *EJHaem* 2025; 6(4): e70082. doi: 10.1002/jha2.70082.
34. Shima T, Iwasaki H, Henzan T et al. Successful management of total plasma exchange for hemolytic cold agglutinin disease. *Intern Med* 2025; 64(1): 119–122. doi: 10.2169/internalmedicine.3606-24.
35. Quartuccio L, Manfrè V, Treppo E et al. Monoclonal Gammopathy of Rheumatologic Significance (MGRhS): a systemic vision of clonal disorders with multiple organ involvement. *Autoimmun Rev* 2025; 24(11): 103895. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103895.
36. Liang S, Xu W, Zhong P et al. Case report: IgG4-RD-related ophthalmopathy combined with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Front Immunol* 2025; 16: 1565388. doi: 10.3389/fimmu.2025.1565388.
37. Cheng Z, Song Y, Zhao S et al. Anti-GluK2 antibody-positive autoimmune encephalitis concurrent with multiple myeloma: a case report. *BMC Neurol* 2025; 25(1): 27. doi: 10.1186/s12883-025-04037-3.
38. Musilová L, Kryšťuková O. Monoklonální gamapatie u systémových onemocnění pojiva. *Rheumatologia (Bratislava)* 2002; 16(1): 31–36.
39. Jonsson V, Kierkegaard A, Salling S et al. Autoimmunity in Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia Lymphoma* 1999; 34(3–4): 373–379. doi: 10.3109/10428199909050962.
40. Sigurbergssdóttir ÁY, Love TJ, Kristinsson SY. Autoimmunity, infections, and the risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Front Immunol* 2022; 13: 876271. doi: 10.3389/fimmu.2022.876271.
41. Askeland FB, Frøen HM, Bolstad N et al. Monoclonal insulin autoimmune syndrome successfully treated with plasma cell directed therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25(3): e127–e130. doi: 10.1016/j.clml.2024.10.005.
42. Clifford L, Joseph F, Joshi T. A clinical case of insulin autoimmune syndrome with monoclonal gammopathy of uncertain significance; complexity in management. *Oxf Med Case Reports* 2024; 2024(6): omae054. doi: 10.1093/omcr/omae054.
43. Adam Z, Kissová J, Pour L et al. Myopathy in patients with Waldenström's macroglobulinemia. A case study and an overview of autoimmune expressions of type IgM monoclonal immunoglobulins. *Vnitř Lek* 2015; 61(9): 821–828.
44. Forgáč M, Uher T, Zámečník J. Nemalínová myopatie asociovaná s monoklonální gamapatií – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 247–250.
45. Pika T, Folprechtová P, Roubalová L et al. Úspěšná léčba anti MAG neuropatie asociované s monoklonální gamapatií nejistého významu kombinací rituximabu s dexametazonem – kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 474–476. doi: 10.14735/amcsnn2015474.
46. Le Cann M, Bouhour F, Viala K et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020; 136(21): 2428–2436. doi: 10.1182/blood.2020007092.
47. Traub R, Qarni T, Cohen AD et al. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve* 2024; 70(2): 173–179. doi: 10.1002/mus.28164.
48. Min YG, Visentin A, Briani C et al. Neuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibodies: update on diagnosis, pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025; 96(4): 340–349. doi: 10.1136/jnnp-2024-334678.
49. Klein CJ, Triplett JD, Murray DL et al. Optimizing anti-myelin-associated glycoprotein and IgM-gammopathy testing for neuropathy treatment evaluation. *Neurology* 2024; 103(11): e210000. doi: 10.1212/WNL.000000000000210000.
50. Perrain V, Molinier-Frenkel V, Dupuis J et al. Prevalence and spectrum of neuropathies in a cohort of 585 patients with immunoglobulin a monoclonal gammopathy. *Eur J Neurol* 2025; 32(2): e70087. doi: 10.1111/ene.70087.
51. Visentin A, Pravato S, Castellani F et al. From biology to treatment of monoclonal gammopathies of neurological significance. *Cancers (Basel)* 2022; 14(6): 1562. doi: 10.3390/cancers14061562.
52. Briani C, Visentin A, Cerri F et al. From pathogenesis to personalized management of neuropathies in hematological malignancies. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25(3): 212–221. doi: 10.1111/jns.12405.
53. Ripa M, Schipa C, Aceto P et al. Exploring the ocular involvement in multiple myeloma: a comprehensive review of 70-year clinical studies. *Int Ophthalmol* 2025; 45(1): 89. doi: 10.1007/s10792-025-03467-9.
54. Al Hariri M, Munder M, Lisch W et al. Prevalence of corneal findings and their interrelation with hematological findings in monoclonal gammopathy. *PLoS One* 2022; 17(10): e0276048. doi: 10.1371/journal.pone.0276048.
55. Nouira C, Ghazal W, Panthier C et al. Monoclonal gammopathy presenting with paraproteinemic keratopathy documented with anterior segment OCT: a case report. *BMC Ophthalmol* 2025; 25(1): 356. doi: 10.1186/s12886-025-04161-1.
56. Garderet L, Al Hariri M, Wasielica-Poslednik J et al. Monoclonal gammopathy of ocular significance (MGOS) – a short survey of corneal manifestations and treatment outcomes. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(4): 984–990. doi: 10.1080/10428194.2021.2008385.
57. Kormányos K, Kovács K, Németh O et al. Ocular signs and ocular comorbidities in monoclonal gammopathy: analysis of 80 subjects. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 9982875. doi: 10.1155/2021/9982875.
58. Singh RB, Singhal S, Sinha S et al. Ocular complications of plasma cell dyscrasias. *Eur J Ophthalmol* 2023; 33(5): 1786–1800. doi: 10.1177/11206721231155974.
59. Lindemann C, Enders P, Brinkkoetter PT et al. Crystal-line deposits in the cornea and various areas of the kidney as symptoms of an underlying monoclonal gammopathy: a case report. *BMC Nephrol* 2021; 22(1): 117. doi: 10.1186/s12882-021-02309-x.
60. Karakas S, Gottsch JD, Caturegli P et al. Monoclonal gammopathy of „ocular” significance. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 15: 100471. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.100471.
61. Skalická P, Dudáková L, Palos M et al. Paraproteinemic keratopathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): clinical findings in twelve patients including recurrence after keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(7): e987–e992. doi: 10.1111/aos.14123.
62. Del-Pozo-Lérida S, Llopart AS, Widmer-Pintos J et al. Bilateral corneal copper deposition in monoclonal gammopathy of undetermined significance: diagnostic insights and treatment with descemet membrane endothelial keratoplasty and descemet stripping only. *Cornea* 2025; 44(9): 1192–1196. doi: 10.1097/ICO.0000000000003880.
63. Thomson AC, Raviskanthan S, Mortensen PW et al. Paraneoplastic autoimmune retinopathy associated with non-IgM lymphoplasmacytic lymphoma. *J Neuroophthalmol* 2023; 43(4): e184–e187. doi: 10.1097/WNO.0000000000001450.
64. Bergman Z, Mohammed T, Schocket L et al. Autoimmune retinopathy in a patient with smoldering multiple myeloma: a case report. *Doc Ophthalmol* 2024; 148(3): 167–171. doi: 10.1007/s10633-024-09965-y.

65. Clarkson B, Thompson D, Horwith M et al. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med* 1960; 29: 193–216. doi: 10.1016/0002-9343(60)90018-8.
66. Ounci-Essad, Bouchlarhem A, Lamzouri O et al. Consider systemic capillary leak syndrome in monoclonal gammopathy with shock. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 72: 103013. doi: 10.1016/j.jamsu.2021.103013.
67. Doubek M, Brychtové Y, Tomiška M et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome misdiagnosed and treated as polycythemia vera. *Acta Haematol* 2005; 113(2): 150–151. doi: 10.1159/000083455.
68. Pecker MS, Hammudi M, Melchio R et al. Management of acute episodes of Clarkson disease (monoclonal gammopathy-associated systemic capillary leak syndrome) with intravenous immunoglobulins. *Ann Intern Med Clin Cases* 2022; 1(6). doi: 10.7326/aimcc.2022.0496.
69. Moyon Q, Pineton de Chambrun M, Gousseff M et al. Intravenous immunoglobulins tapering and withdrawal in systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(11): 2889–2895. doi: 10.1016/j.jaip.2022.07.006.
70. Pineton de Chambrun M, Gousseff M, Mauhin W et al. Intravenous immunoglobulins improve survival in monoclonal gammopathy-associated systemic capillary-leak syndrome. *Am J Med* 2017; 130(10): 1219.e19–1219.e27. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.05.023.
71. Hermida G, Alvarez-Nuño R, San Miguel-Izquierdo J et al. Long term remission of capillary leak syndrome associated with monoclonal gammopathy with progression to multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Oncol Ther* 2024; 12(1): 183–188. doi: 10.1007/s40487-024-00263-w.
72. Bu Q, Zhou H, Gao W et al. Systemic capillary leak syndrome associated with smouldering multiple myeloma treated by bortezomib plus dexamethasone: a case report. *Br J Haematol* 2025. doi: 10.1111/bjh.20193.
73. Pinto AR, Carolino F. Acute abdominal pain as the initial presentation of an acquired C1 inhibitor deficiency. *GE Port J Gastroenterol* 2023; 31(4): 273–277. doi: 10.1159/000533179.
74. Šantavý O, Žák J. Angioedém na podkladě deficitu C1 inhibitoru. *Vnitr Lek* 2025; 71(1): 47–49.
75. Sobotková M. Současná doporučení v léčbě hereditárního angioedému. [online]. Dostupné z: <https://farmakoterapeutickarevue.cz/cs/soucasna-doporuceni-v-lecbe-hereditarniho-angioedemu>.
76. Sobotková M, Segethová J. Získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru u pacientky s B-lymfomem nízké malignity a efekt léčby základního onemocnění na projevy angioedému. *Trans Hematol Dnes* 2017; 23(3): 145–150.
77. Sobotková M, Zachová R, Hakl R et al. Acquired angioedema with C1 inhibitor deficiency: occurrence, clinical features, and management: a Nationwide retrospective study in the Czech Republic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(7): 642–649. doi: 10.1159/000512933.
78. Sobotková M, Zachová R, Hakl R et al. Získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru – výsledky retrospektivní studie z České republiky. 2020 [online]. Dostupné z: <https://uia.fnplzen.cz/sites//users/uia2/Ziskany%20angioedem%20s%20deficitem%20C1%20inhibitoru-vysledky%20retrospektivni%20studie%20z%20C4%8CR.pdf>.
79. Lahuna C, Defendi F, Bouillet L et al. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance characteristics of a French national cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(12): 3283–3291. doi: 10.1016/j.jaip.2024.09.016.
80. Stämmler R, Defendi F, Aubineau M et al. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency without hematological condition: a multicenter French cohort study of 34 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13(3): 542–550.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.12.027.
81. Petersen RS, Fijen LM, Franssen LE et al. Daratumumab-based treatment of monoclonal gammopathy-associated angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Glob* 2024; 3(4): 100322. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100322.
82. Kalmi G, Nguyen Y, Amarger S et al. Efficacy and safety of rituximab-based treatments in angioedema with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(1): 212–222. doi: 10.1016/j.jaip.2023.10.017.
83. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1): 380–388. doi: 10.1182/hematology.2020000122.
84. Kušnierová P. Laboratorní diagnostika monoklonálních gamapatií. Ostravská univerzita 2022.

Fenomén nádeje, ako neoddeliteľná súčasť starostlivosti o onkologického pacienta v terminálnom štádiu

The phenomenon of hope as an inseparable part of oncology patient care in the terminal disease stage

Bencová V.

I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava, Slovensko

Súhrn

Východiská: Nádorové ochorenie patrí medzi najzávažnejšie, život ohrozujúce ochorenie, pri ktorom starostlivosť o pacienta nie je výlučne zameraná iba na medicínske aspekty. V terminálnom štádiu ochorenia dochádza k enormnej emocionálnej záťaži a strachu pacienta z poslednej etapy jeho života – z obdobia zomierania a následne aj smrti samotnej. Rozhovory o blížiaci sa smrti patria v našej spoločnosti ešte stále skôr medzi tabuizované témy. Vyžadujú od lekára komunikačnú zručnosť a schopnosť poskytovania nádeje až do úplného konca. Napriek tomu, že nádej zohráva nezastupiteľnú úlohu aj v beznádejnej situácii, akou sa terminálne štádium ochorenia stáva, častokrát jej venujeme minimálnu pozornosť. Opomíname skutočnosť, že každý človek, v každej situácii dúfa, nakoľko nádej môže mať rôzne podoby. Pre jedného je to zázračné vyliečenie a pre druhého to môže byť práve prichádzajúca smrť, ktorá definitívne ukončí jeho utrpenie. Nedostatok empatie, porozumenia a častokrát aj duchovnej opory, ktorú pacient očakáva od svojho lekára, môže viesť k zníženiu kvality jeho života a schopnosti zvládať terminálne štádium ochorenia. **Cieľ:** Cieľom predkladanej práce je poukázať na potrebu otvárania rozhovorov týkajúcich sa pred terminálnej a terminálnej fázy ochorenia, napriek náročnosti na etické správanie. Ak chceme byť zomierajúcemu oporou, musíme sa naučiť s ním prežívať tieto posvätné okamihy tak, aby cítil spriaznenosť duší. Musíme si vedieť získať jeho dôveru a vytvoriť úprimný osobný vzťah, ktorým mu zároveň ponúkame nádej, že na zvládnutie poslednej etapy života nebude sám. Zároveň chceme poukázať na nutnosť zriaďovania nových hospicov a oddelení paliatívnej starostlivosti. Špecialisti na paliatívnu a hospicovú starostlivosť prinášajú iný prístup k zomierajúcemu a zabezpečujú zvládanie nielen fyzickej, ale aj psychickej, duševnej a duchovnej bolesti. Prestávajú so smrťou bojovať a berú ju ako neoddeliteľnú súčasť života.

Kľúčové slová

fenomén nádeje – terminálna starostlivosť – empatia – strach – smrť

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom studie nemajú žiadne komerčné 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.



PhDr. Viera Bencová, PhD.

I. onkologická klinika LFUK a OÚSA
Heydukova 10
812 50 Bratislava
e-mail: viera.bencova@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 30. 7. 2025

Prijaté/Accepted: 8. 12. 2025

doi: 10.48095/ccko202640

Summary

Background: Cancer is one of the most serious, life-threatening diseases, where patient care is not solely focused on medical aspects. In the terminal stages of the disease, there is enormous emotional burden and fear of the patient about the final phase of their life – the period of dying and, ultimately, death itself. Conversations about impending death still tend to be taboo topics within our society. They demand from the physician communication skills and the ability to provide hope until the very end. Although hope plays an irreplaceable role even in hopeless situations, such as those encountered in the terminal stage of an illness, we often give it only minimal attention. We overlook the fact that every person, in every situation, hopes, since hope can take different forms. For one person, it might be a miraculous cure, while for another, it may be the impending death that conclusively ends their suffering. A lack of empathy, understanding, and often spiritual support, which the patients expects from their physicians, can lead to a reduction in their quality of life and their ability to cope with the terminal stage of illness. **Aim:** The aim of this work is to highlight the need to initiate conversations about the pre-terminal and terminal phases of the disease, despite the challenging need of high standard ethical behaviour of those involved. If we want to be a support for the dying, we must learn to experience these sacred moments with the patients, in a way that they feel a kinship of souls. We must know how to earn their trust and establish a sincere personal relationship, through which we also offer hope – that they will not be alone in facing the final stage of life. Simultaneously, we aim to underscore the necessity of establishing new hospices and palliative care departments. Specialists in palliative and hospice care approach the dying person differently, providing management not only of physical pain but also of psychological, mental, and spiritual suffering. They no longer fight against death, but accept it as an inseparable part of life.

Key words

phenomenon of hope – terminal care – empathy – fear – death

Úvod

Smrť, rovnako ako obdobie zomierania, sa radí medzi tabuizované témy v ľudskom živote. Starostlivosť o onkologického pacienta v pred terminálnej a terminálnej fáze ochorenia, patrí medzi najťažšiu službu. Rovnako, ako aj informovanie pacienta a jeho rodiny o zlyhávaní liečby a smerovaní jeho života do terminálneho štádia. Paradoxom je, že túto informáciu o blížiaci sa smrti oznamujú ľudia, ktorí nikdy nezomierali. Nemôžu teda tomu rozumieť z vlastnej skúsenosti. Práve preto je pri sprevádzaní pacienta v terminálnom štádiu najdôležitejšia autenticnosť a schopnosť počúvať. Ponúknuť seba ako človeka a nie ako špecialistu, jednajúceho podľa určitých návodov a konceptov, nie je samozrejmosťou. Takúto schopnosť nemá v sebe každý a nedá sa naučiť. Ide o určitej miery o dar. Lekár starajúci sa o pacienta v terminálnom štádiu ochorenia, by ho mal prijať bezpodmienečne. Bez kladenia podmienok, odsudzovania a kritizovania [1].

Nádej je fenomén, ktorý zohráva mimoriadne dôležitú úlohu v živote človeka. Patrí medzi najdôležitejšie emocionálne a psychologické ponímanie ľudského života a významnou mierou sa podieľa na psychickom a fyzickom zdraví každého jednotlivca. Je najsilnejšou motiváciou pre zvládanie záťažových situácií, ktorá sprevádza ľudí od nepamäti až

do súčasnosti. Napriek tomu sa našli aj takí, ktorí nádej považovali za zmätočnú. Antickí filozofi ju vnímali ako druh ilúzie, ktorá ponúka ľuďom prílišný optimizmus, ktorý má negatívny vplyv na ich rozhodovanie. Nádej, spolu s vierou a láskou, začala byť vnímaná ako cnosť až vďaka kresťanstvu.

Moderná psychológia nahliada na nádej dvoma rozdielnymi spôsobmi. Prvý spôsob nádeje je prezentovaný ako kognitívna zložka ľudského správania. Ide o spôsob uvažovania, o aktívny prístup človeka na dosiahnutie cieľa prostredníctvom vytrvalosti a práce. V druhom prípade, keď ju vnímame ako emóciu, ide o presvedčenie človeka, že všetko zlé sa na dobré obráti. Stačí iba veriť. V takýchto prípadoch ide o prežívanú nádej, kde zohráva dôležitú úlohu zmysluplnosť života, viera a spiritualita.

Nádej je často krát hlavným hnacím motorom a motiváciou v snahe pokračovať v ťažkých časoch a pri prekonávaní prekážok, ktoré človeku prináša život. Môžeme ju definovať ako očakávanie pozitívneho výsledku v budúcnosti, aj keď sú okolnosti v prítomnosti zložitými, alebo nepriaznivými. Viaceré vedecké štúdie potvrdili dôležitosť nádeje pri schopnosti odolávať stresu a duševným problémom. Umocňuje v nás pocit zmysluplnosti života. Pre onkologického pacienta predstavuje nádej

vieru v uzdravenie, alebo prinajmenšom v zlepšenie jeho zdravotného stavu. Nedostatok nádeje, pri starostlivosti o onkologického pacienta, môže viesť k apatickému správaniu, rozvinutiu depresie a pocitom beznádeje. V takýchto prípadoch je veľmi dôležité nájsť spôsob obnovenia nádeje, či už formou profesionálnej pomoci, alebo prostredníctvom podpory od najbližších, vrátane ošetrojúceho lekára.

Veľkým nebezpečením, pri starostlivosti o onkologického pacienta, je poskytovanie falošnej nádeje. Aj keď máme zadaný cieľ, dosiahnutie vyliečenia pacienta, nikdy nesmie byť tento cieľ nereálny. Snaha dosiahnuť nereálny cieľ má za následok sklamanie, úzkosť a nedôveru [2].

Fenomén nádeje

Napriek tomu, že nádej zohráva pri starostlivosti o onkologického pacienta nezastupiteľnú úlohu, v praxi jej častokrát venujeme minimálnu pozornosť. Opomíname skutočnosť, že každý pacient, aj ten ktorý sa nachádza v beznádejnej situácii dúfa, že stále má šancu na zlepšenie. Niektorý si predstavuje pod zlepšením situácie zázračné vyliečenie, iný považuje za zlepšenie prichádzajúcu smrť, ktorá ho zbaví ťažkého utrpenia. Veľmi mu pomáha, ak jeho ošetrojúci lekár dokáže s ním zdieľať jeho túžbu v ďalšiu remisiu. V takýchto prí-

padoch to nemôžeme považovať za klamstvo, alebo poskytovanie falošnej nádeje. Onkologického pacienta sprevádza nádej všetkými fázami vysporiadavania sa s diagnózou a súčasne aj fázami vysporiadavania sa so smrťou. Neexistuje jednoznačný návod na to, ako pracovať s fenoménom nádeje, čo je kedy najvhodnejšie povedať, alebo ako sa správať. Za každých okolností je však dôležitý láskavý prístup, bez bagatelizovania pacientových problémov. Správne vedenie komunikácie napomôže lekárovi zistiť, akú nádej od neho práve pacient očakáva [3].

S prichádzajúcou smrťou človek prestáva vyjadrovať nádej a začína byť pripravený na jej prijatie. Môže to vyjadrovať vetami: „Už som z toho všetkého unavený. Mám toho dosť“, alebo „Som pripravený a dokonca už nemám ani strach“. Keď sa dostane do štádia zmierenia sa so smrťou, lekár prestáva v ňom nádej živiť. Naďalej však prejavuje adekvátny záujem a spolupatričnosť. Takýmto prístupom mu poskytuje uistenie, že na tie najťažšie chvíle v jeho živote neostane sám [4].

Pri poskytovaní nádeje pacientovi s ťažkou diagnózou môže dôjsť ku konfliktu, ktorý pramení z nevhodného načasovania. K prvému zlému načasovaniu dochádza v okamihu, kedy pacient potrebuje nádej a podporu, ktorú od svojich najbližších nedostáva. Práve naopak. Často sa konfrontovaný z ich beznádejou a zúfalstvom, ktoré je sprevádzané silným plačom. Druhé zlé načasovanie pramení z neschopnosti rodiny prijať skutočnosť, že pacient je pripravený na prijatie smrti. Nechcú akceptovať, že sa dostal do štádia zmierenia, v ktorom prestáva bojovať. Zúfalo hľadajú nádej v akejkoľvek podobe, a častokrát tlačia na lekára, aby za každú cenu oddialil neodvratnú smrť.

Lekár, starajúci sa o ťažko chorého pacienta, by mal byť pripravený pracovať s nádejou podľa možností, ktoré mu ponúka vzniknutá situácia. Ide o prácu s nádejou reálnou, čiastočne reálnou a iracionálnou.

Reálna nádej je na poskytovanie reatívne najľahšia. Lekár s ňou pracuje vo fáze ochorenia, kedy verí v jej naplnenie. Verí, že pacient môže ochorenie

zvládnuť a že existuje reálna nádej na vyliečenie.

Čiastočne reálnu nádej vie lekár využívať pri práci s nevyliciteľným a dlhodobým chorým pacientom. Poskytuje ju v prípadoch kedy verí v dosiahnutie remisie, alebo v zlepšenie zdravotného stavu, hoci len na krátke obdobie. Každý nevyliciteľne chorý pacient bojuje o svoj život bez bolesti a utrpenia. Napriek tomu, že vie, že chorobu neporazí, chce si užiť svoju rodinu a všetko, čo mu život ešte môže ponúknuť naplno a z čo najmenšími problémami.

Iracionálna nádej je výhradne v rukách pacienta. On určuje, o akú formu využívania iracionálnej nádeje pôjde. Či očakáva iba tichú spoluúčasť, alebo žiada lekára o slovné vyjadrenie. V prvom prípade je veľmi dôležité, aby lekár vedel počúvať nereálne sny pacienta ticho a bez akýchkoľvek prejavov. Snívanie o „zázračnom“ vyliečení, alebo neočakávanom zvrate jeho zdravotného stavu, mu pomáha zvládať blížiaci sa koniec. Je nevhodné vracat ho do reality argumentmi z reálnej, alebo čiastočne reálnej nádeje. Slovné by mal lekár reagovať na pacientove snívania iba v prípade, že ho požiada o slovnú reakciu. Vtedy musí citlivo pristúpiť na jeho hru a snívať nereálny sen spolu s ním. Za žiadnych okolností, ani z najlepším úmyslom, nesmie túto hru začať lekár ako prvý. Iracionálna nádej ponúkaná lekárom by bolo hrubé porušenie etického a empatického prístupu k pacientovi. S iracionálnou nádejou pracuje lekár v tom najťažšom období. V období, kedy sa smrť stáva reálnou a neodvratnou [5].

Nádej a spiritualita v terminálnej fáze ochorenia

Kvalitu života pacienta v terminálnej fáze ochorenia, bojujúceho nielen s fyzickým, ale rovnako aj psychickým a duchovným utrpením, môže pozitívne ovplyvniť spiritualita. Onkologické ochorenie vyvoláva u pacienta množstvo existenciálnych otázok. V súčasnej modernej dobe, sa často stáva, že človek vo svojom živote nemá potrebu veriť v Boha. Až do okamžiku, keď sa dozvie o zákernej chorobe, ktorá mu môže diametrálne skrátiť čas. V takejto situácii sa začne obracať na Boha s nádejou a pros-

bou o vyliečenie. Okrem nádeje ponúka spiritualita súvislosti, v ktorých môže hľadať a nájsť aj zmysel života, ktorý sa v takýchto okamžikoch často začína strácať. Pacientovi ponúka nový náhľad na utrpenie a má vplyv na zmiernenie pocitu zúfalstva [6].

Pri spirituálnej rovine starostlivosti o pacienta na sklonku života hovoríme o živote, ktorý prežíva človek nielen telom, ale aj dušou a duchom. Pôvod slova spiritualita pochádza z latinského slova spiritualis (duchovný) a je zakotvený v kresťanských tradíciách. Spiritualita zohráva dôležitú úlohu pri vyrovnávaní sa so smrťou, nakoľko pracuje s konceptom duše, ktorej sa smrť tela nedotýka. Napriek tomu, prijatie vlastnej smrteľnosti, je v ľudskom živote najťažšou úlohou ktorej je človek vystavený. V prípadoch, kedy chýba ľudská a spirituálna pomoc v terminálnej fáze ochorenia, môže dôjsť k strate duchovnej sily a viery. Následkom môže byť silnejší pocit osamelosti, a pochybnosti o zmysle života. Pacient sa uzatvára do seba a odmieta kontakt nie len s lekárom, ale aj so svojimi najbližšími. Na základe daných skutočností môžeme skonštatovať, že uspokojovanie spirituálnych potrieb tvorí základ pre stabilizáciu psychického stavu pacienta v terminálnej fáze ochorenia. Má potrebu hovoriť o svojich obavách týkajúcich sa života po živote. Chce sa modliť a túži po duchovnej podpore od spriaznených duší. Je potrebné vytvoriť priestor pre rozhovory na tému večného života, aby mohol naplniť svoje duchovné potreby. Aby mohol odpustiť a tiež, aby mu bolo odpustené.

Priestor pre takéto rozhovory vytvára paliatívna starostlivosť, ktorej cieľom nie je len zachovanie čo najvyššej kvality života pacienta, ale charakteristickým znakom je aj starostlivosť o duchovné a duševné potreby pacienta [7].

Terminálna starostlivosť z psychosociálneho pohľadu

„Ako to, že lekári nepoznajú, že práve v okamihu, kedy už nemajú čo ponúknuť, je okamihom, kedy ich potrebujeme najviac.“ Irvin D. Yalom

Terminálna starostlivosť je veľmi náročná nie len z pohľadu lekárskej sta-

roslivosti, ale aj z pohľadu psychologického a sociálneho prístupu k pacientovi. Pacient musí byť informovaný, rovnako ako aj jeho rodina, o zlyhávaní liečby a smerovaní jeho života do terminálneho štádia. Prechod z kuratívnej liečby na terminálnu starostlivosť je potrebné dopodrobna vysvetliť a lekár musí byť pripravený viesť najťažšiu komunikáciu v jeho profesijnom živote. Častokrát sa stáva, pre pacienta v terminálnom štádiu ochorenia, styčným bodom pre posilnenie odvahy, dôverníkom, vyjednávateľom a tlmočníkom jeho potrieb a prání. V takýchto situáciách je veľmi dôležité, aby lekár pristupoval k daným požiadavkám ako profesionál. Nie je vhodné bagatelizovať pacientove pocity, ani racionálne vysvetľovať, alebo ospravedlňovať jeho výčitky. V spolupráci s psychológom, sociálnym pracovníkom a kňazom, môže vytvoriť čo najvhodnejšie prostredie pre sprevádzanie zomierajúceho.

Pri oznamovaní zlých správ je dôležité poznať vlastný prístup pacienta k jeho chorobe. Lekár by mal rešpektovať jeho vôľu, do akej miery chce byť informovaný a zároveň tiež vedieť odhadnúť, koľko je toho naozaj schopný uniešť. Za každých okolností je však potrebné zachovať nádej. Prvá nádej, v paliatívnej starostlivosti, prichádza v podobe čo najdlhšieho života s týmto ochorením. Keď sa zdravotný stav pacienta začína zhoršovať a problémy narastajú, otvára sa priestor pre poskytovanie nádeje, že urobíme všetko pre to, aby netrpel. Ako poslednú nádej, ktorú pacient v terminálnom štádiu ochorenia očakáva od svojho lekára, je nádej na „dobrú smrť“ [8].

Obdobie zomierania nesie so sebou množstvo otázok týkajúcich sa času – dĺžky života, smútku, viny, potlačenia seba samého a strachu. Čas je to, o čo pacient bojuje najviac, zo všetkých síl. Otázkou týkajúcou sa času, dáva zomierajúci lekárovi najavo svoju túžbu byť pripravený na situáciu, ktorá mu naháňa častokrát neovládateľný strach. Má obavy, že sa nestihne rozlúčiť, alebo ukončiť pre neho dôležité veci. Lekár sa musí uistiť, že otázky týkajúce sa času nie sú spájané so zhoršujúcim sa zdravotným stavom, alebo silnejúcou bolesťou. Prejavením empatie a vyslovením otázky „V čom by

so Vám vedel pomôcť?“ môže posilniť dôveru pacienta v jeho schopnosť sprevádzať ho týmto ťažkým obdobím.

Smútok sa začína v období zomierania objavovať u pacienta častejšie ako doposiaľ. Dochádza k bilancovaniu života a k smúteniu za tým, čo nestihol zažiť a o čo všetko ho pripravila táto zákerňa choroba. Takýto typ smútku môže pacientovi pomôcť spracovať rozhovor zameraný na jeho život. K zmierneniu smútku môže dôjsť aj vďaka sprostredkovanému telefonátu alebo stretnutiu, ktoré si praje zomierajúci. Empatickým prístupom, kladením otázok týkajúcich sa smútku a zotrvaním pri lôžku zomierajúceho, ponúka lekár pacientovi seba nie ako profesionála, ale ako človeka, ktorý je pripravený počúvať a má toľko času, koľko bude zomierajúci pacient potrebovať.

Rozhovormi zameranými na zmierňovanie smútku zároveň pomáhame zvládať strach, ktorý umocňuje samota a nevedomosť. Položením otázky z čoho má zomierajúci strach a uistením ho že nebude na to sám, nám môže pomôcť zmierniť jeho obavy. Najväčší strach majú ľudia hlavne z obdobia zomierania. Boja sa utrpenia a samoty. Smrť je vnímaná spoločnosťou ako niečo odpudzujúce, násilné a sprevádzané bolesťou a krvou. V súčasnosti je smrť vytesnená na okraj spoločnosti. Nechceme o nej hovoriť a nechceme si pripustiť jej existenciu. Následkom toho je, že nevieme ako k nej pristupovať. Táto skutočnosť môže spôsobiť, že strach mávajú aj doprevádzajúci. Najbližšia rodina sa bojí toho, že zlyhá pri starostlivosti o zomierajúceho. Majú strach zo straty, ktorá ich čaká a nevedia sa postaviť utrpeniu, ktoré podľa nich zákonite patrí do obdobia zomierania. Následkom týchto obáv je neschopnosť najbližších sprevádzať milovanú osobu terminálnym štádiom ochorenia [9].

Konfrontácia so smrťou nesie so sebou extrémnu psychosociálnu záťaž nielen pre pacienta samotného, ale aj pre jeho rodinu, lekára a ošetrojúci personál. Práve v tomto období nesmieme za žiadnych okolností podceňovať psychologickú a spirituálnu pomoc, čo otvára priestor pre prácu špecialistov z pomáhajúcich profesií – psychológ, sociálny pracovník,

kňaz. Pozornosť odborníkov by mala byť smerovaná nie len na pacienta samotného, ale aj na jeho najbližšiu rodinu formou sprevádzania, ktoré by malo prebiehať od paliatívnej až po terminálnu fázu ochorenia. V mnohých prípadoch sa stáva, že problémy týkajúce sa nenaplnených spirituálnych potrieb, alebo psychických problémov prevyšujú telesné potreby zomierajúceho [10].

V poslednej fáze života človeka sa častokrát stretávame so zmenou v ponímaní viery a duchovna. Aj ten, ktorý sa celý svoj život stavil do pozície neveriaceho, sa v tejto etape začína zapodievať otázkami týkajúcimi sa zmyslu života. Rozhovory zaoberajúce sa večným životom umožňujú zomierajúcemu, aj keď iba na krátky čas, oslobodiť sa od pochmúrnych myšlienok a pocitov. Pastoralná starostlivosť, aj napriek jej pozitívnemu vplyvu, môže byť vždy iba ponúkaná. Nikdy, za žiadnych okolností, ju nesmieme vnucovať. Dosiahnutie pocitu zmysluplnosti života pomáha zomierajúcemu odbúrať zúfalstvo a duchovnú prázdnotu. Dochádza k zmiereniu a nachádza tak vytúžený pokoj [11].

Záver

Smrť, rovnako ako obdobie zomierania, je neodeľiteľnou súčasťou našich životov a pre každého z nás je ťažko zvládateľné. To, ako sa na príchod smrti pripraviť, riešili kultúry už v stredoveku a riešime to dodnes. Napriek tomu, že téma smrti a zomierania je v našej spoločnosti stále tabuizovaná, nachádza sa všade okolo nás. Denne sme s ňou konfrontovaní prostredníctvom médií a napriek tomu dávame v živote dôraz na zábavu a potrebu vedieť si užívať život.

Sprevádzanie pacienta v predterminálnej a terminálnej fáze ochorenia je z dopadu na psychiku a etické správanie veľmi náročné. Ak chceme byť zomierajúcemu oporou, nesmieme mu ponúkať pomoc výhradne z profesionálneho hľadiska, ale musíme si vedieť získať jeho dôveru a vytvoriť úprimný osobný vzťah. Takýmto prístupom mu zároveň ponúkame nádej, že posledné obdobie svojho života nebude sám. Práve pre to je tak potrebné otvá-

rať stále viac hospicov a oddelení paliatívnej starostlivosti, ktoré nám zabezpečia nielen zvládanie fyzickej bolesti, ale prinášajú aj nový pohľad na zomierajúceho [12]. Sprevádzanie pacienta v terminálnom štádiu ochorenia nie je práca, ale je to poslanie. Ide o posvätné okamžiky, pri ktorých si zomierajúci človek začína uvedomovať spriaznenosť duší. Špecialista na paliatívnu a hospicovú starostlivosť prestáva bojovať so smrťou. Berie ju ako súčasť života a týmto prístupom napomáha znižovať strach a zároveň zmierňuje aj bolesť na duši. Čas strá-

vený pri lôžku zomierajúceho formuje aj sprevádzajúceho. Utrpenie, strach a zúfalstvo nás učí pracovať s nádejou, ktorá je tak potrebná, až do úplného konca [6].

Literatúra

1. Svatošová M. O nádeji. Kostelní Vydří: Karmelitánské nakladatelství 2003.
2. Ďuríková K. Kde hľadať nádej, keď sa všade okolo nás vytráca? [online]. Dostupné z: <http://eduworld.sk/cd/kornelia-durikova/8361/>.
3. Svatošová M. Hospic. Umenie sprevádzať. 1. vyd. Bratislava: Lúč 2001.
4. Kübler-Ross E. O smrti a umírání. Co by se lidé měli naučit od umírajících. 2. vyd. Praha: Portál s.r.o. 2015.
5. Haškovcová, H. Thanatologie. Nauka o umírání a smrti. 2. vyd. Praha: Galén 2007.
6. Sieberová J. Naděje na konci cesty. Další příběhy hospice Duha. 1. vyd. Praha: Triton 2018.
7. Vojtíšek Z, Dušek P, Motl J. Spiritualita v pomáhajících profesích. 1. vyd. Praha: Portál s.r.o. 2012.
8. Angenendt G, Schütze-Kreilkamp U, Tschuschke V. Psychoonkologie v praxi. Psychoedukace, poradenství a terapie. 1. vyd. Praha: Portál s.r.o. 2010.
9. Kísvetrová H. Péče v závěru života. Praha: Maxdorf 2018.
10. Student JCh, Mühlum A, Student U. Sociální práce v hospici a paliativní péči. 1. vyd. Jinočany: H&H Vyšehradská s.r.o. 2006.
11. Marková M. Sestra a pacient v paliativní péči. 1. vyd. Praha: Grada 2010.
12. Sieberová J. Proč máme strach ze smrti? Jak zvládnout její příchod. 1. vyd. Praha: Triton 2019.

Výsledky léčby Hodgkinova lymfomu v České republice

Treatment outcomes of Hodgkin lymphoma in the Czech Republic

Móciková H.¹, Michalka J.², Sýkorová A.³, Lukášová M.⁴, Hradská K.⁵, Černá N.⁶, Baranová J.⁶, Marková J.¹, Gahérová L.¹, Maco M.¹, Maule E.², Janíková A.², Štěpánková P.³, Kredátusová A.⁴, Ďuraš J.⁵, Procházka V.⁴, Král Z.², Kozák T.¹ za Českou skupinu Hodgkinův lymfom, z.s.

¹ Hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ IV. interní hematologická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

⁴ Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵ Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

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

Souhrn

Východiska: Cílem analýzy bylo vyhodnocení účinnosti léčby a jejího vlivu na prognózu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) zařazených do českého registru HL. **Soubor pacientů a metody:** Do analýzy bylo zařazeno 2 241 hodnotitelných pacientů s klasickým HL (cHL) a 130 pacientů s HL s nodulární lymfocytární predominancí (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – NLPHL), kteří byli léčeni v letech 2000–2024. Medián věku při diagnóze cHL byl 37 let a u NLPHL 42 let. **Výsledky:** Nejčastějším režimem u pacientů v časných a intermediálních stádiích byl režim ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) s radioterapií (RT), navíc u pacientů ve věku < 60 let v intermediálních stádiích byly použity dva cykly eskalovaného režimu BEACOPP (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) v kombinaci s dvěma cykly ABVD a RT. V pokročilém stadiu byl u pacientů ve věku < 60 let nejčastěji použit eskalovaný režim BEACOPP (4–8 cyklů) a u pacientů ve věku ≥ 60 let režim ABVD (6–8 cyklů). U pacientů s NLPHL byla použita dle klinického stadia samostatná RT nebo kombinace rituximabu s chemoterapií +/-RT. U pacientů s cHL ve věku < 60 let bylo 10leté přežití bez progresse (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS) v iniciálních stádiích 91,5 % a 94,2 %, v intermediálních stádiích 91,0 % a 96,6 % a v pokročilých stádiích 83,9 % a 92,6 %. U cHL ve věku ≥ 60 let bylo 10leté PFS a OS v iniciálních stádiích 67,0 % a 74,2 %, v intermediálních stádiích 36,4 % a 45,7 %, v pokročilých stádiích 41,6 % a 52,0 %. U NLPHL bylo 10leté PFS a OS 77,5 % a 95,8 %. **Závěr:** Podle dat z registru je prognóza HL výborná u pacientů ve věku < 60 let – 10letého OS dosahuje více než 90 % pacientů. Ve věku ≥ 60 let je medián přežití kolem 10 let. Zavedení checkpoint inhibitorů a brentuximab vedotinu do 1. linie léčby dále zlepší účinnost a sníží toxicitu léčby.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – ABVD – BEACOPP

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. Heidi Móćiková, Ph.D.
Hematologická klinika FN KV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: heidi.mocikova@fnkv.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 7. 2025

Přijato/Accepted: 30. 7. 2025

doi: 10.48095/ccko202645

Summary

Background: The aim of this analysis was to assess the efficacy of treatment and its impact on prognosis of patients with Hodgkin's lymphoma (HL) enrolled in the Czech HL Registry. **Patients and methods:** Overall 2,241 patients with classical HL (cHL) and 130 patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) treated between 2000 and 2024 were analyzed. Median age at diagnosis was 37 years in cHL and 42 years in NLPHL. **Results:** The most common chemotherapy regimen in early and intermediate stages was ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) in combination with radiotherapy (RT). Moreover, two cycles of escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) combined with two cycles of ABVD and RT were used in patients aged < 60 years in intermediate stages. The most common therapy in advanced stages was escalated BEACOPP (4–8 cycles) in patients aged < 60 years and ABVD (6–8 cycles) in patients aged ≥ 60 years. Patients with NLPHL were treated with RT alone or with combination of rituximab and chemotherapy or with a combination of RT based on clinical stages. The 10-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with cHL aged < 60 years were: in early stages 91.5% and 94.2%, in intermediate stages 91.0% and 96.6% and in advanced stages 83.9% and 92.6%, respectively. The 10-year PFS and OS in cHL ≥ 60 years were: in early stages 67.0% and 74.2%, in intermediate stages 36.4% and 45.7%, in advanced stages 41.6% and 52.0%, respectively. The 10-year PFS and OS in NLPHL patients were 77.5% and 95.8%. **Conclusion:** Based on the data from the Czech HL Registry, the prognosis of HL patients aged < 60 years is excellent: the 10-year OS is achieved in more than 90% of cases. Median OS of patients aged ≥ 60 years is 10 years. Implementation of checkpoint inhibitors or brentuximab vedotin into the first-line treatment will further improve its efficacy and reduce the toxicity.

Key words

Hodgkin lymphoma – ABVD – BEACOPP

Úvod

Registr Hodgkinova lymfomu prospektivně sbírá a vyhodnocuje prognostické faktory a léčbu pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL) v České republice (ČR). Do registru jsou zahrnuta data z pěti center v ČR (Hematologická klinika FN Královské Vinohrady Praha, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Interní hematologická klinika FN Hradec Králové, Hematoonkologická klinika FN Olomouc a Klinika hematoonkologie FN Ostrava), která jsou vedena v databázi Institutu biostatistiky a analýz, s.r.o. Cílem této analýzy bylo vyhodnocení účinnosti léčby a její vliv na dlouhodobé přežití pacientů s HL. V současnosti se zkoumá význam cirkulující nádorové DNA pro biologii cHL a NLPHL při diagnóze a v relapsu, dále pro sledování minimální reziduální nemoci v průběhu léčby a po léčbě. K úspěšné léčbě HL v ČR významně přispěla spolupráce s Německou studijní skupinou Hodgkinova lymfomu (German Hodgkin Study Group – GHSG), která umožnila aktivní zapojení hematologických klinik z Prahy a z Brna do mezinárodních randomizovaných studií GHSG fáze III. Proto i léčba všech klinických stadií byla vedena převážně podle výsledků klinických studií GHSG.

Pacienti a metody

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí v registru Hodgkinova

lymfomu včetně sběru dat a statistických analýz, který byl schválen multicentrickou etickou komisí ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady v Praze. Tato analýza byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací. Histologické nálezy byly potvrzeny čtením v referenčních ústavech patologie ČR. Z celkového počtu 2 800 pacientů bylo do analýzy zařazeno 2 241 pacientů s cHL (80,0 %) a 130 pacientů s NLPHL (4,6 %) s vyplněnými formuláři, kteří byli léčeni v letech 2000–2024. Medián věku při diagnóze byl 37 let (rozmezí 18–91) u cHL a 42 let (rozmezí 18–76) u NLPHL.

Standardní diagnostický postup zahrnoval fyzikální a laboratorní vyšetření, pozitronovou emisní tomografii v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT) nebo samostatné CT krku, hrudníku, břicha a malé pánve. V rámci určení klinického stadia po zavedení PET/CT se od roku 2014 upustilo od rutinního vyšetření kostní dřeně [1]. Charakteristiky pacientů cHL a NLPHL jsou uvedeny v tab. 1 a 2.

Do iniciálních stadií byli zařazeni pacienti v klinickém stadiu I nebo II bez rizikových faktorů. Do intermediárních stadií byli zařazeni pacienti v klinickém stadiu I nebo II s rizikovými faktory: masivní mediastinální tumor (> třetina průměru hrudníku) nebo extranodální postižení, postižení ≥ tří oblastí lymfatických uzlin, vysoká sedimentace

(> 30 mm/h s B symptomy, > 50 mm/h bez B symptomů). Výjimku tvořili pacienti v klinickém stadiu IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, dále pacienti s nádorovou masou o velikosti ≥ 10 cm, kteří byli zařazeni do pokročilých stadií. Pacienti v klinickém stadiu III nebo IV byli zařazeni do pokročilých stadií. Mezinárodní prognostické skóre (IPS) pro pacienty v pokročilém stadiu III a IV je uvedeno v tab. 1.

Odpověď na léčbu (kompletní remise, parciální remise, stabilní nemoc, progres) byla hodnocena po ukončení léčby podle Chesonových kritérií z let 1999, 2007 a od roku 2014 podle Luganské klasifikace [1–3].

Přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) bylo definováno jako časový interval od data zahájení 1. linie léčby do data relapsu/progresu nebo data úmrtí z jakékoliv příčiny. Celkové přežití (overall survival – OS) bylo hodnoceno od data diagnózy do data posledního sledování nebo do úmrtí z jakékoliv příčiny. Křivky přežití byly odhadnuty Kaplan-Meierovou metodou a porovnání mezi podskupinami bylo provedeno pomocí log-rank testu.

Výsledky

První linie léčby

Medián sledování pacientů s cHL byl 146 měsíců. Podle registru HL v ČR v le-

tech 2000–2024 bylo celkem 272 pacientů léčeno pro iniciační stadia cHL, z toho 221 pacientů ve věku < 60 let a 51 pacientů ve věku ≥ 60 let. Podaná chemoterapie, RT a odpovědi na léčbu jsou uvedeny v grafech 1a,b. Desetileté PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo 91,5 % (95% interval spolehlivosti (IS) 87,1–96,0) a ve věku ≥ 60 let 67,0 % (95% IS 52,5–85,6) (graf 2a). Desetileté OS u pacientů ve věku < 60 let bylo 94,2 % (95% IS 90,2–98,4) a ve věku ≥ 60 let 74,2 % (95% IS 60,4–91,3) (graf 3a).

Pro intermediární stadia cHL s výjimkou stadia IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením bylo ve výše uvedeném období léčeno 515 pacientů ve věku < 60 let a 62 pacientů ve věku ≥ 60 let. Podaná chemoterapie, RT a odpovědi na léčbu jsou uvedeny v grafech 1c,d. Desetileté PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo 91,0 % (95% IS 88,2–93,9) a ve věku ≥ 60 let 36,4 % (95% IS 22,1–60,0) (graf 2a). Desetileté OS u pacientů ve věku < 60 let bylo 96,6 % (95% IS 94,7–98,6) a ve věku ≥ 60 let 45,7 % (95% IS 29,5–70,6) (graf 3a).

Pro pokročilá stadia cHL (stadia IIB s masivním mediastinálním tumorem a/nebo s extranodálním postižením, stadia III a IV) bylo ve výše uvedeném období léčeno 902 pacientů ve věku < 60 let a 239 pacientů ve věku ≥ 60 let. Podaná chemoterapie, RT a odpovědi na léčbu jsou uvedeny v grafech 1e–g. Desetileté PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo 83,9 % (95% IS 81,1–86,8) a ve věku ≥ 60 let 41,6 % (95% IS 33,0–52,4) (graf 2a). Desetileté OS u pacientů ve věku < 60 let bylo 92,6 % (95% IS 90,5–94,8) a ve věku ≥ 60 let 52,0 % (95% IS 43,0–63,0) (graf 3a). PFS u pacientů ve věku < 60 let bylo signifikantně delší po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti režimu ABVD či kombinaci ($p = 0,011$) (graf 2b). Rovněž bylo signifikantně delší OS u pacientů ve věku < 60 let po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti režimu ABVD ($p < 0,001$) (graf 3b).

Medián sledování u pacientů s NLPHL byl 7,9 roku. Ze 130 pacientů s NLPHL bylo léčeno 118 pacientů RT nebo kombinací chemoterapie s rituximabem +/- RT, u dalších 12 pacientů ne-

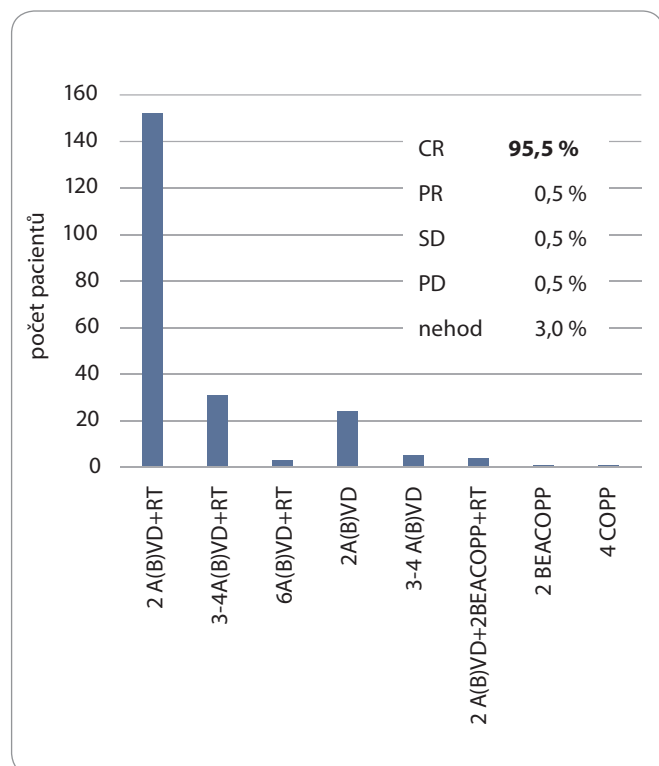
Tab. 1. Charakteristika pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem.

Charakteristika	n = 2 241 (%)	
muži/ženy	1 163/1 078 (51,9/48,1)	
věk při diagnóze, medián (rozmezí), roky	37 (18–91)	
< 60 let	1 860 (83,0)	
≥ 60 let	381 (17,0)	
histologický podtyp		
nodulární skleróza	1 309 (58,4)	
smíšená buněčnost	678 (30,3)	
podtyp bohatý na lymfocyty	88 (3,9)	
podtyp s lymfocytární deplecí	19 (0,8)	
podtyp blíže neurčen	147 (6,6)	
klinické stadium dle German Hodgkin Study Group	< 60 let	≥ 60 let
iniciační (I a II) bez rizikových faktorů*	221 (11,9)	902 (48,5)
intermediární (I a II) s rizikovými faktory*	51 (13,4)	239 (62,7)
pokročilé IIB s MMT a/nebo s EN, III a IV	515 (27,7)	222 (11,9)
neznámo	62 (16,3)	29 (7,6)
masivní mediastinální tumor nebo „bulky“ masa ≥ 10 cm		
ano	345 (15,4)	
ne	1 673 (74,7)	
neznámo	223 (10,0)	
B symptomy		
ano	1 257 (56,1)	
ne	966 (43,1)	
neznámo	18 (0,8)	
IPS** (klinická stadia III a IV)	1 058	
0–1	247 (23,3)	
2–3	500 (47,3)	
4–7	311 (29,4)	

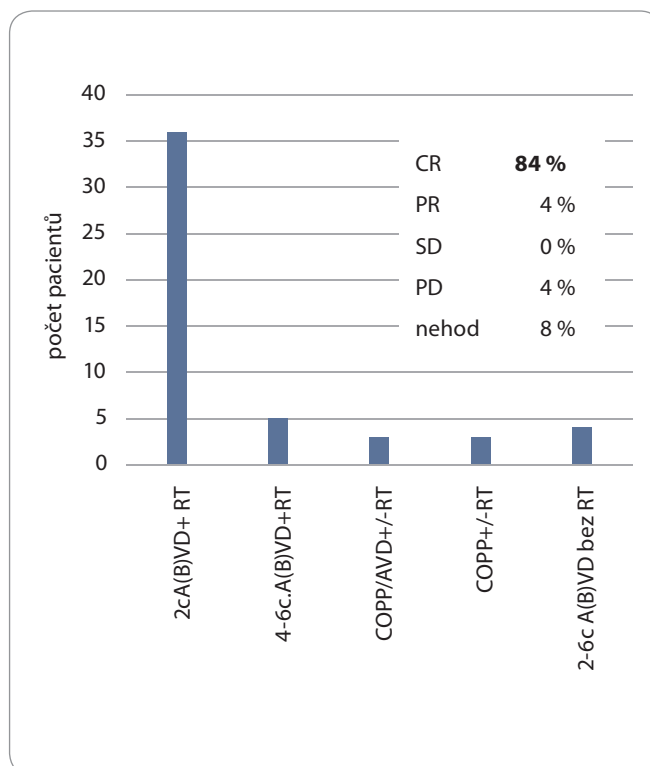
*rizikové faktory: masivní mediastinální tumor (MMT) > 1/3 průměru hrudníku nebo mediastinální masa > 10 cm, extranodální postižení (EN), FW > 50 mm/h (bez B symptomů) nebo FW > 30 mm/h (s B symptomy); **Mezinárodní prognostické skóre (IPS): albumin v séru < 40 g/l, Hb < 105 g/l, mužské pohlaví, klinické stadium IV, věk > 45 let, leukocyty > $15 \times 10^9/l$, lymfocyty < $0,6 \times 10^9/l$ nebo < 8 % z leukocytů

Tab. 2. Charakteristika pacientů s Hodgkinovým lymfomem s nodulární lymfocytární predominancí.

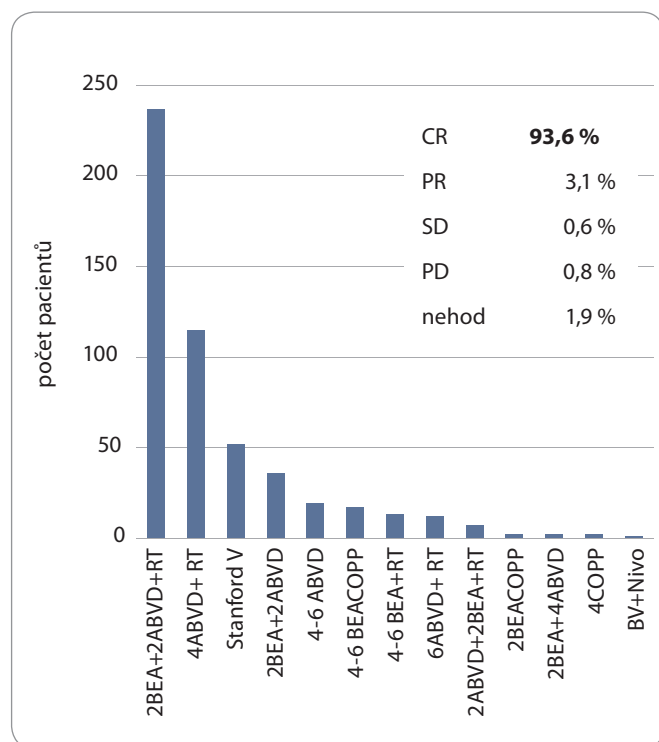
Charakteristika	n = 130 (%)
muži/ženy	90/40 (69,2/30,8)
věk, medián (rozmezí) roky	42 (18–76)
klinické stadium	
I	35 (26,9)
II	42 (32,3)
III	37 (28,5)
IV	11 (8,5)
neznámo	5 (3,8)



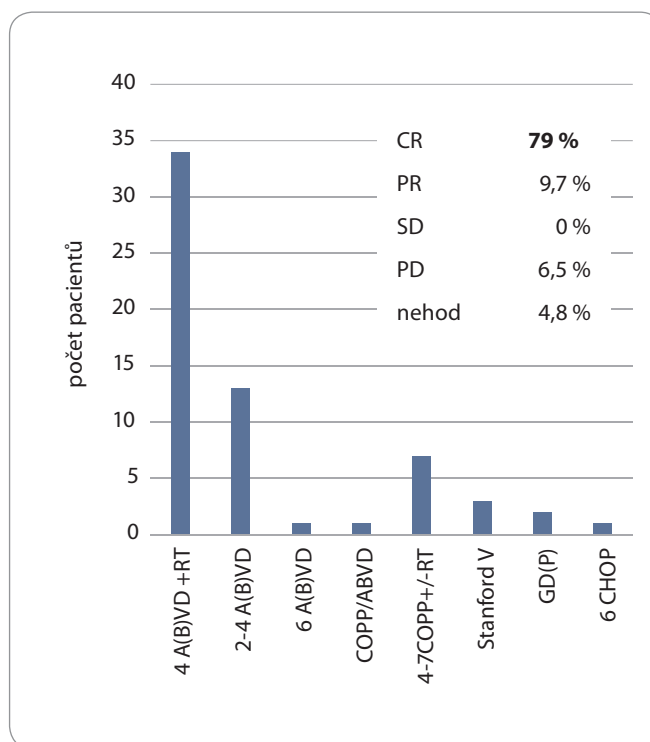
Graf 1a. Iniciální stadia – léčba pacientů ve věku < 60 let (n = 221).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



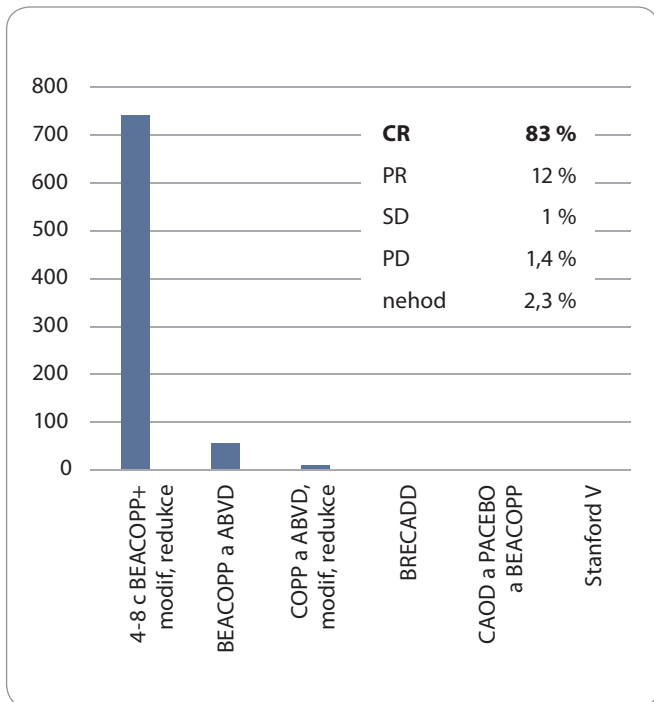
Graf 1b. Iniciální stadia – léčba pacientů ve věku ≥ 60 let (n = 51).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



Graf 1c. Intermediární stadia – léčba pacientů ve věku < 60 let (n = 515).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc

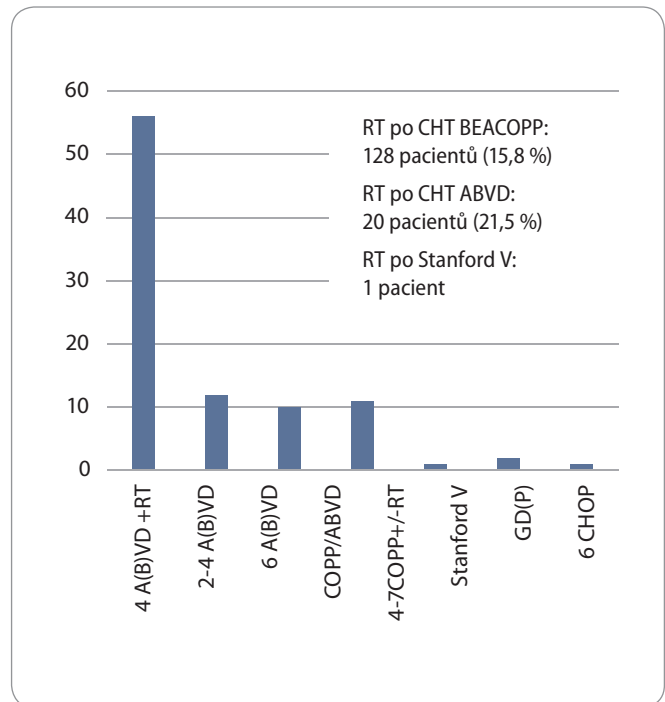


Graf 1d. Intermediární stadia – léčba pacientů ve věku ≥ 60 let (n = 62).
CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



Graf 1e. Pokročilá stadia – BEACOPPesk.+ modifikace a kombinace a jiné (n = 809 pacientů ve věku < 60 let).

CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc



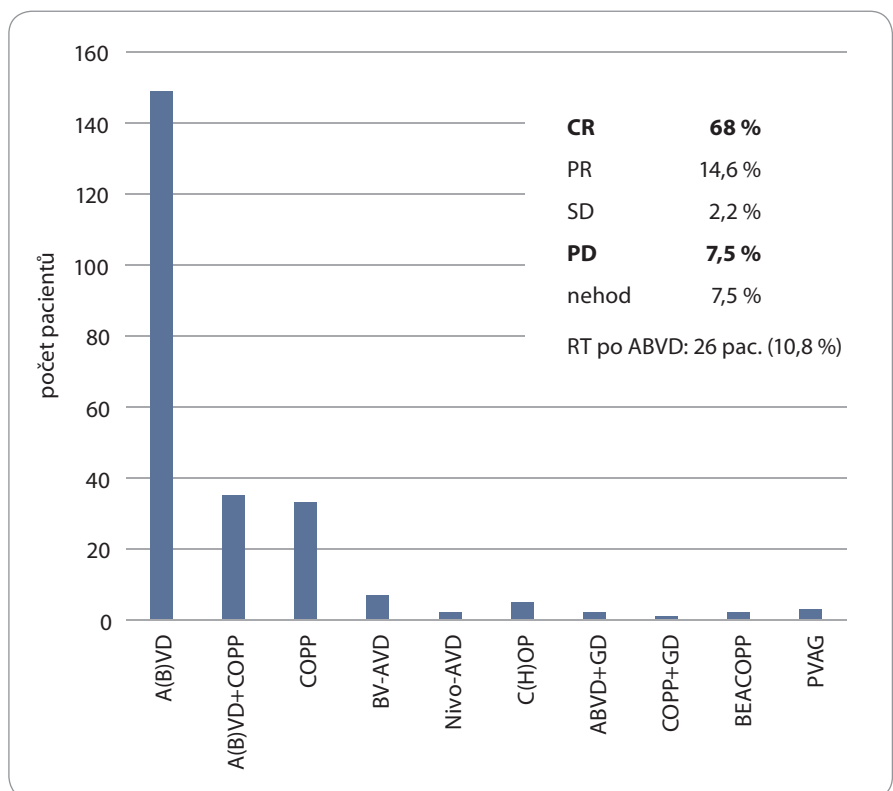
Graf 1f. Pokročilá stadia – ABVD + modifikace a kombinace (n = 93 pacientů ve věku ≥ 60 let).

CHT – chemoterapie, RT – radioterapie

byla léčba zadána do registru HL. Způsob léčby a odpověď na léčbu u NLPHL jsou uvedeny v grafu 4. Z hlediska prognózy bylo vyhodnoceno celkem 110 pacientů. Pětileté a 10leté PFS bylo 84,2 % (95% IS 76,9–92,2) a 77,5 % (95% IS 68,4–87,7). Pětileté a 10leté OS bylo 98,2 % (95% IS 95,7–100,0) a 95,8 % (95% IS 91,8–100,0).

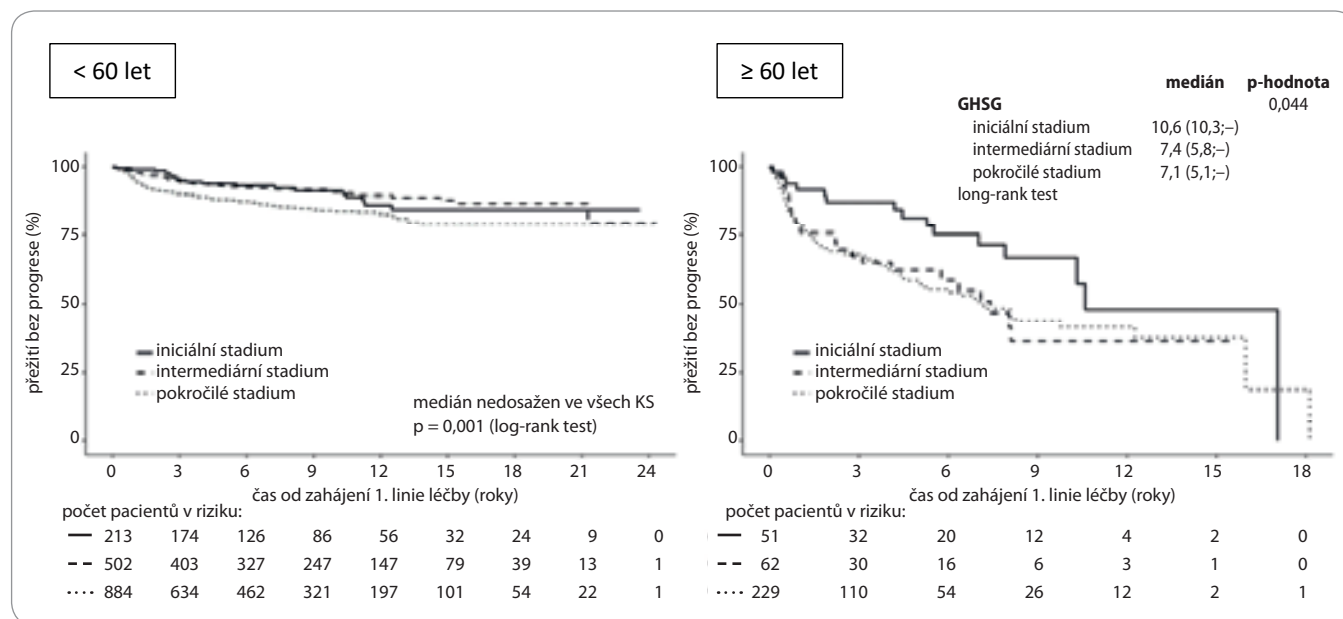
Léčba relapsu

Medián sledování u relabovaných pacientů od data relapsu byl 7,6 roku. Podle dat v registru HL bylo v období od 2000 do 2023 vyhodnoceno 268 pacientů s relapsem HL, z nich 233 bylo ve věku ≤ 65 let a 35 pacientů ve věku > 65 let. Medián OS u pacientů ve věku ≤ 65 let nebyl dosažen, 5leté OS bylo 75,2 % (95 % IS 69,4–81,6), naproti tomu signifikantně kratší bylo přežití u pacientů ve věku > 65 let: medián OS byl 1,3 roku (95 % IS 0,9–nedosaženo; $p < 0,001$) a 5leté OS bylo 24,6 % (95 % IS 11,5–52,5). Z 233 pacientů ve věku ≤ 65 let bylo léčeno vysokodávkovou chemoterapií s následnou auto-logní transplantací kmenových buněk



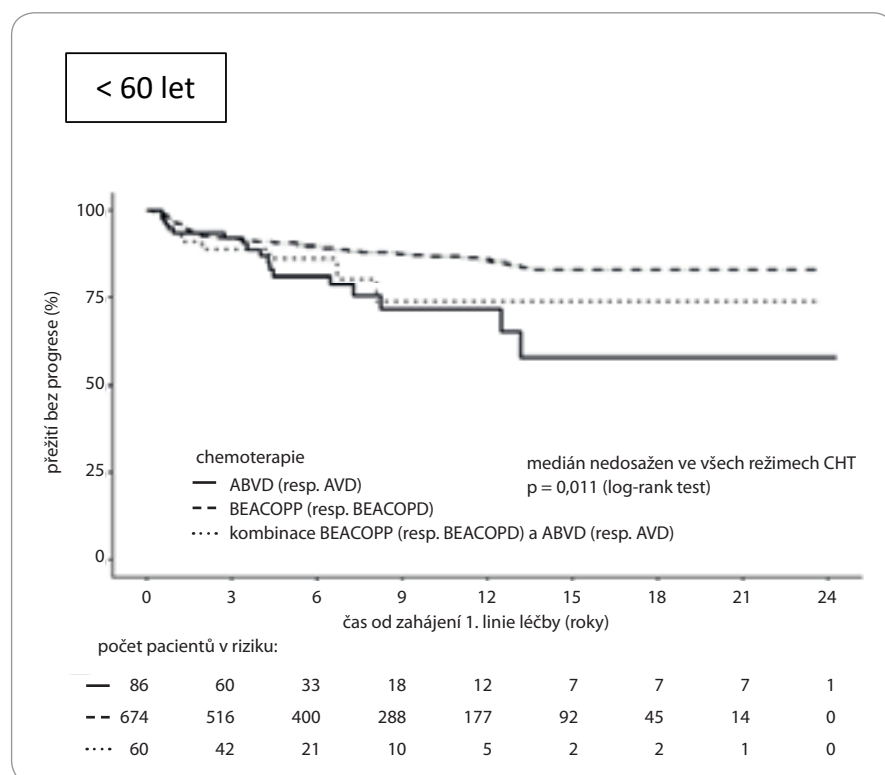
Graf 1g. Pokročilá stadia – léčba pacientů ve věku ≥ 60 let.

CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progresse, PR – parciální remise, RT – radioterapie, SD – stabilní nemoc



Graf 2a. Klasický Hodgkinův lymfom – PFS dle věku a klinického stadia. Analýza z let 2000–2024 (n = 2 241).

GHSG – German Hodgkin Study Group, KS – klinické stadium



Graf 2b. Pokročilé stadium klasického Hodgkinova lymfomu u pacientů ve věku < 60 let – přežití bez progresu dle chemoterapie v 1. linii. Analýza z let 2000–2024.

CHT – chemoterapie

(autologous stem cell transplant – ASCT) 131 (56 %) pacientů. Pětileté OS od data relapsu je významně lepší u pacientů ve věku ≤ 65 let, kteří dostali

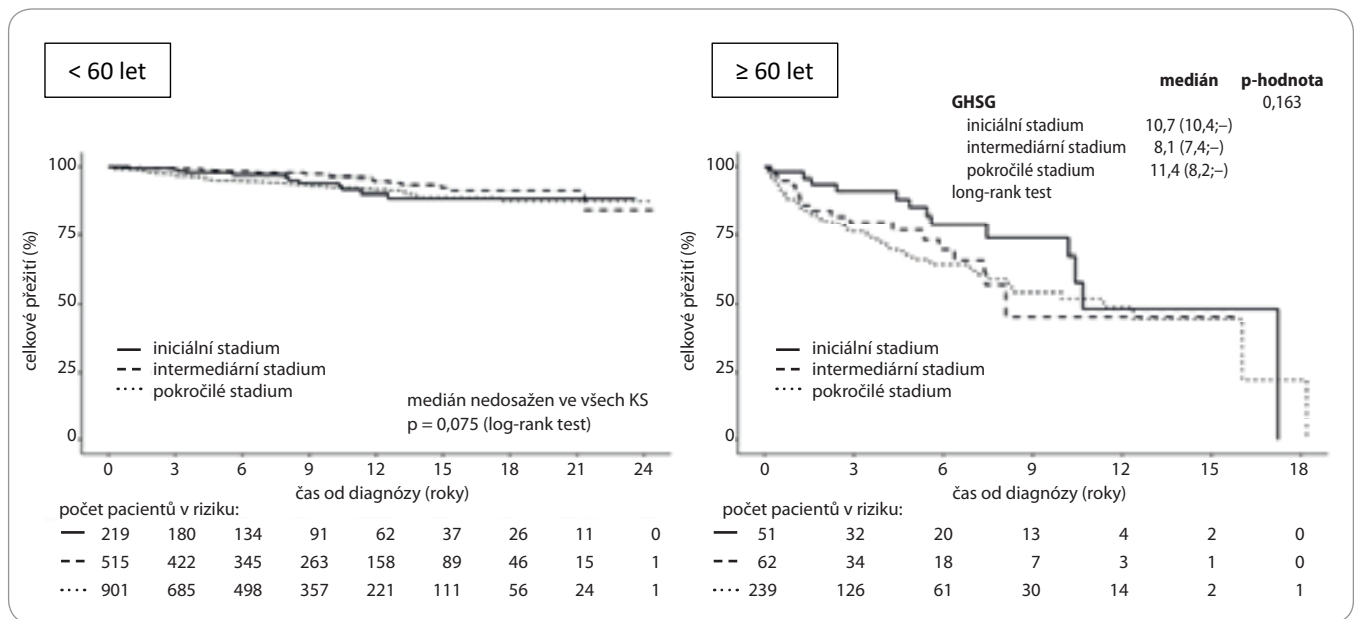
ASCT, oproti těm, kteří ASCT nepodstoupili: 82,7 % (95% IS 75,7–90,4) vs. 65,8 % (95% IS 56,6–76,5), p = 0,008; hazard ratio (HR) 1,96 (95% IS 1,18–3,28).

Nivolumab byl podán v relapsu cHL u 44 pacientů, charakteristiky pacientů a odpovědi na léčbu uvádí tab. 3. Medián sledování od zahájení nivolumabu byl 38,6 měsíce. Medián, 2leté a 5leté PFS byly 13,5 měsíce, 30,5 % a 5,7 % (graf 5). Medián, 2leté a 5leté OS byly 58,8 měsíce, 77,4 % a 37,5 % (graf 5).

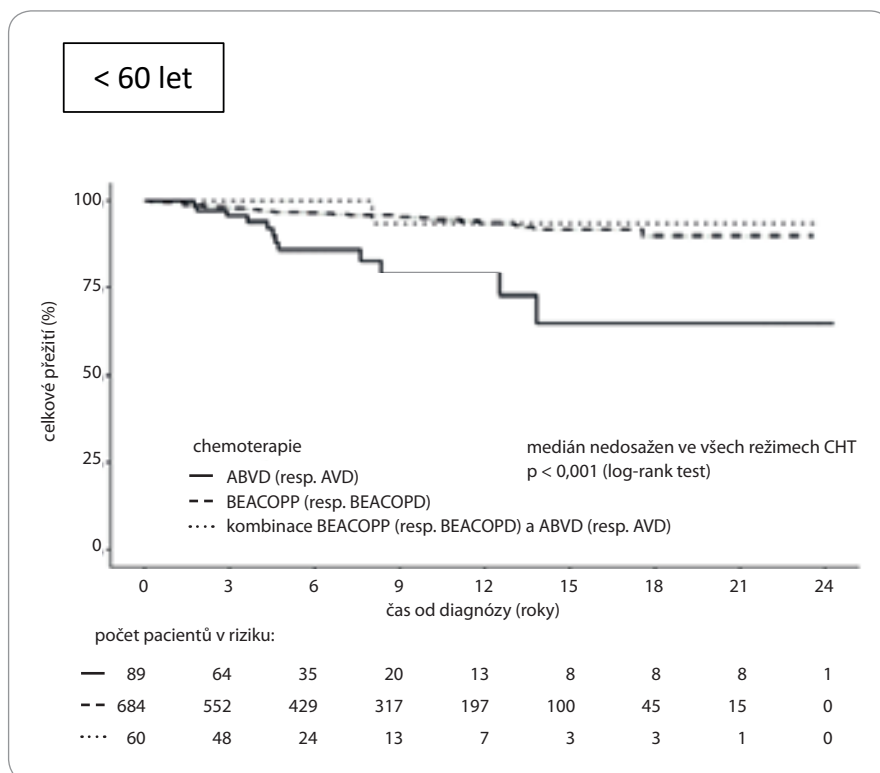
Pembrolizumab byl podán v relapsu cHL u 48 pacientů, charakteristiky pacientů a odpovědi na léčbu uvádí tab. 4. Medián sledování od zahájení léčby pembrolizumabem byl 11,5 měsíce. Medián, 2leté a 5leté PFS byly 16,5 měsíce, 33,5 % a 26,8 % (graf 6). Dvouleté a 5leté OS byly 83,3 % a 77,3 %, mediánu nebylo dosaženo (graf 6).

Diskuze

Desetileté výsledky PFS a OS v našem souboru pacientů v iniciálním stadiu ve věku < 60 let jsou srovnatelné s výsledky studie pro iniciální stadia GHSG HD10: 87,2 % a 94,1 % [4,5]. Desetileté PFS a OS u našich pacientů z registru HL ve věku ≥ 60 let byly horší, což odpovídá obecně horší prognóze starších pacientů s nutností redukce chemoterapie vzhledem ke komorbiditám. Z analýzy studií GHSG HD10 a HD13 pro iniciální stadia vyplynulo, že u starších pacientů je nutné vysadit bleomycin po dvou cyklech ABVD, aby se zabránilo



Graf 3a. Klasický Hodgkinův lymfom – celkové přežití dle věku a klinického stadia. Analýza z let 2000–2024 (n = 2 241).
GHSG – German Hodgkin Study Group, KS – klinické stadium



Graf 3b. Pokročilé stadium klasického Hodgkinova lymfomu u pacientů ve věku < 60 let – celkové přežití dle chemoterapie v 1. linii. Analýza z let 2000–2024.
CHT – chemoterapie

vzniku plicní toxicity a zvýšenému riziku úmrtí na ni [6,7]. Snahy o vynechání RT po dvou cyklech ABVD u PET-2 negativních pacientů ve studii GHSG HD16 pro

iniciální stadia [8,9] vedly k významné ztrátě účinnosti, proto aktuálním standardem léčby v ČR pro tuto skupinu pacientů v iniciálním stadiu zůstávají dva

cykly ABVD a „involved site“ RT (ISRT) 20 Gy [10].

V GHSG studii HD11 pro intermediární stadia byly nejlepší výsledky dosaženy čtyřmi cykly ABVD + 30 Gy „involved field“ RT (IFRT). Tato kombinace měla 10leté PFS a OS 83,3 % a 90,9 % [5,11]. Ve studii GHSG HD14 pro intermediární stadia byly nejlepší výsledky dosaženy u pacientů ve věku < 60 let kombinací dvou cyklů eskalovaného BEACOPP + dvou cyklů ABVD + 30 Gy IFRT [12]: 10leté PFS bylo 91,2 % a OS 94,1 % [13]. Výše uvedené režimy byly nejčastěji podány i v kohortě našich pacientů v intermediálním stadiu, proto 10leté výsledky PFS a OS u pacientů ve věku < 60 let byly srovnatelné s uvedenými podskupinami pacientů ve studiích HD11 a HD14. Obdobně jako u časných stadií i u intermediálních stadií ve věkové skupině ≥ 60 let, která byla léčena převážně režimem ABVD a jeho modifikacemi, bylo 10leté PFS a OS horší oproti populaci ve věku < 60 let. Současným standardem léčby v ČR u pacientů v intermediálním stadiu ve věku < 60 let je podání dvou cyklů eskalovaného BEACOPP a dvou cyklů ABVD, po kterých je možné vynechat RT u těch pacientů, kteří podle studie GHSG HD17 dosáhli PET-4 negativní kompletní remise [14]. U pacientů ve věkové skupině ≥ 60 let je v ČR indi-

Tab. 3. Charakteristika pacientů léčených nivolumabem a léčebná odpověď na nivolumab.

Charakteristika	n = 44 (%)
věk při zahájení nivolumabu, medián, (rozmezí) roky	42 (19–75)
muži/ženy	26/18
počet linií před nivolumabem, medián (rozmezí)	3 (1–15)
nivolumab, počet dávek, medián (rozmezí)	15 (1–119)
nivolumab, počet pacientů	
po léčbě brentuximab vedotinem	36 (82)
brentuximab vedotin nepodán	7 (16)
brentuximab vedotin po nivolumabu	1 (2)
nivolumab, počet pacientů	
po autologní transplantaci kmen. buněk	32 (73)
bez autologní transplantace kmen. buněk	8 (18)
po alogenní transplantaci kmen. buněk	2 (4,5)
opakovaná léčba	2 (4,5)
alogenní transplantace kmen. buněk po nivolumabu	9 (20)
nejlepší léčebná odpověď na nivolumab	
celková odpověď: kompletní a parciální remise	30 (68)
kompletní remise	14 (32)
parciální remise	16 (36)
stabilní nemoc	4 (9)
progrese	7 (16)
nehodnoceno	3 (7)
nivolumab	
ukončen	37 (84)
pokračuje	7 (16)
důvod ukončení nivolumabu	37
progrese Hodgkinova lymfomu	27 (72)
toxicita	4 (11)
kompletní remise	4 (11)
sekundární myelodysplastický syndrom	1 (3)
přání pacienta	1 (3)

kováno podání dvou cyklů ABVD + dvou cyklů AVD a 30 Gy ISRT [10].

Studie GHSG HD9 s úspěchem zavedla do léčby cHL v pokročilém stadiu ve věku < 60 let eskalovaný BEACOPP [15]. Další studie GHSG HD12, HD15, HD18 postupně snížily počet cyklů z osmi na čtyři u pacientů s negativním PET po dvou cyklech chemoterapie a umožnily vynechání RT u pacientů,

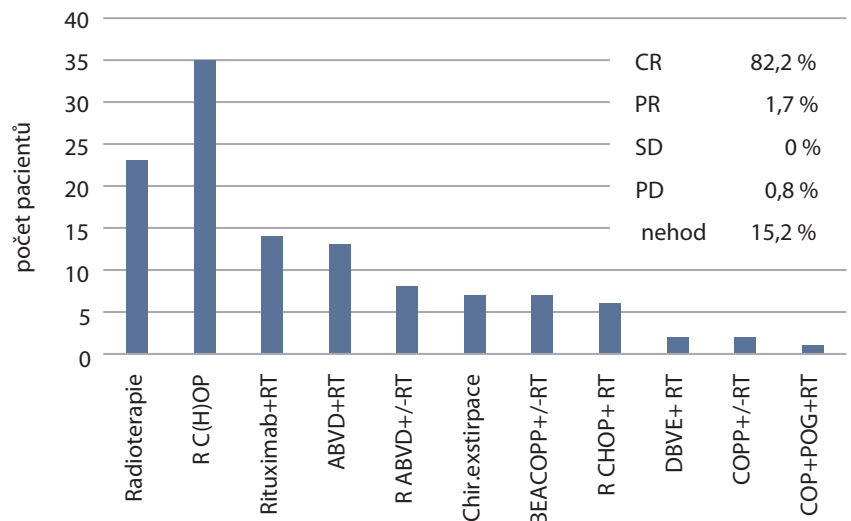
kteří dosáhli PET negativní kompletní remise po ukončení chemoterapie [16–19]. Intenzifikace léčby u PET-2 pozitivních pacientů přidáním rituximabu k eskalovanému BEACOPP nezlepšila 3leté PFS [18,19]. Pětileté výsledky PFS a OS všech pacientů v registru HL v pokročilých stadiích ve věku < 60 let a zejména těch, kteří byli léčeni eskalovaným BEACOPP (90,7 % a 96,9 %), jsou srovnatelné

se studiemi GHSG HD15 a HD18. Podle českého registru HL PFS u pacientů v pokročilém stadiu ve věku < 60 let bylo signifikantně delší po léčbě eskalovaným BEACOPP (4–8 cyklů) oproti 6–8 cyklům ABVD ($p = 0,011$). Rovněž bylo signifikantně delší OS u našich pacientů ve věku < 60 let po léčbě eskalovaným BEACOPP oproti režimu ABVD ($p < 0,001$). Čtyřleté výsledky studie GHSG HD21 prokázaly, že režim BRE-CADD (brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin, dexametazon) je ještě účinnější a má méně nežádoucích účinků oproti režimu eskalovaný BEACOPP (4leté PFS 94,3 % vs. 90,9 %, hazard ratio 0,66 a 4leté OS 98,6 % vs. 98,2 %), proto je 4/6 cyklů BRE-CADD jedním ze současných standardů léčby v 1. linii u pokročilých stadií v ČR a jeho použití v běžné praxi bylo již zahájeno [10,20]. Podle dat z registru HL jsou 10leté výsledky PFS a OS u pacientů v pokročilém stadiu ve věku ≥ 60 let na léčbě ABVD a jeho modifikacích neuspokojivé. Studie SWOG S1826 prokázala u pacientů ve věku ≥ 12 let včetně populace ≥ 60 let v pokročilých stadiích III a IV, že šest cyklů léčby nivolumabu v kombinaci s AVD (N-AVD) je účinnější než šest cyklů brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD (BV-AVD) [21]: 2leté PFS bylo 92 % po N-AVD ve srovnání s 83 % po BV-AVD (HR 0,45). Režim N-AVD je rovněž jedním ze současných standardů léčby v ČR u pacientů v klinickém stadiu III nebo IV, který se aktuálně již používá u pacientů zejména ve věku ≥ 60 let [10].

Na základě RNA sekvenování a cirkulující nádorové DNA byly definovány tři lymfocytárně predominantní ekotypy NLPHL (LPE): LPE1 a LPE2 byly charakterizovány imunosupresivním mikroprostředím s vysokou expresí B2M na nádorových buňkách, vyčerpáním CD8 T lymfocytů a lepším PFS ve srovnání s LPE3 [22]. K základní kohortě ($n = 109$, 65 % LPE1/2) byla ve validační kohortě ($n = 62$, 61 % LPE1/2) použita data a vzorky od 62 pacientů s NLPHL z českého registru HL. Ve srovnání s literaturou, kde je medián věku u pacientů s NLPHL uveden v rozmezí 35–40 let [23], je medián věku pacientů v registru HL vyšší – 42 let. V naší hodnocené kohortě

130 pacientů převažují muži, ale podíl klinických stadií I a II je nižší (59,2 %) oproti literatuře (75 %) [23]. Pouze 7 pacientů absolvovalo chirurgickou exstirpaci bez další léčby a 23 pacientů v časném stadiu IA mělo samostatnou RT 30 Gy [24]. Nejčastější použitou chemoterapií v pokročilých stádiích byl R-C(H)OP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) s RT, nebo bez ní (41 pacientů) [25,26]. Podle sledování v registru HL mají pacienti s NLPHL v souladu s literaturou velmi dobrou prognózu, což dokládají 5leté a 10leté výsledky PFS a OS.

Standardem léčby relapsu klasického HL ve věku ≤ 65 let zůstává záchranná chemoterapie s následnou vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT. Data z registru HL potvrzují lepší OS u pacientů ve věku ≤ 65 let, pokud měli provedenou ASCT, ve srovnání s pacienty bez ASCT. Podle registru European Bone Marrow Transplantation (EBMT) byla v ČR v letech 2020–2024 provedena ASCT u 122 pacientů s HL (v průměru 24 ASCT ročně). U pacientů s vysokým rizikem dalšího relapsu se podává konsolidace brentuximab vedotinem až 3 týdny do maximálního počtu 16 cyklů [27]. Retrospektivní analýzy léčby brentuximab vedotinem u relabovaných nebo refrakterních pacientů s cHL včetně konsolidace po ASCT s využitím dat z českého registru HL byly již publikovány [28–30], proto nejsou předmětem tohoto sdělení. Ve druhém relapsu po ASCT se i podle českých standardních doporučení podává checkpoint inhibitor nivolumab do relapsu [10,31]. V relapsu bylo v naší kohortě odléčeno nivolumabem 44 pacientů, z nich 32 % dosáhlo kompletní remise a celkové odpovědi 68 %. Podíl remisí byl u našich pacientů vyšší oproti studii CheckMate-205 (21 % a 71 %), ale 5leté PFS (5,7 %) a OS (37,5 %) byly v naší neselektované kohortě pacientů horší oproti studii CheckMate-205 (17,9 % a 66,6 %). U pacientů nevhodných k ASCT je podle aktuálních standardních doporučení ve druhém relapsu indikován checkpoint inhibitor pembrolizumab [10,32,33], který se podává do celkového počtu 35 cyklů. Pembrolizumab byl použit v relapsu u 48 pacientů, z nich 35 % dosáhlo kompletní



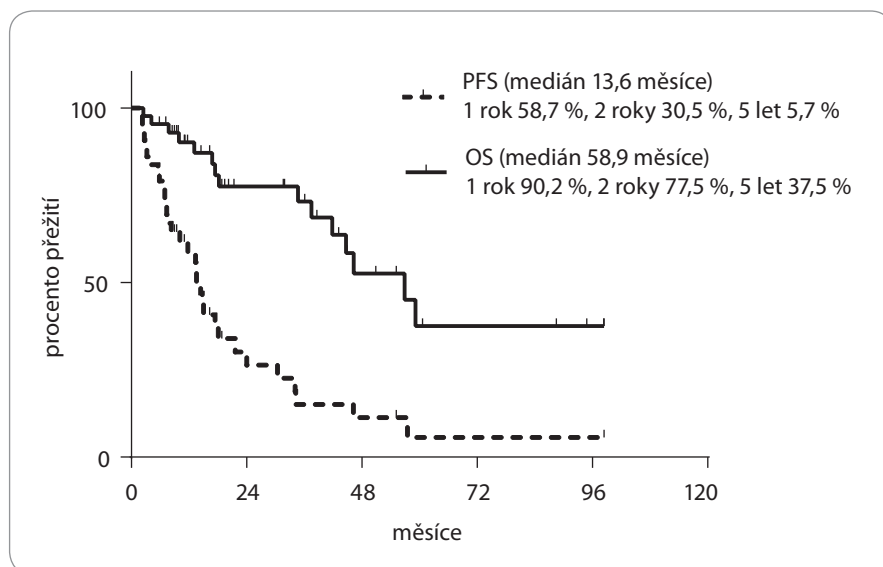
Graf 4. Léčba pacientů s Hodgkinovým lymfomem s nodulární lymfocytární predomancí (n = 118).

CR – kompletní remise, nehod – nehodnoceno, PD – progres, PR – parciální remise, SD – stabilní nemoc

Tab. 4. Charakteristika pacientů léčených pembrolizumabem a léčebná odpověď na pembrolizumab.

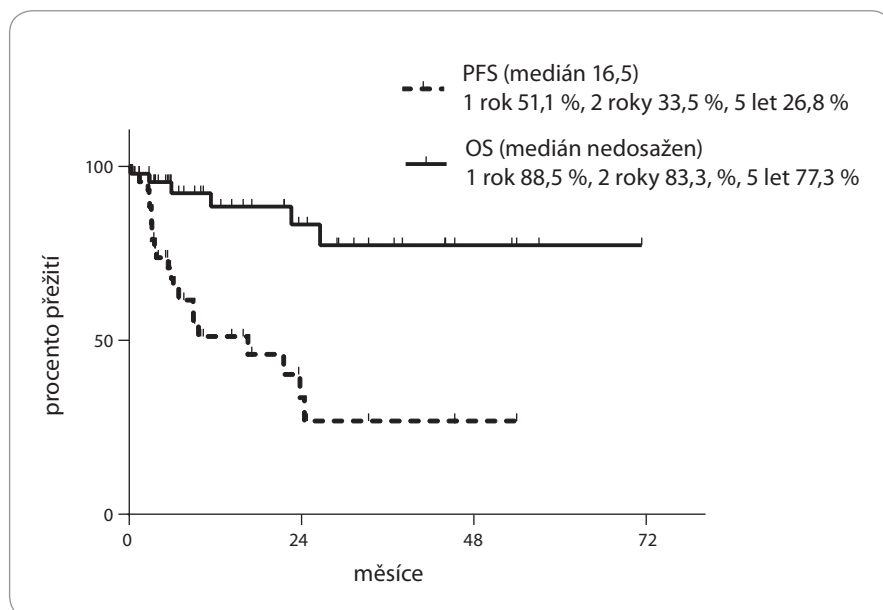
Charakteristika	n = 48 (%)
věk při zahájení pembrolizumabu, medián, (rozmezí) roky	61 (20–81)
muži/ženy	30/18
počet linií léčby před pembrolizumabem (rozsah)	2 (1–13)
pembrolizumab, počet pacientů / počet cyklů (rozsah)	
monoterapie	40/7 (1–35)
pembrolizumab–GVD	7/2 (1–4)
pembrolizumab–GV	1,2
nejlepší odpověď na pembrolizumab (± jiná léčba)	
celková odpověď: kompletní a parciální remise	26 (54)
kompletní remise	17 (35)
parciální remise	9 (19)
stabilní nemoc	6 (12)
progrese	8 (17)
nehodnoceno	8 (17)
pembrolizumab (± jiná léčba)	
ukončen	33 (69)
pokračuje	15 (31)
důvod ukončení pembrolizumabu	32
progrese Hodgkinova lymfomu	19 (59,3)
toxická	4 (12,5)
autologní transplantace kmenových buněk	6 (18,8)
kompletní remise	2 (6,3)
plátcem neschválena další léčba po 11 dávkách	1 (3,1)

GVD – gemcitabin, vinorelbin, lipozomální doxorubicin



Graf 5. Přežití bez progresu a celkové přežití při léčbě nivolumabem u pacientů s relapsem klasického Hodgkinova lymfomu.

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu



Graf 6. Celkové přežití a přežití bez progresu při léčbě pembrolizumabem u pacientů s relapsem klasického Hodgkinova lymfomu.

OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu

remise a celkové odpovědi 54 % (ve studii Keynote 087 kompletní remise 27,6 % a celková odpověď 71 %). Pětileté PFS (26,8 %) a OS (77,3 %) u naší kohorty pacientů jsou srovnatelné se studií Keynote 087 (14,2 % a 70,7 %).

Závěr

Data z registru HL potvrzují dlouhodobě velmi dobrou prognózu: 10leté

přežití dosahuje až 90 % pacientů ve věku < 60 let a pacienti věkové skupiny ≥ 60 let mají medián přežití kolem 10 let. Se zavedením nových léčebných možností jako je BRECADD a N-AVD se očekává snížení toxicity a zvýšení účinnosti léčby zejména u pacientů ve věku ≥ 60 let. V relapsu zůstává standardem léčby u mladších pacientů ASCT. V relapsu jsou účinné léky jako nivolu-

mab, pembrolizumab nebo brentuximab vedotin.

Poděkování

Tato práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum MZ ČR NU22-03-00182, za podpory programu Cooperatio – výzkumná oblast onkologie a hematologie a za podpory MH CZ – DRO (FNOL, 00098892).

Literatura

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 640–652. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin study group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017; 35(18): 1999–2007. doi: 10.1200/JCO.2016.70.9410.
- Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favorable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385(9976): 1418–1427. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0.
- Böll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127(18): 2189–2192. doi: 10.1182/blood-2015-11-681064.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the International, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019; 37(31): 2835–2845. doi: 10.1200/JCO.19.00964.
- Fuchs M, Jacob AS, Kaul H et al. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2024; 38(1): 160–167. doi: 10.1038/s41375-023-02064-y.
- Belada D, Trněný M. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. XV. Vydání. 2025 [online]. Dostupné z: https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_2025_31579.pdf.
- Eich HT, Diehl V, Görgen H et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4199–4206. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018.
- von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 907–913. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5807.
- Gillesen S, Plütschow A, Fuchs M et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised,

international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSg HD14). *Lancet Haematol* 2021; 8(4): e278–e288. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00029-6.

14. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSg HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2): 223–234. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30601-X.

15. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–2395. doi: 10.1056/NEJMoa022473.

16. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4234–4242. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9549.

17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379(9828): 1791–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.

18. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390(10114): 2790–2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.

19. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international,

open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(6): e398–e409. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0.

20. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404(10450): 341–352. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1.

21. Herrera AF, Leblanc ML, Castellino SM et al. Nivolumab-AVD in advanced stage classic Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 2024; 391(15): 1379–1389. doi: 10.1056/NEJMoa2405888.

22. Subramanian A, Shengqin S, Flerlage J et al. Distinct cell state ecosystems for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Nat Commun* 2025; 16(1): 8473. doi: 10.1038/s41467-025-63339-9.

23. Salvaris RT, Allanson BM, Collins G et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: advances in disease biology, risk stratification, and treatment. *Haematologica* 2024; 109(11): 3476–3487. doi: 10.3324/haematol.2024.285903.

24. Nogova L, Reineke T, Eich HT et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1683–1687. doi: 10.1093/annonc/mdi323.

25. Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130(4): 472–477. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121.

26. Wilson MR, Bagguley T, Smith A et al. Frontline management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma-a retrospective UK multicentre study. *Br J Haematol* 2019; 186(6): e214–e217. doi: 10.1111/bjh.16109.

27. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.

28. Desai SH, Spinner MA, Evens AM et al. Overall survival of patients with cHL who progress after autologous stem cell transplant: results in the novel agent era. *Blood Adv* 2023; 7(23): 7295–7303. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011205.

29. Michalka J, Král Z, Marková J et al. Konsolidační léčba brentuximab vedotinem u pacientů s relabujícím/refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem po provedení autologní transplantace hematopoetických kmenových buněk v České republice. *Onkologie* 2023; 17(4): 267–272. doi: 10.36290/xon.2023.051.

30. Král Z, Michalka J, Móciková H et al. Treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: real-world data from the Czech Republic and Slovakia. *J Cancer* 2019; 10(21): 5041–5048. doi: 10.7150/jca.29308.

31. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 Check-Mate 205 study. *Blood Adv* 2023; 7(20): 6266–6274. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010334.

32. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 512–524. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X.

33. Armand P, Zinzani PL, Lee HJ et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2023; 142(10): 878–886. doi: 10.1182/blood.2022019386.

Rozsah reportování při vyšetření predispozice k nejčastějším solidním nádorům dospělého věku pomocí sekvenování nové generace

Reporting framework in the testing of predisposition to common adult solid tumors using next-generation sequencing

Soukupová J.¹, Koudová M.², Foretová L.³, Krutílková V.⁴, Curtisová V.⁵, Blaháková I.⁶, Dolinová I.⁷, Dušková P.⁸, Faldynová L.⁹, Fišer M.¹⁰, Friedlová N.^{11,12}, Gančarčíková M.¹³, Chvojka Š.², Janatová M.¹, Janíková M.⁵, Kleiblová P.^{1,12}, Kyselová K.¹⁴, Macháčková E.³, Měch R.¹⁵, Michalovská R.¹⁶, Nečesánková M.¹⁷, Spurná Z.¹⁰, Šedinová M.¹⁸, Šenkeříková M.¹⁹, Šimková Z.²⁰, Šimová J.²¹, Šubrt I.²², Tavandzis S.⁴, Tesner P.²³, Turňová J.²⁴, Vlčková Z.¹⁶, Vočka M.^{12,25}, CZEKANCA konsorcium¹, pracovní skupina Onkogenetika SLG ČLS JEP¹, Kleibl Z.¹

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

² GENNET a GNTlabs by GENNET, Praha

³ Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno

⁴ Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře Agel a.s., Nový Jičín

⁵ Ústav lékařské genetiky FN Olomouc

⁶ Centrální laboratoř genomiky, CEITEC MU, Brno

⁷ Oddělení genetiky a molekulární diagnostiky, Krajská nemocnice Liberec

⁸ Laboratoř molekulární biologie a genetiky, Nemocnice České Budějovice, a.s.

⁹ Oddělení lékařské genetiky, Ústav molekulární patologie a lékařské genetiky, FN Ostrava

¹⁰ Lékařská genetika, PRENET, Pardubice

¹¹ Oddělení lékařské genetiky, FTN Praha

¹² Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

¹³ Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové

¹⁴ Centrum lékařské genetiky, SPADIA LAB, a.s.

¹⁵ Fertimed, s.r.o., Olomouc

¹⁶ Oddělení klinické genetiky, GHC Genetics, Praha

¹⁷ Genetika Plzeň, s.r.o., Plzeň

¹⁸ Nemocnice Jihlava, p.o., Jihlava

¹⁹ Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

²⁰ Ambulance lékařské genetiky, Nemocnice České Budějovice, a.s.

²¹ EUC Laboratoře CGB a.s.

²² Ústav lékařské genetiky LF v Plzni UK a FN Plzeň

²³ Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol a Homolka

²⁴ Oddělení lékařské genetiky, PRONATAL, Praha

²⁵ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

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.



RNDr. Jana Soukupová, Ph.D.

Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky

Na Bojišti 3

128 08 Praha 2

e-mail: jana.soukupova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 9. 2025

Přijato/Accepted: 12. 11. 2025

doi: 10.48095/ccko202656

Souhrn

Východiska: Genetické vyšetření dědičné predispozice k solidním nádorům pomocí sekvenování nové generace umožňuje analýzu širokého spektra genů a významně zvyšuje diagnostický výtěžek. Se zvyšujícím se rozsahem analyzovaných oblastí však roste pravděpodobnost záchytu tzv. sekundárních nálezů, tedy patogenních nebo pravděpodobně patogenních variant v genech, které nesouvisejí s primární indikací k vyšetření. Tyto nálezy přinášejí řadu praktických, klinických a etických otázek. **Materiál a metody:** V ČR vznikla v rámci konsorcia CZEKANCA a pracovní skupiny Onkogenetika Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP iniciativa s cílem harmonizovat rozsah reportování při vyšetření nádorové predispozice v rozsahu panelu CZEKANCA. **Výsledky:** Výsledkem konsenzu je doporučený rozsah variant a genů, které budou při vyšetření nádorové predispozice rutinně reportovány laboratořemi i bez výslovného požadavku indikujícího lékařského genetika. **Závěr:** Navržený harmonizovaný přístup k reportování sekundárních nálezů představuje praktický nástroj pro sjednocení laboratorní praxe v ČR. Dokument reflektuje současný stav poznání v oblasti onkogenetiky a bude pravidelně aktualizován v návaznosti na nové vědecké poznatky.

Klíčová slova

genetické testování – dědičné nádorové syndromy – vysoce účinné nukleotidové sekvenování – geny – konsenzus

Summary

Background: Genetic testing for hereditary predisposition to solid tumors using next generation sequencing enables the analysis of a broad spectrum of genes and significantly increases diagnostic yield. However, expanding the scope of analyzed genomic regions also increases the likelihood of identifying so-called secondary findings, defined as pathogenic or likely pathogenic variants in genes unrelated to the primary indication for testing. These findings raise multiple practical, clinical, and ethical challenges. **Material and methods:** In the Czech Republic, an initiative was launched within the CZEANCA consortium and the Oncogenetics Working Group of the Society of Medical Genetics and Genomics of the Czech Medical Association of J. E. Purkyně with the aim of harmonizing the scope of reporting in cancer predisposition testing within the CZEANCA gene panel. **Results:** The consensus resulted in a list of genes and variants that should be routinely reported by laboratories during cancer predisposition testing, even in the absence of an explicit request from the indicating medical geneticist. **Conclusion:** The proposed harmonized approach to reporting secondary findings represents a practical tool for unifying laboratory practice in the Czech Republic. The document reflects the current state of knowledge in oncogenetics and will be regularly updated in response to emerging scientific evidence.

Key words

genetic testing – hereditary neoplastic syndromes – high-throughput nucleotide sequencing – genes – consensus

Úvod

Testování hereditární nádorové predispozice k solidním nádorům typicky dospělého věku prošlo v posledních letech významnou transformací. Současným standardem je panelové sekvenování různého rozsahu, které poskytuje vyšší diagnostický výtěžek a představuje výhodnější technologické řešení z hlediska finančního i časového. Vyšetřovány jsou typicky desítky genů až celý exom (whole exome sequencing – WES).

Zachycené varianty ve vyšetřovaných oblastech genomu jsou prioritizovány a následně v první úrovni klasifikovány na základě pravděpodobnosti patogenicity do pěti tříd: 1) patogenní; 2) pravděpodobně patogenní; 3) varianty nejasného významu (variants of uncertain significance – VUS); 4) pravděpodobně benigní; 5) benigní. Za klinicky relevantní jsou považovány varianty klasifikované jako pravděpodobně patogenní či patogenní (P/LP), u nichž pravděpodobnost patogenicity přesahuje 90 %. U klasifikovaných variant je následně ve druhé úrovni, které probíhá rovněž v laboratořích, zvažován vztah nalezených variant k fenotypu probanda. Za klinicky relevantní jsou považovány geny se střední až vysokou penetrancí (poměr šancí (OR) ≥ 2). Ve třetí úrovni hodnocení variant provádí lékařský genetik klinickou interpretaci genetického nálezu, v rámci které jsou zpřesňována rizika asociovaná s identifikovaným genotypem v kontextu osobní a rodinné

anamnézy probanda, a dle výše absolutních rizik je doporučena odpovídající péče o nosiče/nosičky variant a jejich rodiny [1].

Mimo primární nálezy, které jsou spojeny s fenotypem testovaného probanda, nás větší rozsah testovaných oblastí staví před problém neočekávaných nálezů, jež nejsou spojeny s primárním důvodem testace, avšak mohou být pro testovaného a jeho rodinu klinicky relevantní. **Neočekávané nálezy někdy bývají rozdělovány na nálezy sekundární a incidentální. Sekundární nálezy při vyšetření nádorové predispozice jsou spojeny s predispozicí k jinému nádorovému fenotypu,** incidentální nálezy jsou spojeny s jinými, nenádorovými diagnózami. V posledních letech je však pro neočekávané nálezy preferován jednotný termín sekundární nálezy.

Vyšetření nádorové predispozice ve světě a v ČR

Problematika sekundárních nálezů přináší řadu praktických, etických a klinických dilemat. Rozsah vyšetření a reportování související s problematikou sekundárních nálezů je ve světě řešen různě v závislosti na zdravotním systému a organizaci genetického testování dědičné nádorové predispozice.

Na jedné straně narůstá pro nejčastější diagnózy, typicky karcinom prsu a ovaria, socioekonomicky výhodné „mainstream“ vyšetření malého počtu genů

u všech nemocných [2]. Ve specifické izraelské populaci s vysokou prevalencí P/LP variant ve vysoce penetrantních genech *BRCA1* a *BRCA2* je dokonce pro zdravé ženy dostupný populační screening founder mutací v těchto genech [3]. Nicméně ve světě stále převládá testace více genů u podskupiny pacientů splňujících indikační kritéria, u kterých je pravděpodobnost zachytu P/LP variant vyšší, přičemž s rozvolňujícími se kritérii se rozšiřuje skupina testovaných pacientů. Nejčastěji jsou využívány panely genů specifické pro jednotlivé diagnózy, jejichž rozsah se liší mezi státy i mezi poskytovateli v rámci jednoho státu [2], a v závislosti na rostoucích znalostech se rozsah vyšetřovaných genů v čase dynamicky mění. V rámci racionalizace jsou někdy používány tzv. **virtuální panely**, což znamená, že bioinformaticky je hodnocena jen část reálné sekvenovaných genů, která je relevantní pro určitou nádorovou diagnózu [4]. Tyto přístupy **eliminují sekundární nálezy, avšak v době testace nepodávají komplexní obraz o možné nádorové predispozici**, která je komplikována typicky neúplnou penetrancí, případně variabilní expresivitou.

V ČR jsou používány velké **multicancer panely až WES**. Důvodem jsou racionalizace testování, které je decentralizováno mezi mnoho laboratoří s různým objemem testace, a způsob úhrady. V současné době plátcí hradí vyšetření hereditární nádorové predispozice

jedincům splňujícím indikační kritéria pro **genetické testování 1× za život** na konkrétní nádorovou diagnózu (dle klasifikace MKN-10 diagnózy C00-C97, Z80, Z85). Minimální požadovaný rozsah vyšetření aktuálně zahrnuje 22 genů (*ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*).

Existující doporučení pro sekundární nálezy

S rozšiřující se dostupností WES prováděného z řady indikací se objevily snahy o konsenzuální reportování, které vedly American College of Medical Genetics (ACMG) k publikování seznamu genů, jejichž **neočekávané zachycené P/LP varianty** (všechny či pouze definované varianty, u autozomálně recesivních (AR) onemocnění jen v případě bialelických P/LP variant) by měly být reportovány vždy, bez ohledu na primární důvod testování, pokud si pacient přeje být o takovém nálezu informován. V současné době (ACMG SF v3.3.; [5]) se jedná o **84 genů** (box 1), které zahrnují i **vysoce penetrantní nádorové predispoziční geny**, dále např. geny spojené s maligními arytmiemi či geny zodpovědné za maligní hypertermii vyvolanou některými anestetiky. Seznam genů je pravidelně aktualizován a je odbornou komunitou široce přijímán [6].

Z pohledu prevence závažných AR onemocnění v populaci existují doporučení pro reportování přenašečství P/LP variant pro carrier testy, dle kterých je **doporučeno reportovat P/LP varianty v genech spojených s AR onemocněním** v případě frekvence heterozygotů v **populaci převyšující 1/200** [7]. Při této populační frekvenci je riziko AR onemocnění u potomka > 1/800. Problémem je v případě některých genů velmi rozdílná frekvence P/LP variant v jednotlivých populacích [8]. V mezinárodní databázi GnomAD je zastoupení slovanské populace mizivé a pro určení frekvence heterozygotů v naší populaci je její využití pro řadu genů omezené.

Tvorba konsenzu

V ČR bylo vyšetření nádorové predispozice v roce 2024 provedeno u přibližně 12 000 jedinců a počet vyšetření meziročně narůstá. **Klinicky relevantní nádorové predispoziční geny pro jednotlivé nádorové diagnózy nejsou jednoznačně definovány.** Rozsah reportování se mezi laboratořemi liší, a vytváří tak velmi nepřehledné prostředí jak pro indikující a pečující lékaře, tak pro testované osoby.

Na jedné straně existuje **snaha některých pracovišť reportovat všechny nálezy VUS/LP/P** variant v celém rozsahu vyšetřovaných genů. Primárním důvodem je, s ohledem na absenci doporučení, **zajištění právní ochrany v případě forenzního sporu.** Dalším relevantním argumentem může být skutečnost, že **fenotyp probanda asociovaný s nalezenou genetickou variantou** v určitém nádorovém predispozičním genu **nemusí být jednoznačně vyjádřen, a proto na něj při indikaci genetického vyšetření nebylo původně pomýšleno.** Tento přístup „overreportování“ může vést k nadhodnocování asociovaných rizik a k nepřiměřeným preventivním opatřením, která ve svém důsledku představují minimálně psychickou zátěž pro pacienta a jeho rodinu, ale mohou vést k neadekvátním a nevratným preventivním výkonům a v neposlední řadě představují zbytečnou finanční zátěž pro zdravotní systém s omezenou kapacitou péče o rizikové jedince.

V rámci CZEKANCA konsorcia a pracovní skupiny Onkogenetika SLG ČLS JEP vznikla v roce 2022 iniciativa definovat, které varianty a v jakých **genech budou rutinně reportovány laboratoři směrem ke lékařskému genetikovi nad rámec požadovaných genů.** Cílem je harmonizovat přístup k reportování výsledků genetických vyšetření a jejich následné interpretaci. **Problematika rozsahu reportovaných variant** byla pravidelně diskutována na společných setkáních konsorcia CZEKANCA a pracovní skupiny Onkogenetika od roku 2022. Na 12. setkání (16. 5. 2024) jsme došli ke konsenzu, který shrnuje box 2.

Box 1. Seznam 84 genů (ACMG SF v3.3.), ve kterých je doporučeno reportování sekundárně zachycených P/LP variant (nádorové predispoziční geny jsou vyznačeny tučně).

*ABCD1, ACTA2, ACTC1, ACVRL1, **APC**, APOB, ATP7B, BAG3, **BMPR1A**, **BRCA1**, **BRCA2**, BTBD, CACNA1S, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, COL3A1, CYP27A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, **MAX**, **MEN1**, **MLH1**, **MSH2**, **MSH6**, **MUTYH**, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, **NF2**, OTC, **PALB2**, PCSK9, PKP2, PLN, **PMS2**, PRKAG2, **PTEN**, **RB1**, RBM20, **RET**, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, **SDHAF2**, **SDHB**, **SDHC**, **SDHD**, SMAD3, **SMAD4**, **STK11**, TGFBR1, TGFBR2, **TMEM127**, **TMEM43**, TNNC1, TNNI3, TNNT2, **TP53**, TPM1, TRDN, **TSC1**, **TSC2**, TTN, TTR, **VHL**, **WT1***

P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní

Box 2. Konsenzuální stanovisko konsorcia CZEKANCA a Pracovní skupiny onkogenetiky Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP.

Laboratoř bude indikujícímu lékařskému genetikovi reportovat:

- 1) v požadovaných genech varianty v rozsahu VUS/LP/P (**s případným upozorněním, zda se jedná o „hot“ VUS**, tj. variantu s vyšší možností reklasifikace směrem k pravděpodobně patogenní);
- 2) **mimo požadované geny pouze LP/P varianty.**

Lékařský genetik pak bude pacientovi reportovat varianty v rozsahu LP/P. VUS bude reportován probandovi pouze v případě doporučení provedení doplňujících vyšetření, např. analýza **RNA u potenciálně sestřihových variant, segregací analýza v rodině.** Ostatní VUS vyšetřovanému jedinci reportovány nebudou.

Laboratoř má povinnost pravidelně přehodnocovat klasifikaci identifikovaných variant a v případě klinicky významné změny klasifikace varianty informuje bez vyžádání indikujícího lékaře.

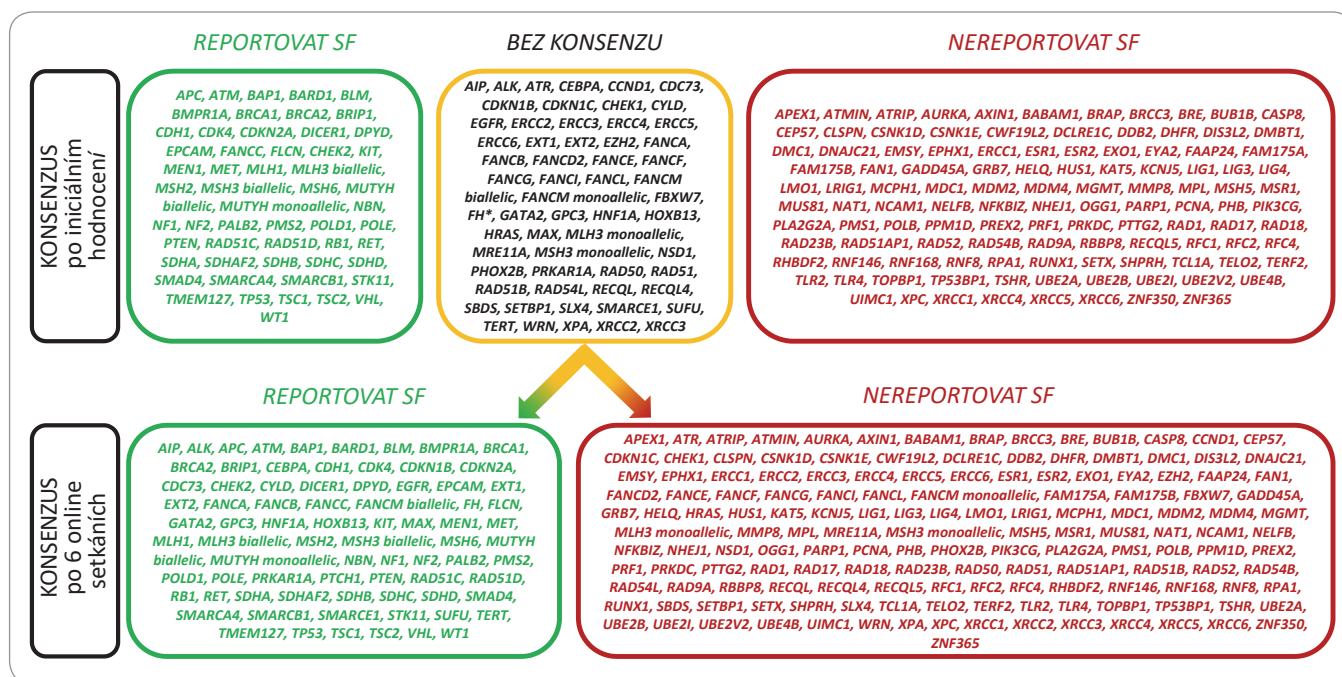
LP/P – pravděpodobně patogenní / patogenní, VUS – varianty nejasného významu

Tab. 1. Seznam pracovišť zapojených do tvorby konsenzu týkajícího se reportování sekundárních nálezů při vyšetření nádorové predispozice.

Pracoviště	Datum zapojení
1. LF UK a VFN v Praze	05/2024 (iniciální hodnocení)
Masarykův onkologický ústav	05/2024 (iniciální hodnocení)
Laboratoře Agel a.s.	05/2024 (iniciální hodnocení)
GENNET a GNTlabs by GENNET	05/2024 (iniciální hodnocení)
GHC Genetics	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN Plzeň	05/2024 (iniciální hodnocení)
PRONATAL	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN Olomouc	05/2024 (iniciální hodnocení)
Nemocnice České Budějovice	05/2024 (iniciální hodnocení)
PRENET	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN Ostrava	05/2024 (iniciální hodnocení)
Genetika Plzeň, s.r.o.	05/2024 (iniciální hodnocení)
Fakultní Thomayerova nemocnice	05/2024 (iniciální hodnocení)
FN v Hradci Králové	05/2024 (iniciální hodnocení)
Krajská nemocnice Liberec	01/2025 (1. setkání)
EUC Laboratoře CGB a.s.	01/2025 (1. setkání)
FN Motol	02/2025 (2. setkání)
SPADIA	03/2025 (3. setkání)
Fertimed, s.r.o.	04/2025 (5. setkání)
Nemocnice Jihlava	04/2025 (5. setkání)
CEITEC	05/2025 (6. setkání)

V roce 2022 byla rovněž zahájena komplikovanější diskuze týkající se **problematiky rozsahu reportovaných genů**. **Konsenzus** byl tvořen online, a sice v rozsahu genů CZECA NCA panelu v1.22 pro 226 genů [9]. Od června do listopadu 2024 se v iniciální fázi vyjádřili pracovníci ze 14 pracovišť (tab. 1) ke vhodnosti a důvodům rutinního reportování P/LP variant zachycených jako sekundární nálezy v uvedených genech. V případě AR dědičnosti bylo reportování monoalelických a bialelických variant diskutováno zvlášť. Výsledkem byla shoda na **rutinním reportování P/LP variant v 54 genech**, na **nereportování ve 115 genech a u 59 genů nebyla shoda nalezena** (schéma 1).

Následně od ledna do května 2025 bylo reportování P/LP variant v 59 sporých genech jednotlivě diskutováno v průběhu šesti online 90minutových setkání. Schůzek se zpočátku účastnilo 14 pracovišť, počet zapojených pracovišť postupně narostl až na 21 (tab. 1). Zvažována byla především **míra penetrance a způsob jejího stanovení** (zda data vychází z case-control analýz či z vysoce rizikových rodin se specifickým fenotypem), morbidita a mortalita asociovaného fenotypu, dostupnost a závažnost

**Schéma 1. Tvorba konsenzu týkajícího se reportování sekundárních nálezů při vyšetření nádorové predispozice.**

SF – sekundární nálezy

preventivních opatření či technické aspekty vlastního sekvenování (např. přítomnost pseudogenů) [10]. Diskutována byla rovněž specifika jednotlivých genů (typ dědičnosti, typy variant spojených

s nádorovou predispozicí, případný imprinting apod.).

Výsledkem online setkání bylo **stanovení konsenzu na rutinní reportování (tj. bez vyžádání indikujícím lé-**

kařem) sekundárně zachycených P/LP variant v 77 genech a nereportování ve 152 genech z laboratoře směrem k indikujícímu lékařskému genetikovi (tab. 2), který provádí následnou inter-

Tab. 2. Konsenzus týkající se rutinního reportování sekundárních nálezů P/LP variant při vyšetření nádorové predispozice (hodnoceny geny v rozsahu panelu CZEANCA v1.22) [9].

Geny s konsenzem REPORTOVAT P/LP varianty jako sekundární nálezy

Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)	Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)
<i>AIP</i>	LoF	ano	ne	<i>EGFR</i>	pouze p.T790M (GoF, TK doména)	ano	ne
<i>ALK</i>	GoF (TK doména)	ano	ne	<i>EPCAM</i>	pouze varianty (CNV), postihující expresi <i>MSH2</i>	ano	ne
<i>APC</i>	LoF včetně promotoru; p.I1307K, reportovat pouze jako „rizikovou alelu“**	ano	ne	<i>EXT1</i>	LoF	ano	ne
<i>ATM</i>	LoF	ano	ano	<i>EXT2</i>	LoF	ano	ne
<i>BAP1</i>	LoF	ano	ne	<i>FANCA</i>	LoF	ne	ano
<i>BARD1</i>	LoF	ano	ne	<i>FANCB</i>	LoF, pouze u žen přenašeček prevence X-vázaného sy u synů	ne	ne
<i>BLM</i>	LoF	ne	ano	<i>FANCC</i>	LoF	ano	ne
<i>BMPR1A</i>	LoF	ano	ne	<i>FANCM</i> biálněcky	LoF	ano	ne (infertilita)
<i>BRCA1</i>	LoF	ano	ne	<i>FH</i>	LoF, Cave: nejčastější mutace spojené pouze s FH deficiencí	ano	ne
<i>BRCA2</i>	LoF	ano	ano při pozitivní OA/RA partnera	<i>FLCN</i>	LoF	ano	ne
<i>BRIP1</i>	LoF	ano	ne	<i>GATA2</i>	LoF	ano	ne
<i>CDC73</i>	LoF	ano	ne	<i>GPC3</i>	LoF, pouze u žen přenašeček prevence X-vázaného sy u synů	ne	ne
<i>CDH1</i>	LoF	ano	ne	<i>HNF1A</i>	LoF	ano	ne
<i>CDK4</i>	LoF	ano	ne	<i>HOXB13</i>	pouze p.G84E	ano	ne
<i>CDKN1B</i>	LoF	ano	ne				
<i>CDKN2A</i>	LoF	ano	ne				
<i>CEBPA</i>	LoF	ano	ne				
<i>CYLD</i>	LoF	ano	ne				
<i>DICER1</i>	LoF	ano	ne				
<i>DPYD</i>	LoF	ano	ne				

* v případě pseudogenních oblastí musí být potvrzeno, že se P/LP varianta nachází v genu, a nikoliv v pseudogenu; ** riziková alela – označení pro variantu s prokázaným, ale klinicky málo významným rizikem (OR << 2); *** klinický dopad P/LP variant (zvýšené riziko nádorů) závisí na parentálním původu variantní alely, doporučeno vyšetření rodičů probanda

AR – autozomálně recesivní, GoF – gain-of-function, LoF – loss-of-function, OA – osobní anamnéza, P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní, RA – rodinná anamnéza

Tab. 2 – pokračování. Konsenzus týkající se rutinního reportování sekundárních nálezů P/LP variant při vyšetření nádorové predispozice (hodnoceny geny v rozsahu panelu CZECAVCA v1.22) [9].

Geny s konsenzem REPORTOVAT P/LP varianty jako sekundární nálezy

Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)	Gen	Typ reportovaných variant (P/LP) podle mechanismu patogenicity*	Nádorová predispozice	Prekoncepční testování partnera (prevence AR/XR onemocnění, jiné)
CHEK2	LoF	ano	ne	PRKAR1A	LoF	ano	ne
KIT	GoF	ano	ne	PTEN	LoF	ano	ne
MAX	LoF, parent-of-origin effect***	ano	ne	PTCH1	LoF	ano	ne
MEN1	LoF	ano	ne	RAD51C	LoF	ano	ne
MET	GoF	ano	ne	RAD51D	LoF	ano	ne
MLH1	LoF	ano	ne	RB1	LoF	ano	ne
MLH3	LoF	ano	ne	RET	GoF	ano	ne
bialelicky				SDHA	LoF	ano	ne
MSH2	LoF	ano	ne	SDHAF2	LoF, parent-of-origin effect***	ano	ne
MSH3	LoF	ano	ne	SDHB	LoF	ano	ne
bialelicky				SDHC	LoF	ano	ne
MSH6	LoF	ano	ne	SDHD	LoF, parent-of-origin effect***	ano	ne
MUTYH	LoF	ano	ne	SMAD4	LoF	ano	ne
bialelicky				SMARCA4	LoF	ano	ne
MUTYH	LoF	ano	ne	SMARCB1	LoF	ano	ne
mono-alelicky				SMARCE1	LoF	ano	ne
NBN	LoF	ano	ano	STK11	LoF	ano	ne
NF1	LoF	ano	ne	SUFU	LoF	ano	ne
NF2	LoF	ano	ne	TERT	pouze promotorové P/LP varianty	ano	ne
PALB2	LoF	ano	ano při pozitivní OA/RA partnera	TMEM127	LoF	ano	ne
PMS2	LoF	ano	ne	TP53	LoF	ano	ne
POLD1	„GoF“, missense v exonukleázové doméně → loss of proofreading × nereportovat LoF mutace	ano	ne	TSC1	LoF	ano	ne
POLE	„GoF“, missense v exonukleázové doméně → loss of proofreading × nereportovat LoF mutace	ano	ne	TSC2	LoF	ano	ne
				VHL	LoF	ano	ne
				WT1	LoF	ano	ne

* v případě pseudogenních oblastí musí být potvrzeno, že se P/LP varianta nachází v genu, a nikoliv v pseudogenu; ** riziková alela – označení pro variantu s prokázaným, ale klinicky málo významným rizikem (OR << 2); *** klinický dopad P/LP variant (zvýšené riziko nádorů) závisí na parentálním původu variantní alely, doporučeno vyšetření rodičů probanda

AR – autozomálně recesivní, GoF – gain-of-function, LoF – loss-of-function, OA – osobní anamnéza, P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní, RA – rodinná anamnéza, XR – X recesivní

Tab. 2 – pokračování. Konsenzus týkající se rutinního reportování sekundárních nálezů P/LP variant při vyšetření nádorové predispozice (hodnoceny geny v rozsahu panelu CZECANCA v1.22) [9].**Geny s konsenzem NEREPORTOVAT P/LP varianty jako sekundární nálezy**

APEX1, ATMIN, ATR, ATRIP, AURKA, AXIN1, BABAM1, BRAP, BRCC3, BRE, BUB1B, CASP8, CCND1, CDKN1C, CEP57, CLSPN, CSNK1D, CSNK1E, CWF19L2, DCLRE1C, DDB2, DHFR, DIS3L2, DMBT1, DMC1, DNAJC21, EMSY, EPHX1, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ESR1, ESR2, EXO1, EYA2, EZH2, FAAP24, FAM175A (ABRAXAS1), FAM175B, FAN1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM monoalelicky, FBXW7, GADD45A, GRB7, HELQ, HRAS, HUS1, CHEK1, KAT5, KCNJ5, LIG1, LIG3, LIG4, LMO1, LRIG1, MCPH1, MDC1, MDM2, MDM4, MGMT, MLH3 monoalelicky, MMP8, MPL, MRE11A, MSH3 monoalelicky, MSH5, MSR1, MUS81, NAT1, NCAM1, NELFB, NFKB1, NHEJ1, NSD1, OGG1, PARP1, PCNA, PHB, PHOX2B, PIK3CG, PLA2G2A, PMS1, POLB, PPM1D, PREX2, PRF1, PRKDC, PTTG2, RAD1, RAD17, RAD18, RAD23B, RAD50, RAD51, RAD51AP1, RAD51B, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RBBP8, RECQL, RECQL4, RECQL5, RFC1, RFC2, RFC4, RHBDF2, RNF146, RNF168, RNF8, RPA1, RUNX1, SBDS, SETBP1, SETX, SHPRH, SLX4, TCL1A, TEO2, TERF2, TLR2, TLR4, TOPBP1, TP53BP1, TSHR, UBE2A, UBE2B, UBE2I, UBE2V2, UBE4B, UIMC1, WRN, XPA, XPC, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6, ZNF350, ZNF365

* v případě pseudogenních oblastí musí být potvrzeno, že se P/LP varianta nachází v genu, a nikoliv v pseudogenu; ** riziková alela – označení pro variantu s prokázaným, ale klinicky málo významným rizikem ($OR < 2$); *** klinický dopad P/LP variant (zvýšené riziko nádorů) závisí na parentálním původu variantní alely, doporučeno vyšetření rodičů probanda

AR – autozomálně recesivní, GoF – gain-of-function, LoF – loss-of-function, OA – osobní anamnéza, P/LP – patogenní / pravděpodobně patogenní, RA – rodinná anamnéza

pretaci nálezu v kontextu osobní a rodinné anamnézy. Tento konsenzuální rozsah reportování se týká vyšetření predispozice k nádorovým onemocněním primárně dospělého věku. **V případě potřeby vyšetření některého ze 152 rutinně nereportovaných genů musí indikující lékařský genetik požadavek vyšetření tohoto genu jmenovitě uvést na žádance.**

V případě reportování **extrémně vzácných P/LP variant spojených s mimořádně vzácnými syndromy (např. CDC73, PRKAR1A, PTCH1, SUFU apod.)**, které jsou asociovány mimo jiné s nádorovou manifestací a tradovanou vysokou penetrancí stanovenou na velmi omezeném počtu velmi vysoce rizikových rodin, panuje shoda na nutnosti postupovat při interpretaci nálezu mimořádně opatrně a ideálně nálezu individuálně diskutovat v rámci odborné komunity, protože penetrance těchto variant je spojena se značnou mírou nejistoty. Neexistuje navíc dostatek dat o penetranci těchto variant zachycených jako sekundární nálezy a **hrozí zde vysoké riziko neadekvátních preventivních opatření jak u probanda, tak u jeho pozitivně testovaných, dosud onkologicky zdravých příbuzných.** Lze předpokládat, že penetrance variant zachycených jako sekundární nálezy bude nižší. Tento fenomén je popsán u řady

genů s dostatkem dat [11]. V některých případech (např. SDHA) již dokonce byla navržena rozdílná doporučení péče pro nosiče variant konkordantních s fenotypem probanda a pro nosiče variant zachycených jako sekundární nálezy [12].

Při tvorbě konsenzu bylo rovněž diskutováno **reportování monoalelických P/LP variant spojených s AR syndromy a s X-vázanými onemocněními u žen-přenašeček.** Panovala shoda na rutinním reportování sekundárně zachycených P/LP variant v genech, v nichž **frekvence heterozygotů v naší populaci přesahuje frekvenci 1/200** z důvodu prevence AR onemocnění. Frekvence heterozygotů v naší populaci byla stanovena na souboru 6 879 neselektovaných kontrol (1. LF UK a VFN v Praze) a 12 421 jedinců vyšetřených především z důvodů infertility, abortu či jiných než onkologických příčin (Gennet, Praha). V 95% konfidenčním intervalu zahrnujícím frekvenci heterozygotů v naší populaci 1/200 se v obou souborech pohybovaly následující geny spojené se závažnými AR syndromy: **ATM, BLM, FANCA a NBN.** U nosičů P/LP variant v těchto genech je **doporučeno prekoncepční testování partnerů.** Při záchytu P/LP varianty v genech **FANCB a GPC3** spojených s X-vázanými onemocněními je u žen-přenašeček doporučeno genetické poradenství s cílem **prevence**

X-vázaného onemocnění u mužských potomků.**Závěr**

Problematika sekundárních nálezů a rozsahu reportování při genetickém vyšetření nádorové predispozice je velmi **aktuálním** tématem současné lékařské genetiky i **preventivní onkologie.** Technologický rozvoj přinesl vedle masivního nárůstu testování nádorové predispozice, jasného diagnostického zisku a rychlé odpovědní doby i výzvy spojené s interpretací a komunikací sekundárních nálezů. Absence jednotného postupu vedla v ČR k vytvoření odborného konsenzu v rámci konsorcia CZECANCA a pracovní skupiny Onkogenetika SLG JEP, který představuje důležitý krok směrem ke standardizaci péče o osoby s genetickou predispozicí k nádorovým onemocněním v ČR. Protože se jedná o rychle se rozvíjející problematiku, lze předpokládat, že s rostoucím množstvím znalostí se bude vyvíjet i rozsah reportovaných genů. Aktuálně platná doporučení vytvářená na základě diskuze široké odborné veřejnosti jsou dostupná na webových stránkách pracovní skupiny Společnosti lékařské genetiky [13].

Dedikace

Práce byla podpořena granty MZ ČR (RVO-VFN-64165 a NU22-03-00276) a MŠMT ČR (Program EXCELES, projekt číslo LX22NPO5102).

Literatura

1. Spurdle AB, Greville-Heygate S, Antoniou AC et al. Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. *J Med Genet* 2019; 56(6): 347–357. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105872.
2. Turnbull C, Achatz M, Balmaña J et al. Breast cancer germline multigene panel testing in mainstream oncology based on clinical-public health utility: ESMO Precision Oncology Working Group recommendations. *Ann Oncol* 2025; 36(8): 853865. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.012.
3. Michaan N, Leshno M, Safra T et al. Cost effectiveness of whole population BRCA genetic screening for cancer prevention in Israel. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021; 14(4): 455–462. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0411.
4. Witt D, Sturm M, Stäbler A et al. Clinical genome sequencing in patients with hereditary breast and ovarian cancer: concept, implementation and benefits. *Breast* 2025; 82: 104505. doi: 10.1016/j.breast.2025.
5. Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2025; 27(8): 101454. doi: 10.1016/j.gim.2025.101454.
6. ACMG secondary finding genes and diseases. [online]. Available from: <https://search.clinicalgenome.org/kb/genes/acmgf>.
7. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23(10): 1793–1806. doi: 10.1038/s41436-021-01203-z.
8. Schmitz MJ, Bashar A, Soman V et al. Leveraging diverse genomic data to guide equitable carrier screening: insights from gnomAD v4.1.0. *Am J Hum Genet* 2025; 112(1): 181–195. doi: 10.1016/j.ajhg.2024.11.004.
9. Czech Cancer Panel for Clinical Application. [online]. Available from: www.czecanca.cz
10. Gordon AS, Lee K, Abul-Husn NS et al. Consideration of disease penetrance in the selection of secondary findings gene-disease pairs: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2024; 26(7): 101142. doi: 10.1016/j.gim.2024.101142.
11. Jackson L, Weedon MN, Green HD et al. Influence of family history on penetrance of hereditary cancers in a population setting. *EClinicalMedicine* 2023; 64: 102159. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102159.
12. Skefos CM, Brock PL, Blouch E et al. SDHA secondary findings in germline testing: counseling and surveillance considerations. *Endocr Oncol* 2024; 4(1): e230043. doi: 10.1530/EO-23-0043.
13. Onkogenetika. Pracovní skupina Společnosti lékařské genetiky (SLG). [online]. Dostupné z: www.onko-genetika.cz.

Logopedická intervence u pacientky s mnohočetným myelomem a dysfagií – případová studie z klinické praxe

Speech therapy intervention in a patient with multiple myeloma and dysphagia – a case study from clinical practice

Zítková Š.^{1,2}, Hájková V.²

¹ Rehabilitační oddělení KZ, a.s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z.

² Pedagogická fakulta UK, Praha

Souhrn

Východiska: Poruchy polykání (dysfagie) se u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) vyskytují méně často než u neurologických nebo strukturálních diagnóz, přesto mohou zásadně ovlivnit výživu, kvalitu života i celkovou prognózu. V dostupné literatuře jsou popisovány především případy dysfagie ve faryngeální fázi, často v souvislosti se systémovou amyloidózou. Oproti tomu terapeutické postupy cílené na rehabilitaci orální fáze, zejména žvýkání, zůstávají opomíjené, a to jak v praxi, tak v odborných statích. **Případ:** Popisujeme případ pacientky s mnohočetným myelomem a orální dysfagií. Přestože se jedná o okrajovou oblast léčby, logopedická péče významně přispěla ke zvýšení kvality života pacientky. Individuálně nastavená terapie vedla k obnově a zkvalitnění příjmu potravy pacientky, a tím ke zvýšení její nutrice. Při terapii byl využit tzv. Jaw Rehabilitation Program, který vychází z konceptu Oral Placement Therapy. **Závěr:** Cílem článku je představit možnosti logopedické intervence u pacientů s MM, zejména v kontextu dysfagie, a upozornit na mezioborový potenciál této péče. Článek vychází z rešerše české a zahraniční literatury a je doplněn o případ z logopedické klinické praxe.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – dysfagie – logopedická terapie – čelist – žvýkáci svaly

Summary

Background: Swallowing disorders (dysphagia) in patients with multiple myeloma (MM) occur less frequently than in neurological or structural diagnoses; however, they can significantly affect nutrition, quality of life, and overall prognosis. In the available literature, cases of dysphagia are described mainly in the pharyngeal phase, often in connection with systematic amyloidosis. In contrast, therapeutic strategies which focus on rehabilitation of the oral phase – particularly chewing – remain neglected both in clinical practice and in publications. **Case:** We describe a patient with multiple myeloma and oral dysphagia. Despite being a marginal area of treatment, speech and language therapy contributed significantly to improving the patient's quality of life. Individual therapy is effective to make feeding better. During speech therapy, the Jaw Rehabilitation Program, based on the concept of Oral Treatment Therapy, was used. **Conclusion:** The aim of this article is to present the possibilities of speech and language therapy intervention in patients with MM in the context of dysphagia, and to highlight the interdisciplinary potential of this care. The article is based on a review of Czech and international literature and is complemented by a case report from clinical speech and language therapy practice.

Key words

multiple myeloma – deglutition disorders – speech therapy – jaw – masticatory muscles

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



Mgr. Štěpánka Zítková
Rehabilitační oddělení KZ, a.s. –
Masarykovy nemocnice v Ústí nad
Labem, o.z.
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
e-mail: stepanka.zitkova@kzcr.eu

Obdrženo/Submitted: 7. 11. 2025

Přijato/Accepted: 11. 12. 2025

doi: 10.48095/ccko202664

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je maligní hematologické onemocnění zapříčiněné klonální proliferací plazmatických buněk ovlivňujících množství orgánových systémů, včetně kostní dřevě, skeletu a nervového systému. V tuzemských statích lze zmínku o MM bez dysfagických obtíží nalézt např. v časopise Klinická onkologie od autorů Hájek et al. [1]. Velmi vzácně toto onemocnění postihuje oblast hlavy a krku. Forston et al. uvádí, že výskyt tohoto typu onemocnění v lokalitě hlavy a krku představuje méně než 2 % [2]. V případě výskytu může zasáhnout bazi lební, orbitu, čelo, vedlejší nosní dutiny, mandibulu, patro, jazyk, hrtan a štítnou žlázu. Prvními symptomy potom bývá porucha zraku, sluchu, závratě, chrapot, dysfagie, bolest zubů a poruchy hlavových nervů [2].

Přestože většina studií věnující se problematice dysfagií je ve spojitosti s neurologickou diagnózou (cévní mozková příhoda, Parkinsonova nemoc a jiné), u osob s hematologickými malignitami dochází k potížím s polykáním také velmi často. Dysfagie může být strukturní v důsledku infiltrace, neuromuskulární v důsledku periferní neuropatie a poškození hlavových nervů, mukozitidy a bolesti při polykání následkem chemoterapie či v důsledku sekundární

hypomobility čelisti vzniklé omezeným používáním.

Těžkou formu dysfagie popisují ve své studii Wu et al. u pacienta s MM a systémovou amyloidózou, který trpěl makroglosií, dysartrií a poruchou polykání. U pacienta byla přítomna aspirace tekutých i tuhých konzistencí potravy [3]. Logopedická terapie polykání založená na aktivních cvicích a posturálních strategiích vedla ke zlepšení polykání a obnovení perorálního příjmu bez aspirace. Další studii uvádějí Chen et al., kteří prezentují případ pacienta s AL amyloidózou komplikovanou MM, kde byla dysfagie prvním symptomem upozorňujícím na základní onemocnění. V klinickém stavu byla přítomna makroglosie a sekundární obtíže s orálním transportem bolu v ústech vyžadující specializovanou logopedickou intervenci [4]. Další studii, která uvádí dysfagii spolu s dysfonií jako první projev MM, popisují Rassi et al. [5]. I tento případ upozorňuje na nutnost mezioborové spolupráce a důsledné diagnostiky pacientů s dysfagií nejasné etiologie. Kazuistiky demonstrují skutečnost, že porucha polykání u pacientů s MM může být důsledkem jak systémové infiltrace amyloidem, tak i myopatických či neuromuskulárních změn způsobených samotným onkologickým onemocněním a jeho léčbou. Zároveň

potvrzují, že logopedická intervence zaměřená na orální i faryngeální fázi polykání může přinést měřitelné funkční zlepšení, zejména je-li cílená, strukturovaná a dlouhodobá. Spolu s dysfagií se jako doprovodný jev může objevovat dysartrie, zejména v souvislosti s hypotonii rtů, dyskoordinací pohybů jazyka či celkovou únavou projevující se setřelou artikulací a sníženou srozumitelností řeči. Přestože se může jednat pouze o jemné narušení artikulace, může to mít negativní dopad na sociální interakce a vnímání vlastní důstojnosti u pacientů s onkologickým onemocněním.

Oral Placement Therapy (OPT) je strukturovaný terapeutický přístup kombinující senzorickou stimulaci s motorickým tréninkem. Koncept je zaměřený na rozvoj orálně motorických dovedností nezbytných pro efektivní příjem potravy a řeči. Využívá řadu specifických pomůcek, jako jsou žvýkácké trubičky, grabbery, kousací bloky k facilitaci motorických vzorců prostřednictvím taktilních a propioceptivních podnětů (obr. 1–3). Terapie kladě důraz na postupné budování stability čelisti, pohyblivosti rtů a jazyka a jejich funkční integraci do polykání a řeči. Postupy vycházejí z vývojových sekvencí žvýkacích a jazykových pohybů a vždy reflektují individuální klinický nálezn. Terapie je vhodná pro děti i dospělé, zejména při orální hy-



Obr. 1. Žvýkácké trubičky.



Obr. 2. Grabbery.

potonii, asymetrické slabosti čelistní, dysartrii nebo dysfagii [6]. Součástí přístupu je tzv. Jaw Rehabilitation Program (JRP), který se zaměřuje na obnovu statické a dynamické síly čelisti, stability čelisti, zvýšení rozsahu otevření úst a obnovu rovnoměrného, koordinovaného žvýkání. Program využívá sady čelistních bloků a žvýkacích trubiček různých velikostí a tuhosti k postupnému zatěžování a obnovení žvýkacích funkcí [7]. U pacientů s onkologickým onemocněním v oblasti hlavy a krku s dysfagií v důsledku lokální infiltrace či únavaového syndromu mohou techniky OPT a JRP pomoci obnovit alespoň částečnou schopnost příjmu tuhé stravy, snížit riziko aspirace a podpořit soběstačnost. Využití těchto terapií je v české klinické logopedii stále častější, a to nejen v dětské populaci, ale i u pacientů s neurologickými a onkologickými diagnózami, kde dochází k oslabení orofaciálního svalstva nebo ztrátě motorické koordinace.

Popis případu

Pacientka ve věku 76 let dispenzarizovaná na hematologii pro MM typu IgG lambda + FCL lambda symptomatický bez amyloidózy byla pro výrazný úbytek hmotnosti odeslána na základě doporučení nutriční terapeutky na klinicko-logopedické vyšetření. Dle zobrazovacích metod bylo podezření na extramedulární infiltraci v oblasti levého maseteru a infiltraci kostní dřeně v rozsahu cca 25 %. Pacientce byla podávána injekčně biologická léčba, chemoterapie v tabletách a enterální výživa k popíjení (sipping) jako součást nutriční podpory. Pacientka subjektivně popisovala obtíže s polykáním, zejména při zpracovávání a posunu potravy v dutině ústní. Udávala bolestivost a únavu při žvýkání a neschopnost orálně zpracovat tuhou stravu. Dále sdělovala potíže s čištěním dutiny ústní, tvorbou slin, omezenou hybností jazyka, ať již při zpracování potravy, tak při řeči. Dalším udávaným symptomem byla porucha artikulace konsonant vlivem omezené motility jazyka.

Logopedické vyšetření

Při prvním logopedickém vyšetření byla pacientka vyšetřena dle konceptu OPT. Byla zjištěna jednostranná asymetrická slabost čelisti, postižení bylo loka-



Obr. 3. Kousací bloky.

lizováno na levou stranu. Oslabená byla statická i dynamická síla čelisti. Svalový tonus a senzitivita jazyka nebyla narušena, dominantní obtíží byl snížený rozsah pohybu a jeho koordinace v ústech, zejména cílená lateralizace a retrakce jazyka potřebná pro zpracování a transport sousta v dutině ústní. Iniciační polykání byla včasná, polykací reflex byl výbavný a reflexní kašel efektivní. Při příjmu tekutin nebyly pozorovány žádné symptomy dysfagie. Při příjmu tuhé potravy se manifestovaly obtíže s orálním zpracováním a transportem sousta. V dutině ústní byla po polknutí patrná výrazná rezidua potravy, která pacientka nebyla jazykem schopna očistit.

Z testů zaměřených na orální fázi polykání vyplynula snížená schopnost vytvořit bolus, zpomalení fáze transportu potravy a přítomnost reziduí. Reflexní složka polykání byla zachována, nicméně opožděná. Pacientka trpěla dráždivým kašlem po příjmu jídla, nevyskytovaly se však klinické projevy možné aspirace, jako jsou vlhké fenomény na hltanu po polknutí, zahlenění pacientky či jiné respirační obtíže.

Intervence

Na základě vstupního vyšetření byla indikována terapie orální dysfagie s využitím technik oromotorické facilitace,

odporových cvičení dle konceptu OPT a úpravy konzistence stravy. Terapie byla zaměřena na trénink lateralizace, protruze a elevace jazyka, na celkovou orální koordinaci a zvýšení a udržení síly žvýkacích svalů. V rámci příjmu potravy v domácím prostředí byla doporučena měkká strava dobře zpracovatelná tlakem jazyka o tvrdé patro. V rámci konceptu OPT byly doporučeny rehabilitační pomůcky, žvýkací trubičky a grabbery dle příslušné tvrdosti na základě vyšetření. Dále trénink s využitím potravy dané tvrdosti strukturované do tvaru hranolů, aby mohla být „odkusována“ v rámci nácviku žvýkání (např. vařená mrkev, jablko, nakrájená kůrka chleba).

Při kontrolním vyšetření o měsíc později pacientka uváděla subjektivní zlepšení hybnosti i přes přetrvávající bolestivost v oblasti čelistního kloubu. V rámci příjmu potravy byla pacientka nově schopna pravidelného příjmu malého množství tuhých konzistencí. Pokračovala v pravidelném domácím cvičení. Byla indikována další facilitace hybnosti jazyka s důrazem na zvyšování dynamického rozsahu a přesnosti pohybů, artikulární trénink byl zaměřen na izolované zvuky (T, D) a pohybové sekvence jazyka.

V průběhu další péče přetrvával otok levé tváře, ale došlo ke snížení subjektivní bolestivosti. Byla zlepšena hybnost

jazyka, a tím i intraorální manipulace s potravou. I přes přetrvávající preferování měkké stravy došlo k rozšíření portfolia přijímané potravy tuhých konzistencí a k subjektivnímu zlepšení kvality života pacientky.

Diskuze

Předložená kazuistika rozšiřuje dosavadní poznání o dysfagii u pacientů s MM tím, že dokumentuje funkční přínos cílené orálně motorické rehabilitace. Funkční přínos rehabilitace potvrzuje i studie Wu et al., kteří popsali pacienta s MM-asociovanou amyloidózou, u něhož kombinace aktivních cvičení a posturálních strategií vedla k obnovení perorálního příjmu bez aspirace, což podporuje význam strukturované logopedické terapie i u onkologických pacientů s komplexní etiologií dysfagie [3]. Dysfagie u pacientů s MM nemusí být pouze sekundárním projevem systémové amyloidózy, ale může být i důsledkem lokální infiltrace, neuropatie či léčebných komplikací. V těchto případech je potřeba včasná mezioborová diagnostika (ORL, hematologie, logopedie, nutriční tým), protože dysfagie a odynofagie mohou být předními symptomy extramedulárního onemocnění [8,9].

Kazuistiky popisující případy pacientů s makroglosií také potvrzují tvrzení, že dysfagie může být prvním nebo dominantním příznakem AL amyloidózy spojené s MM bez typických kostních lézí či renální dysfunkce, což podporuje aktivní pátrání po systémové příčině u dysfagie nejasné etiologie – zejména pokud jsou přítomny známky obtíží v orofaciální oblasti (zvětšení jazyka, rezidua

po polknutí, porucha tvorby bolu). Tyto práce doporučují včasné zapojení specializované logopedické péče paralelně s hematologickou léčbou.

Dále např. Xue et al. popsali případ pacienta s MM a sekundární amyloidózou, u kterého byla dysfagie prvním příznakem, a Ai et al. uvádějí podobný scénář u primární AL amyloidózy [10,11].

Naše kazuistika tyto poznatky doplňuje o důkaz, že i v průběhu onkologické léčby lze dosáhnout významného funkčního zlepšení, pokud je intervence individualizovaná a pacient aktivně spolupracuje. Strukturované techniky OPT a JRP u naší pacientky zlepšily laterální a retrakční pohyby jazyka, přesnost intraorální manipulace i repertoár přijímaných konzistencí. Přestože se jedná o jediný případ, ukazuje se, že časná a cílená logopedická rehabilitace může významně přispět ke stabilizaci výživového stavu a ke snížení rizika komplikací souvisejících s dysfagií.

Závěr

Případ pacientky s MM a orální dysfagií ukazuje, že včasná a cílená logopedická intervence může významně přispět ke zlepšení funkce orální fáze polykání, a tím i celkové výživy a kvality života pacientů. Techniky OPT a JRP představují vhodný nástroj, který lze s úspěchem aplikovat i u onkologických pacientů mimo oblast klasických ORL diagnóz.

U pacientů s MM je vhodné v rámci mezioborové spolupráce provádět včasný screening dysfagie, např. dotazníkem EAT-10 (Swallowing Screening Tool) a při prvních známkách orální dysfunkce indikovat logopedické vyšet-

ření. Komplexní péče by měla zahrnovat jak cílený orálně motorický trénink, tak dietní opatření a edukaci pacienta i rodiny o domácím cvičení. Další výzkum by měl směřovat k ověření účinnosti těchto terapeutických postupů na větších souborech pacientů a k vytvoření standardizovaných doporučení pro logopedickou péči u hematologických malignit.

Literatura

1. Hájek R, Krejčí M, Pour L et al. Mnohočetný myelom. *Klin Onkol* 2011; 24 (Suppl): S10–S13.
2. Fortson JK, Nuriddin A, McCarter F et al. Multiple myeloma in a patient with hoarseness, dysphagia, aspiration, and cervical lymphadenopathy. *Ear Nose Throat J* 2004; 83(4): 274, 276–277.
3. Wu JH. Swallowing therapy for systemic amyloidosis-induced dysphagia: a casereport. [online]. Available from: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol39/iss1/4/>.
4. Chen L, Chen Y Yu, Ding Z Xue et al. A case report of AL amyloidosis complicated with multiple myeloma with dysphagia as the first symptom. *China J Oral Maxillofac Surg* 2023; 21: 97–101.
5. Raissi A, Chahbi Z, Zyani M et al. Dysphagia as an unusual presentation of myeloma. *Case Rep Hematol* 2018; 13: 6910624. doi: 10.1155/2018/6910624.
6. Rosenfeld-Johnson S. Oral placement therapy for speech clarity and feeding. 4th ed. Charleston, SC: Talk Tools Therapy 2009.
7. Rosenfeld-Johnson S. Assessment and treatment of the jaw: putting it all together: sensory, feeding and speech. First edition. Charleston, SC: Talktools 2005.
8. Purtell JP. Amyloid got your tongue? Multiple myeloma presenting as progressive dysphagia. [online]. Available from: <https://scholarlycommons.henryford.com/cgi/viewcontent.cgi?article=1102&context=merf2020caserept>.
9. Alherabi AZ, Khan AM, Marghani OA et al. Multiple myeloma presenting as dysphagia. *Saudi Med J* 2013; 34(6): 648–650.
10. Ai M, Lin T, Guo R et al. Light-chain amyloidosis with dysphagia as the main symptom: a case report. *J Med Case Rep* 2024; 18(1): 438. doi: 10.1186/s13256-024-04774-y.
11. Xue B, Li L, Ma S. Multiple myeloma with secondary amyloidosis: dysphagia as the first symptom: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(28): e38968. doi: 10.1097/MD.00000000000038968.

MEMORANDUM

Strategie snižování rizik „harm reduction“ jako součást primární prevence

Toto memorandum vzešlo z druhého mezioborového diskuzního fóra odborníků konaného 1. prosince 2025 u příležitosti 4. ročníku Kongresu diagnostiky a intervence dýchacích cest (DIDC).

Aktuální text navazuje na první memorandum přijaté mezioborovým diskuzním fórem odborníků konaným v rámci loňského 16. pražského onkologického kolokvia PragueONCO (*Klin Onkol* 2025; 38(1): 72–74), a na jeho vybrané závěry:

- Snižování škod (harm reduction) je preventivní strategií, která se zaměřuje na minimalizaci rizikových faktorů přispívajících ke vzniku rakoviny, protože úplné odstranění rizika není vždy možné.
- Cílem přístupu harm reduction je snížit celkové škody způsobené nezdravým životním stylem, faktory prostředí a expozicemi, o nichž je známo, že zvyšují pravděpodobnost vzniku rakoviny.
- Jde o snižování rizik praktickými, inovativními a dostupnými způsoby, pro které existují vědecké důkazy, že zlepšují celkové zdravotní výsledky.
- Onkologické riziko jedince se v průběhu života kumuluje a jednotlivé rizikové faktory se vzájemně potencují. Koncept harm reduction by se neměl vztahovat pouze k jedné oblasti, ale měl by být uplatňován všude, kde může přinést benefit.
- Koncept harm reduction se nevztahuje jen k oblasti onkologické prevence, ale i prevence kardiovaskulárních, metabolických a řady dalších onemocnění.

Východiska aktuální diskuze

Teze z úvodní přednášky pozvaného zahraničního hosta, prof. Johna E. Deanfielda, MD, FRCP, FESC, kardiologa z University College London:

- V současnosti jsme svědky zásadní proměny pojetí zdravotní péče s odklonem od definice zdraví a jeho managementu pouze z hlediska přítomnosti, nebo absence nemoci.

- Nový koncept je založen na vědeckém poznání vzniku, rozvoje a přirozeného průběhu onemocnění, na dostupnosti nových terapeutických metod s trvalým účinkem a inovativních technologií umožňujících individuální přístup – je ovšem třeba začít včas!
- Idea „zdravého stárnutí“ vyžaduje přístup zaměřený na redukci expozice hlavním rizikovým faktorům a snižování škod v důsledku rizikového chování – tyto principy jsou základem snižování škod spojených mj. s užíváním tabáku či obezitou.
- Prevence nemůže být vnímána pouze jako výdaj ze zdravotního rozpočtu, ale jako příležitost k vytváření bohatství!
- Veřejnost je třeba motivovat, aby převzala odpovědnost za své zdraví, a odlehčila tak systému péče o nemocné, a to tím, že každému jedinci budou poskytnuty nástroje, podpora a informace potřebné pro jeho rozhodování.

Harm reduction jako odpověď na limity primární prevence

Účastníci mezioborového fóra diskutovali o tom, že tradiční metody prevence založené na změně chování a životního stylu u významné části populace selhávají. Navzdory desítkám let edukace a osvětových kampaní se nedaří zásadně snížit prevalenci obezity, kouření, užívání alkoholu ani dalších forem rizikového chování a rizikový profil populace se v řadě oblastí spíše zhoršuje.

Obezita je společným jmenovatelem vzniku onkologických, kardiovaskulárních, metabolických a dalších onemocnění. Při neexistenci systémově uplatňovaných incentivů (bonusů) je motivace ke změně životního stylu nízká, režimová opatření jsou obtížně kontrolova-

telná a vymahatelná. Pacienti, třebaže motivovaní, často selhávají ve snahách o dlouhodobou změnu svého životního stylu a pohybových aktivit.

- Strategie harm reduction v oblasti regulace hmotnosti obsahuje vedle konzumace stravy bohaté na ovoce, zeleninu, celozrnné výrobky a libové bílkoviny a dostatku tělesné aktivity také využití inovativních přístupů založených na důkazech (užívání agonistů GLP-1, jejichž účinky se navíc pravděpodobně neomezují jen na snižování tělesné hmotnosti).

Kouření je příčinou onemocnění dýchací soustavy, kardiovaskulárních onemocnění a zhoubných novotvarů – vedle rakoviny plic, hrtanu a ústní dutiny je spojeno se vznikem minimálně desítky dalších zhoubných nádorů. Jednoznačně neúčinnější prevencí je nikdy s kouřením nezačínat nebo jej zcela zanechat (v kterémkoli věku). Na nikotinu vzniká silná závislost, ale škodlivost samotného nikotinu je relativně nízká a sám o sobě není karcinogenní. Původcem nemocí spojených s užíváním tabáku jsou především zplodiny hoření obsažené v jeho kouři.

- Strategie harm reduction je u stávajících kuřáků, kteří nedokážou, nemožnou nebo nechtějí kouření zanechat, racionálním přístupem. Vedle behaviorální intervence, farmakoterapie a substituční nikotinové terapie zahrnuje i užití inovativních bezdýmných forem užívání tabáku/nikotinu (e-cigarety, zahřívání tabák, nikotinové sáčky), pro které jsou k dispozici spolehlivé vědecké důkazy o řádově nižším obsahu škodlivých látek ve srovnání s cigaretami a u některých z nich i o účinnosti při odvykání kouření.

Harm reduction a bariéry uplatňování v praxi

Na národní i mezinárodní politické úrovni dosud chybí systematická podpora strategie harm reduction jako integrální součásti primární prevence. Namísto toho převažují snahy o zavádění restriktivních a prohibičních opatření, která se však historicky neukázala jako účinný nástroj k dlouhodobé eliminaci zdravotních rizik spojených s rizikovým chováním. Opačný přístup, konkrétně v oblast kouření, ilustrují epidemiologická data ze Švédska, které je dlouhodobě otevřeno bezdýmným alternativám užívání tabáku, zejména orálního tabáku (snus) a v poslední době nikotinovým sáčkům. Tato země vykazuje nejnížší incidenci karcinomu plic u mužů v Evropě a zároveň nejnížší prevalenci klasického kouření v celé Evropské unii (méně než 5 %).

Významnou bariérou zůstává také nedostatečná informovanost odborné veřejnosti o principech a možnostech uplatňování strategie harm reduction v klinické praxi. V současnosti neexistuje jednotný odborný konsenzus napříč lékařskými odbornými společnostmi ani jednoznačné ukotvení strategie harm reduction jako součásti zdravotní prevence v národních doporučených postupech. Tato skutečnost se následně promítá do nejednotné, často váhavé a místy rozporné komunikace možností harm reduction směrem k pacientům a následně ke zkreslenému vnímání rizik a benefitů alternativních výrobků ve veřejnosti.

Další významnou překážku představuje nízká úroveň kvalitní a věcně správné komunikace vědeckých poznatků o harm reduction ve veřejném prostoru. Zejména na sociálních sítích se rychle šíří zjednodušené, zkreslené či

přímo nepravdivé informace, které oslabují důvěru veřejnosti ve vědecké argumenty a ztěžují racionální debatu o možnostech moderní prevence.

Vedle informačních a institucionálních bariér existují i překážky praktické, například nerovná dostupnost některých účinných preventivních nástrojů, zejména moderní farmakoterapie obezity, jejíž využití je v současnosti limitováno vysokými finančními náklady a omezeným zapojením zdravotních pojišťoven.

Závěry diskuze

Po závěrečném kole odpovědí všech účastníků diskuze panovala jejich nejvyšší míra shody v tom, že:

- Bez účinné prevence, která povede k nižší nemocnosti, nebude systém zdravotní péče v blízké budoucnosti finančně udržitelný.
- Efektivní prevence vyžaduje multidisciplinární spolupráci lékařů, psychologů, sester, nutričních terapeutů, sociálních pracovníků i patientských a komunitních organizací s vyšším zapojením behaviorálních věd a také neurověd. Nezbytným předpokladem je i existence systémových motivačních nástrojů a vytvoření podmínek pro komunikaci s pacientem.
- Integrální součástí prevence musí být i uplatňování strategie snižování škod rizikového chování, pokud není úplná eliminace rizikového chování možná. Vědecké důkazy jsou k dispozici, problémem je jejich nedostatečný přenos směrem k politické reprezentaci, implementace do odborných doporučení a jejich srozumitelná a jednoznačná komunikace k veřejnosti.
- Účinná prevence by měla být personalizovaná podle věku a individuálních rizik. V této oblasti se nabízí vysoký po-

tenciál využití informačních technologií a umělé inteligence.

Diskuze nebyla ukončena. Jednání mezioborového diskuzního panelu ke konceptu harm reduction jako součásti primární prevence budou i nadále pokračovat s přizváním odborníků z dalších oblastí, ve kterých je uplatňování této strategie obzvláště vhodné.

Předsedající panelu:

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Onkologická klinika 1. LF UK, ÚVN a VFN v Praze; doc. MUDr. Jiří Votruba, Ph.D., I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze

Účastníci panelu (v abecedním pořadí):

prof. MUDr. Věra Adámková, CSc. (Centrum preventivní kardiologie, IKEM Praha); MUDr. Pavel Bém (Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze); brig. gen. v z. MUDr. Zoltán Bubeník (Ordinace VPL, Pardubice-Sezemice); MUDr. Jozef Čupka, MPH (Ordinace VPL, Praha); prof. John E. Deanfield (University College London, Velká Británie); MUDr. Petra Garnolová (Ambulance klinické onkologie a paliativní medicíny, Praha); prof. Fred R. Hirsch (Tisch Cancer Institute, Mount Sinai, New York, USA); Tomáš Kruber (Nadace Moje volba); Mgr. Lilly Ahou Koffi, MBA (Český institut všeobecného zdraví, z.s.); Ing. Martina MecEROVÁ (Nadační fond Pink Bubble); MUDr. Karel Moravec (Psychiatrie Moravec, Karlovy Vary); doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D. (Klinika Podané ruce); MUDr. Lenka Pavlíčková (Kardiologická klinika 1. LF UK a FNMH, Praha); Martina Šmuková (Nadační fond Pink Bubble); MUDr. Jiří Votruba jr. (1. LF UK, Praha); Ing. Kristýna Zelenková (Nadační fond Zet)

CD molecules nomenclature 2025: antibody validation and expression profiling of immune system G protein-coupled receptors

Fernández-Calles J, Kužílková D, ... Kalina T, Engel P.

Eur J Immunol 2025; 55(12): e70099. doi: 10.1002/eji.70099.



Monoklonální protilátky namířené proti molekulám exprimovaným na buněčném povrchu představují základní nástroj současného biomedicínského výzkumu, laboratorní diagnostiky i moderní cílené terapie. Již více než čtyři desetiletí je jejich pojmenování dáno nomenklaturou CD (cluster of differentiation) garantovanou Mezinárodní unií imunologických společností (International Union of Immunological Societies – IUIS).

Povrchové molekuly leukocytů hrají klíčovou roli v regulaci vrozené i adaptivní imunitní odpovědi. Umožňují migraci buněk, jejich vzájemnou komunikaci, rozpoznávání patogenů, udržování imunitní homeostázy i prevenci autoimunitních reakcí. Molekuly CD tedy slouží nejen jako zásadní markery fenotypů při průtokové cytometrii, ale zároveň i jako cíle terapeutických monoklonálních protilátek využívaných v onkologii, léčbě autoimunitních onemocnění i infekčních nemocí.

Navzdory tomu, že bylo dosud popsáno více než 400 molekul CD, představují pouze část z celého spektra proteinů exprimovaných na povrchu leukocytů, jejichž počet se odhaduje na více než tisíc. Největší rodinu receptorů kódovaných lidským genomem, která má více než 800 členů, tvoří receptory spřažené s G-proteiny (G protein-coupled receptors – GPCR). Vážou široké spektrum endogenních ligandů, včetně chemokinů, lipidových mediátorů, hormonů či produktů mikroorganismů, a regulují zásadní fyziologické procesy. V imunitním systému sehrávají GPCR klíčovou úlohu zejména při řízení migrace leukocytů, imunitního dohledu a zánětlivé odpovědi.

GPCR mají společnou strukturu sedmi transmembránových α -helikálních segmentů spojených třemi intracelulárními a třemi extracelulárními smyčkami, extracelulárním N-koncem a intracelulárním C-koncem. Přes tuto relativně konzervovanou architekturu vykazují značnou diverzitu v extracelulárních doménách a výrazné rozdílné expresní profily na jednotlivých imunitních buněčných populacích. Právě nízká hladina exprese na krevních buňkách dlouhodobě komplikovala vývoj vysoce specifických a validovaných monoklonálních protilátek rozpoznávajících nativní GPCR, což se odrazilo v jejich omezeném zastoupení v systému CD.

Zásadní posun v této oblasti přinesl 11. Human Leukocyte Differentiation Antigens Workshops (HLDA11), během něž byla nově přiřazena nomenklatura CD třinácti GPCR exprimovaných na povrchu imunitních buněk. Jedná se o molekuly CD198 (CCR8), CD199 (CCR9), CD372 (CCR10), CD373 (CX3CR1), CD374 (XCR1), CD375 (GPR15), CDw376 (GPR26), CD377 (SSTR3), CD378 (C3AR1), CDw379 (FPR2), CD380 (LTB4R), CDw381 (GPR183) a CDw382 (F2RL1).

Detailní znalost expresních profilů GPCR na imunitních buňkách popsaná v článku otevírá nové možnosti cílené modulace imunitní odpovědi, identifikace biomarkerů a vývoje nových terapeutických strategií. To je zvláště relevantní v onkologii, kde je precizní regulace imunitního mikroprostředí nádoru klíčovým faktorem úspěšnosti imunoterapie.

Genomic complexity and evolution of high-grade serous ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy: advancing precision oncology beyond BRCA1/BRCA2

Pokorná P, ... Slabý O, Bednaříková M.

J Ovarian Res 2025; 19(1): 3. doi: 10.1186/s13048-025-01911-z.



High-grade serózní karcinom vaječníků (high-grade serous ovarian cancer – HGSOC) patří k nejagresivnějším gynekologickým malignitám a zůstává spojen s vysokou mortalitou, zejména v důsledku pozdní diagnostiky, výrazné biologické heterogenity a rozvoje rezistence k systémové léčbě. Chemoterapie na bázi platiny nadále představuje základní terapeutický pilíř, avšak genomická heterogenita HGSOC komplikuje predikci léčebné odpovědi a identifikaci pacientek, které by mohly profitovat z cílených terapeutických přístupů.

Autoři provedli komplexní genomické profilování 523 nádorově asociovaných genů pomocí panelu TruSight Oncology 500 HT v retrospektivní kohortě 42 pacientek s HGSOC, zahrnující 22 případů senzitivních na deriváty platiny (Pt-S) a 20 případů primárně rezistentních vůči derivátům platiny (Pt-R). U čtrnácti pacientek byly analyzovány párové vzorky nádorové tkáně odebrané před zahájením léčby a po neoadjuvantní terapii nebo recidivě onemocnění, s cílem posoudit změny v klinicky relevantních a cílitelných (actionable) genových alteracích.

Genomické profilování prokázalo výraznou heterogenitu v molekulárních alteracích mezi nádory Pt-S a Pt-R, přičemž amplifikace genu *CCNE1* byla častější u případů rezistentních vůči derivátům platiny, což je v souladu s jeho známou asociací s nepříznivou prognózou. Actionable alterace klasifikované podle ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) v úrovních I–III byly identifikovány u více než poloviny pacientek v obou skupinách (54,5 % pro Pt-S; 55 % pro Pt-R). Hypotetické cíle ESCAT úrovně III byly přítomny přibližně u pětiny analyzovaných případů (18 % pro Pt-S; 20 % pro Pt-R), což poukazuje na možnosti budoucího rozšíření cílených terapeutických strategií u HGSOC.

Analýza párových vzorků dále odhalila dynamické genomové změny nádorů v průběhu léčby. U 60 % pacientek s nádory Pt-S a 44 % pacientek s nádory Pt-R přitom byly prokázány změny, které by mohly ovlivnit terapeutickou využitelnost.

Autoři uzavírají, že studie zdůrazňuje přínos komplexního genomického profilování v managementu HGSOc nad rámec rutinního vyšetření alterací genů *BRCA1/2*. Zatímco chemoterapie na bázi platiny zůstává nedílnou součástí léčby nově diagnostikovaných i recidivujících onemocnění, molekulární složitost HGSOc zdůrazňuje potřebu personalizovanějších strategií. Zavedené markery, jako jsou změny *BRCA1/2*, mají rozhodující význam pro vedení cílené léčby pomocí inhibitorů PARP, nicméně další genomické změny představují příležitost k rozšíření terapeutických možností. Vzhledem ke genomické evoluci HGSOc pak může být pro optimální management léčby nezbytné opakované hodnocení nádorového genomu, např. prostřednictvím opakovaných biopsií nebo alternativních přístupů monitorujících změny v průběhu onemocnění.

Data-independent acquisition mass spectrometry in tumor classification and cancer biomarker research

Šimoník J, Lapčík P, Bouchalová P, Bouchal P.

Mass Spectrom Rev 2025. [In print]. doi: 10.1002/mas.70014.



Současná léčba nádorových onemocnění zůstává v mnoha případech suboptimální mj. proto, že používané klasifikační systémy nedostatečně odrážejí komplexní molekulární stav nádoru a jeho fenotyp. Přestože genomické a transkriptomické přístupy poskytují rozsáhlá molekulární data, skutečnými funkčními efekty v nádorových buňkách jsou proteiny, které často představují klíčové diagnostické, prognostické a prediktivní biomarkery i cíle terapie. Autoři přehledové práce proto shrnují význam hmotnostní spektrometrie založené na principu tzv. data-independent acquisition (DIA-MS), tedy datově nezávislého sběru dat, jako nástroje umožňujícího detailní a reprodukovatelnou charakterizaci nádorového proteomu.

Metoda DIA-MS v posledních letech překonala tradiční přístup, tzv. data-dependent acquisition (DDA-MS), tedy datově závislý sběr dat, neboť umožňuje systematickou fragmentaci všech prekurzorových iontů v předem definovaných hmotnostních oknech nezávisle na jejich intenzitě. Tento přístup vede k vyšší reprodukovatelnosti měření, nižšímu výskytu chybějících hodnot a lepší kvantitativní robustnosti, což je zásadní zejména při analýze rozsáhlých souborů klinických vzorků. Studie využívající DIA-MS již rekapitulovaly molekulární klasifikaci kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu, přispěly ke zpřesnění molekulární klasifikace karcinomu prostaty a dalších nádorů a vedly k identifikaci a validaci diagnostických, prognostických a prediktivních biomarkerů i potenciálních terapeutických cílů u běžných solidních nádorů.

Autoři zdůrazňují význam tkáňově specifických spektrálních knihoven, které jsou nezbytné pro hlubokou charakterizaci tkáňových proteomů a správnou biologickou interpretaci dat. Široce používaný původní přístup SWATH-MS je v současnosti postupně doplňován nebo nahrazován pokročilejšími akvizičními strategiemi, jako jsou DIA-PASEF, Pulse DIA či Scanning SWATH, jež ve spojení s moderním softwarem a přístrojovým vybavením umožňují kvantifikaci více než 10 000 proteinů v nádorové tkáni, a tím výrazně komplexnější pokrytí proteomu. Autoři zároveň upozorňují, že vysoký počet nízkce exprimovaných proteinů může zvyšovat variabilitu kvantifikace, což klade zvýšené nároky na návrh studií, velikost analyzovaných kohort a interpretaci výsledků.

Další perspektivy onkoproteomiky podle autorů spočívají v rozvoji tzv. proteomiky jedné buňky (single cell proteomics) a dále prostorové proteomiky (spatial proteomics) a v jejich integraci s klinickými daty. Pro získání klinicky relevantních biomarkerů a terapeutických cílů s translačním potenciálem zůstává nezbytný pečlivý výběr dostatečně velkých kohort, důkladná validace nálezů v nezávislých datových souborech a jejich funkční ověření.

V klinickém kontextu má DIA-MS potenciál nabídnout detailní molekulární charakterizaci nádorové tkáně a sloužit jako východisko pro vývoj cílených hmotnostně-spektrometrických testů vhodných pro rutinní diagnostiku. Jejich zavedení do praxe však bude podmíněno důslednou standardizací pracovních postupů, přísnou kontrolou kvality a harmonizací analytických i bioinformatických kroků napříč pracovišti.



Care Comm

we care...

Vaše vydavatelství odborných titulů



carecomm.cz

 [carecomm.cz](https://www.facebook.com/carecomm.cz)

 [care_comm](https://www.instagram.com/care_comm)

ZENTIVA

TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY

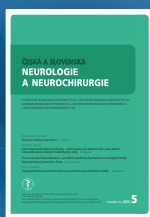
ZENTIVA

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

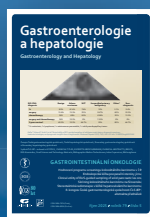
Care Comm s.r.o. nabízí předplatné následujících odborných titulů:



Florence
450 Kč/rok (6 čísel)



**Česk Slov
Neurol N**
875 Kč/rok (6 čísel)



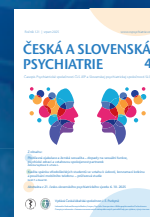
**Gastroent
Hepatol**
600 Kč/rok (6 čísel)



Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



**Čes a slov
Psychiat**
(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)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



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.

RNDr. Ing. Ondřej Bonczek, Ph.D.
PharmDr. Roman Goněc
MUDr. Peter Grell, Ph.D.
doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, 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
RNDr. Bc. Iveta Selingerová, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

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

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, Brno
prof. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
doc. MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D., Praha
Andrea Lancia, MD, Rome
Assoc. Prof. Jeong Eon Lee, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičevičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. 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, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Bratislava
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D., Brno
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 2026

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

Vychází 6x ročně. Předplatné na rok 2026 činí 540 Kč (22 eur) Objednávka předplatného ČR i SK na adrese: předplatne@carecomm.cz.

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 2. 2026



Váš partner
v personalizované léčbě
onkologických pacientů



Naděje pro nemocné s CD30+ lymfomy¹

 **Adcetris**
brentuximab vedotin

Adcetris 50 mg – Zkrácené informace o léčivém přípravku

Název: ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg brentuximab vedotinu. Po rekonstituci jeden ml obsahuje 5 mg brentuximab vedotinu. **Indikace:** ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia III nebo IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ HL stadia IIB s rizikovými faktory, stadia III nebo stadia IV v kombinaci s etoposidem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, dakarbazinem, dexamethasonem (BrECADD). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresse po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL): 1. po ASCT nebo; 2. po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost. ADCETRIS v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (CHP) je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL). ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL. ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii. **Dávkování a způsob podání:** *Dosud neléčený HL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (AVD) je 1,2 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut v 1. a 15. den každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů. *BrECADD:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (etoposid (E), cyklofosfamid (C), doxorubicin (A), dakarbazin (D), dexamethason (D) [BrECADD]) je 1,8 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 cyklů. *HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresse:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Léčba přípravkem ADCETRIS by měla být zahájena po zotavení z ASCT na základě posouzení klinického stavu. Těmto pacientům by mělo být podáno až 16 cyklů. *Relabující nebo refrakterní HL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí, trvajících 30 minut každé 3 týdny. Doporučená počáteční dávka pro opakovanou léčbu pacientů, kteří v minulosti reagovali na léčbu přípravkem ADCETRIS, je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *Dosud neléčený sALCL:* Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (CHP) je 1,8 mg/kg podávaná intravenózní infuzí během 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 až 8 cyklů. *Relabující nebo refrakterní sALCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacientům, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů. *CTCL:* Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných IV infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Pacientům s CTCL má být podáno až 16 cyklů. *Obecně:* U všech dospělých pacientů s dosud neléčeným HL, kterým je podávána kombinovaná terapie, je nutná primární profylaxe s podporou růstovými faktory (G-CSF). U pacientů > 40 let léčených BrECADD nebo podle uvážení lékaře se doporučuje předléčení dexamethasonem po dobu 4 dnů před prvním cyklem chemoterapie. Po celou dobu trvání chemoterapie BrECADD je nutné 3 x týdně podávat profylaxi antibiotiky. Pokud se během léčby vyskytne neutropenie nebo dojde k výskytu nebo ke zhoršení periferní senzomotorické či motorické neuropatie, má se postupovat dle dávkovacích schémát v SPC. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Kombinované použití bleomycinu a přípravku ADCETRIS vyvolává plicní toxicitu. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS může dojít k reaktivaci JC viru (John Cunningham virus, JCV) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) a úmrtí, z toho důvodu je třeba pacienty pečlivě sledovat. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla pozorována akutní pankreatitida s fatálními následky. Byly hlášeny případy plicní toxicity u pacientů užívajících přípravek ADCETRIS včetně pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění a syndromu akutní respirační tísně (ARDS), některé s fatálními následky. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny závažné infekce, jako např. pneumonie, stafylokoková bakteriémie, sepse/septický šok (včetně fatálních dopadů), herpes zoster, reaktive cytomegaloviru (CMV) a oportunní infekce, jako např. pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* a orální kandidóza. U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byly hlášeny gastrointestinální (GI) komplikace včetně střevní obstrukce, ileu, enterokolitidy, neutropenické kolitidy, eroze, vředu, perforace a krvácení, některé s fatálními následky. U pacientů užívajících přípravek ADCETRIS byla hlášena hepatotoxicita v podobě zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Vyskytly se také závažné případy jaterní toxicity včetně fatálních následků. Byly hlášeny okamžité i opožděné reakce související s infuzí (IRI), jakož i anafylaktické reakce. Pacienti je třeba během infuze i po ní pečlivě sledovat. U přípravku ADCETRIS byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS). Léčba přípravkem ADCETRIS může způsobit periferní neuropatii, a to jak senzomotorickou, tak motorickou. Při podávání přípravku ADCETRIS se může vyskytnout anémie 3. nebo 4. stupně, trombocytopenie a protrahovaná (>1 týden) neutropenie 3. nebo 4. stupně. Při léčbě přípravkem ADCETRIS byla hlášena febrilní neutropenie, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Hyperglykemie byla během klinických hodnocení hlášena u pacientů se zvýšeným BMI s DM v anamnéze nebo bez něj. **Lékové interakce:** Současné podávání brentuximab vedotinu s ketokonazolem, silným inhibítozem CYP3A4 a P-gp, zvyšovalo expozici antimikrotubulové látky MMAE o přibližně 73 % a neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. Proto může současné podávání brentuximab vedotinu a silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp zvýšit incidenci neutropenie. Současné podávání brentuximab vedotinu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu, avšak snižovalo expozici MMAE. Sérové a plazmatické farmakokinetické charakteristiky ADC, respektive MMAE, po podání brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD byly podobné jako u monoterapie. Současné podávání brentuximab vedotinu neměnilo plazmatickou expozici AVD. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS podle preferovaných termínů databáze MedDRA – monoterapie a/nebo kombinovaná terapie: Velmi časté a časté: infekce horních cest dýchacích, herpes zoster, pneumonie, herpes simplex, orální kandidóza, sepse/septický šok, neutropenie, anémie, febrilní neutropenie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, hyperglykémie, periferní senzomotorická a motorická neuropatie, závrať, kašel, dyspnoe, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, stomatitida, akutní pankreatitida, zvýšení hladiny ALT/AST, vyrážka, pruritus, alopecie, myalgie, artralgie, kostní bolest, bolest zad, únava, pyrexie, reakce související s infuzí, zimnice, snížení tělesné hmotnosti. Ostatní nežádoucí účinky – viz. SPC. **Zvláštní požadavky na podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharma A/S, Delta park 45, 26665 Valensbaek Strand, Dánsko. **Registrační číslo:** EU/112/794/001. **Datum poslední revize:** 06/2025.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Způsob úhrady se může lišit dle jednotlivých indikačních omezení. Přesné informace o úhradě z veřejného zdravotního pojištění jsou uvedeny na www.sukl.cz. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na Takeda emailem na AE.CZE@takeda.com.

Reference: 1. Souhrn údajů o léčivém přípravku Adcetris (SPC), datum poslední revize 6/2025, www.sukl.cz.

C-APROM/CZ/ADCE/0150 | Datum přípravy: 11/2025

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. | Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 – Vinohrady, Česká republika
telefon: +420 234 722 722 | e-mail: info-cz@takeda.com | www.takeda.cz

