

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Léčba Castlemanovy choroby z pohledu roku 2026

Ewingův sarkom – současné diagnostické a terapeutické postupy

Second recurrence of breast cancer 36 years after initial surgery and 18 years after the first recurrence – an extremely rare case





# Není ct jako CT

Zkratky mají v medicíně a vědě zvláštní schopnost vytvářet iluzi jednoduchosti, které ovšem nezainteresované osoby málokdy rozumí. Dvě písmena. Stejný zápis, rozdílný význam. V onkologii dnes paralelně používáme hned několik „ct“ – CT jako počítačovou tomografii, ct jako cycle threshold v metodě real-time PCR nebo ctDNA jako cirkulující nádorovou DNA. Každé z nich může reprezentovat jinou vrstvu reality nádoru. A každé má své možnosti i své limity.

CT vyšetření je archetypem radiologicko-morfologické medicíny. Ukazuje nádor tak, jak se projevuje v prostoru – jeho velikost, lokalizaci, vztah k okolí. Je základem diagnostiky, stagingu, hodnocení odpovědi i sledování progresu. Jeho limit je zřejmý: detekuje nemoc až ve chvíli, kdy dosáhla určité hmotnosti, objemu a strukturální organizace. Mikroskopická reziduální nemoc zůstává mimo jeho rozlišovací schopnost. I když s novými přístupy a učením se AI modelů se limit detekce nádoru z obrazu, zdá se, posouvá.

CtDNA naproti tomu představuje posun k biologii nádoru. Nejde o zachycení obrazu, ale o střípek, fragment celkového stavu – genetickou informaci uvolněnou z nádorových buněk do cirkulace. Prakticky je analyzována z periferní krve, přesněji z plazmy, nikoli ze séra, aby se minimalizovalo uvolnění genomové DNA z leukocytů během koagulace. Po dvoustupňové centrifugaci je izolována celková cirkulující volná DNA (cfDNA; v kontextu prenatální diagnostiky je ovšem synonymem pro cirkulující fetální DNA), jejíž nádorová složka tvoří často jen malý zlomek.

Zásadní je právě toto rozlišení: ctDNA není synonymem pro cfDNA. CfDNA pochází převážně z fyziologicky odumírajících buněk, zejména hematopoetických. CtDNA představuje tu část, která nese nádorově specifické alterace – bodové mutace, inserce, delece, změny v počtu kopií či metylační vzorce. Identifikace ctDNA je vždy založena na detekci

konkrétní odchylky od referenčního genu nebo již známé individuální mutace pacienta.

Fragmentační profil poskytuje další vrstvu informace. CfDNA je typicky fragmentována v délce kolem 160–180 párů bazí (bp), což odpovídá nukleosomální jednotce. CtDNA bývá často kratší, s vyšším zastoupením fragmentů pod 150 bp, i když rozdíl není absolutní. Analýza délkového spektra tak může obohatit diskriminaci nádorové složky, ale sama o sobě ji nedefinuje.

Kvantifikace ctDNA je možná několika způsoby – absolutně (kopie na ml plazmy) nebo relativně jako variant allele frequency (VAF), tzn. podíl mutované alely v celkové cfDNA. V obou případech však vstupujeme do oblasti extrémně nízkých koncentrací a s tím spojených komplikací. U pacientů s minimální reziduální nemocí může jít o jednotky molekul v ml plazmy.

Analýzou ctDNA, např. sekvenací nové generace (NGS) nebo droplet digitální PCR (ddPCR), můžeme nahlédnout do mutačního profilu, klonální dynamiky i vzniku rezistence. Potenciál je zřejmý: časnější detekce relapsu, monitorace účinnosti léčby, možnost zachytit molekulární změny dříve, než se projeví morfologicky. Tekutá biopsie slibuje méně invazivní, opakovatelný a dynamický pohled na nádor.

Jenže právě zde končí „bombastická“ pozitiva a začíná polemika.

První otázkou je biologická variabilita. Ne všechny nádory uvolňují ctDNA ve stejné míře. Množství cirkulující nádorové DNA závisí na typu a biologii nádoru, na jeho vaskularizaci, lokalizaci, nádorové zátěži a na individuální kondici imunitního systému každého z nás. Nízká hladina ctDNA nemusí znamenat absenci nemoci – může odrážet pouze nízké uvolňování nebo výsledek pod limitem detekce metody. Negativní výsledek neznamena automaticky synonymum negativní reality.

Druhým limitem je analytická citlivost a standardizace. Ct jako cycle thre-

shold (při metodě real-time PCR) je připomínkou, že každý molekulární výsledek je závislý na technickém nastavení metody, hloubce sekvenace, bioinformatickém zpracování i na cut-off hodnotách, standardech a interních kontrolách. Různé platformy mohou poskytovat odlišné výsledky. Bez důsledné, široce uznávané standardizace a validace se vyšetření ctDNA může stát spíše technologickým než klinickým parametrem.

Třetí oblastí je interpretace. Detekce mutace v ctDNA nemusí nutně znamenat klinicky relevantní progresi. Klonální hematopoéza může vést k falešně pozitivním nálezům. Nízkofrekvenční varianty mohou představovat biologický šum bez bezprostředního terapeutického dopadu. Otázka nezní jen „je mutace přítomna?“, ale „má tato informace měnit klinické rozhodnutí?“. Je v současném bodě poznání etické sdělit pacientovi, že pravděpodobně dochází k relapsu onemocnění, s vědomím, že nelze nijak lege artis zasáhnout? Jak by s takovou informací pacient naložil? Co to udělá s jeho psychickým stavem?

A konečně je zde problém klinické utility. Schopnost detekovat molekulární relaps dříve než CT (či PET/CT) neznamena automaticky zlepšení celkového přežití. Pokud časnější záchyt není spojen s účinnou intervencí, která je součástí standardizovaných léčebných protokolů, zůstává jeho přínos diskutabilní. Otázkou rovněž je, v jakém rozsahu by měly být tyto moderní postupy hrazeny z veřejného pojištění? Molekulární předstih totiž může být biologicky fascinující, ale klinicky neutrální.

Rozdíl mezi CT a ctDNA tak není jen rozdílem technologie. Je rozdílem mezi zobrazením důsledku či aktuálního stavu a detekcí dynamiky procesu. CT odpovídá na otázku „kde a jak velký?“. CtDNA může poskytnout informaci o tom, „jaký klon a jaká dynamika?“. Jedna metoda pracuje s hmotou, druhá s informací. Jedna je robustní a stan-

dardizovaná, druhá stále prochází fází „módního boomu“ a metodologického zrání.

Není ct jako CT. A určitě by nemělo být. Zobrazovací metody zůstávají základním pilířem klinického rozhodování. CtDNA přináší jemnější, molekulární rozlišení, které může zásadně obohatit personalizaci léčby, pokud

bude interpretováno s vědomím svých limitů.

Budoucnost klinické onkologie určitě nespočívá v nahrazení jednoho CT druhým. Spočívá v jejich integraci. Morfologický obraz bez molekulární informace je dnes neúplný. Molekulární vzor bez klinického kontextu může být zavádějící až poškozující.

Dvě písmena zásadně nestačí. Rozhodující není zkratka, ale způsob, jak s ní zacházíme. Obrazně můžeme říci, že někdy se zkratkami k cíli nedostaneme a musíme minimálně zohlednit původní cestu.

*RNDr. Ing. Ondřej Bonczek, Ph.D.  
Masarykův onkologický ústav, Brno*

**18. června 2026**  
hotel Clarion Olomouc

**XXIV.**  
**PANKREATOLOGICKÝ**  
**DEN**

ČESKÝ  
PANKREATOLOGICKÝ  
KLUB

FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC

Lékařská  
fakulta  
Univerzita Palackého  
v Olomouci

International workshop  
**XXI OLOMOUC LIVE  
ENDOSCOPY 2026**

19. června 2026  
hotel Clarion, Olomouc

oie.fnoI.cz

Giuseppe Vanella  
Livia Archibugi  
Giuseppe Marzocca  
Heinrich Henriette  
Steven Bollipo



## OPDIVO<sup>®</sup> SC je podáváno jako 3 až 5minutová subkutánní injekce<sup>1</sup>

\*Rychlejší podání ve srovnání s 30minutovou infuzí přípravku OPDIVO<sup>®</sup> i.v. Tyto časové údaje nezahrnují další aspekty léčby; skutečné doby podání se mohou lišit. Musí být podáváno zdravotnickým pracovníkem.<sup>1</sup> 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 fluoropyrimidinu. Skvamózní karcinom jícnu (ESCC): v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu 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 fluoropyrimidinu. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jankce (EC nebo GEJ): v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální jankce (GE) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu 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)  $\geq 5$ . 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 1 200 mg s.c. každé 4 týdny (všechny indikace). **Kombinace s ipilimumabem: Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1 200 mg). **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1 200 mg). **dMMR/MSI-H CRC:** v 1. linii: nivolumab 240 mg i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny; po kombinované chemoterapii na bázi fluoropyrimidinu 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. **HCC:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. **Neoadjuvantní a adjuvantní léčba NSCLC:** 360 mg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 40 mg perorálně každý den. **Kombinace s chemoterapií: ESCC:** buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1 200 mg s.c. každé 4 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a platiny každé 4 týdny. **Adenokarcinom žaludku, GE) nebo jícnu:** 600 mg s.c. každé 2 týdny s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu 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 1 200 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 3 týdny ve 4 cyklech v neoadjuvanci, následně adjuvantní léčba 1 200 mg nivolumabu s.c. každé 4 týdny do progresu nebo recidivy onemocnění, nepříjatelé toxicity nebo až po dobu 13 cyklů. Obecně léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud jí pacient snáší, obvykle až po dobu 24 měsíců u pacientů bez progresu (pokud není uvedeno jinak), u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, jejichž riziko vzniku je vyšší u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , 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 přípravku 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 fertilitním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anemie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, 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 uzávěrem a oranžovým odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. Držitel rozhodnutí o registraci: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/005. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 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. 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](http://www.bms.com/cz).

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

# Obsah | Contents

<b>Není ct jako CT</b>	<b>79</b>
<b>PŘEHLEDY   REVIEWS</b>	
<b>Léčba Castlemanovy choroby z pohledu roku 2026</b> Treatment of Castleman disease from the perspective of the year 2026 Adam Z., Řehák Z., Boichuk I., Horváth T., Adamová Z., Štork M., Pour L.	<b>86</b>
<b>Ewingův sarkom – současné diagnostické a terapeutické postupy</b> Ewing sarcoma – current diagnostic and therapeutic approaches Nohejlová Medková A., Pacas P., Kopečková K.	<b>99</b>
<b>Cirkulující nádorová DNA jako biomarker pro predikci minimální reziduální nemoci a individualizaci adjuvantní léčby kolorektálního karcinomu – přehled současných poznatků a perspektiv</b> Circulating tumor DNA as a biomarker for the prediction of minimal residual disease and the individualization of adjuvant therapy in colorectal cancer – a review of current evidence and perspectives Pirshuk A., Büchler T., Vymetálková V.	<b>105</b>
<b>KAZUISTIKY   CASE REPORTS</b>	
<b>Intravaskulární propagace adenomyózy v krvných cievach myometria a uterinného leiomyómu u pacientky s mutáciou genu fumaráthydratázy – zriedkavý nález imitující malignu neopláziu</b> Intravascular propagation of adenomyosis within the blood vessels of the myometrium and uterine leiomyoma in a patient harboring germline mutation in the fumarate hydratase gene – a rare finding simulating malignancy Bartoš V., Hudec B., Baloghová E.	<b>112</b>
<b>Second recurrence of breast cancer 36 years after initial surgery and 18 years after the first recurrence – an extremely rare case</b> Druhá rekurence karcinomu prsu 36 let po počátečním chirurgickém výkonu a 18 let po první rekurenci – extrémně vzácný případ Maezawa Y., Terada T., Kobayashi H., Ohara G., Saito T., Takayashiki N., Satoh H.	<b>117</b>
<b>ONKOLOGIE V OBRAZECH   ONCOLOGY IN PICTURES</b>	
<b>FDG-PET/CT: metabolicky aktivní solitární ložisko podkožně gluteálně u pacientky s karcinomem prsu – granulom či metastáza?</b> FDG-PET/CT: metabolically active solitary lesion in the gluteal region subcutaneously in a patient with breast cancer – granuloma or metastasis? Řehák Z., Palácová M., Sobolíčková S., Fabian P.	<b>122</b>
<b>DOPISY REDAKCI   LETTER TO EDITOR</b>	
<b>Cancer patients admitted to intensive care unit</b> Uchiyama M., Maezawa Y., Satoh H., Hasegawa R.	<b>126</b>
<b>AKTUALITY Z KONGRESU   CONGRESS REPORTS</b>	
<b>Nádory GIT – chemoterapie a precizní léčba se synergicky doplňují</b>	<b>127</b>
<b>Snižování škod rizikového chování v onkologické prevenci</b>	<b>134</b>
<b>AKTUALITY Z NÚVR   NUVR REPORTS</b>	
	<b>140</b>

# Cílená léčba pro vhodné pacienty s FGFR2 pozitivním<sup>#</sup> cholangiokarcinomem<sup>1</sup>

Odpovědi ukazují, co je možné\*

**Pemazyre**<sup>®</sup>  
pemigatinib tablety

ÚHRADA od 1. 7. 2025<sup>3</sup>

Nejlepší procentuální změna objemu výtchozí velikosti cílové léze<sup>2</sup>



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

<sup>#</sup> Cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2)

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

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

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

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



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

## Zkrácená informace o léčivém přípravku PEMAZYRE (pemigatinibum)

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

**Název přípravku:** Pemazyre 4,5 mg tablety, Pemazyre 9 mg tablety, Pemazyre 13,5 mg tablety. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Pemazyre 4,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 4,5 mg. Pemazyre 9 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 9 mg. Pemazyre 13,5 mg tablety: jedna tableta obsahuje pemigatinibum 13,5 mg. Úplný seznam pomocných látek viz SmPC. **Indikace:** monoterapie přípravkem Pemazyre je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením receptoru 2 pro fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u kterých došlo k progresi po alespoň jedné předchozí linii systémové terapie. **Dávkování a způsob podání:** léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s karcinomem žlučových cest. Stav pozitivity fúze FGFR2 musí být znám před zahájením léčby přípravkem Pemazyre. Hodnocení pozitivity fúze FGFR2 ve vzorku nádoru má být provedeno pomocí vhodného diagnostického testu. Doporučená dávka je 13,5 mg pemigatinibu jednou denně po dobu 14 dnů a poté 7 dnů bez léčby. Pokud dojde k opoždění dávky pemigatinibu o 4 nebo více hodin nebo pokud dojde po užití dávky ke zvracení, nesmí být podána další dávka a podávání má být obnoveno s další plánovanou dávkou. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud se u pacienta neprokáže progres onemocnění nebo nepřijatelná toxicita. Další podrobnosti a pokyny pro úpravu dávky viz SmPC. Starší pacienti: Dávka pemigatinibu je stejná u starších pacientů jako u mladších dospělých pacientů. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s lehkou, středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním onemocněním ledvin (end stage renal disease, ESRD) na hemodialýze není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se dávka u pacientů užívajících 13,5 mg pemigatinibu jednou denně sníží na 9 mg jednou denně a dávka u pacientů užívajících 9 mg pemigatinibu jednou denně se sníží na 4,5 mg jednou denně. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost přípravku Pemazyre u pacientů do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Přípravek Pemazyre je určen k perorálnímu podání.** Tablety se užívají každý den přibližně ve stejnou dobu. Pacienti nemají tablety drtit, žvýkat, dělit nebo rozpouštět. Pemigatinib lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné užívání s třezalkou tečkovanou. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podrobnější údaje o potenciální toxicitě a lékových interakcích, stejně jako informace o monitorování a léčbě, včetně doporučených úprav dávkování jsou uvedeny v SmPC. **Hyperfosfatemie:** hyperfosfatemie je farmakodynamický účinek, který se očekává při podávání pemigatinibu. Doporučení pro léčbu hyperfosfatemie zahrnují omezení fosfátů ve stravě, podávání léčby snižující hladinu fosfátů a v případě potřeby úpravu dávky. Další podrobnosti viz SmPC. **Hypofosfatemie:** v případě výskytu hypofosfatemie je třeba zvážit přerušení léčby snižující hladinu fosfátů a diety. Další podrobnosti viz SmPC. **Serózní odchlípení sítnice:** pemigatinib může způsobit serózní odchlípení sítnice, které se může projevit příznaky jako rozmazané vidění, sklivcové zákalky nebo fotopsie. Oftalmologické vyšetření, včetně optické koherentní tomografie (optical coherent tomography, OCT) se má provést před zahájením léčby a dále v průběhu léčby. Podrobnosti o požadavcích na OCT a pokyny pro úpravu dávky v případě serózního odchlípení sítnice jsou uvedeny v SmPC. **Suché oči:** pemigatinib může způsobovat suché oči. Pacienti mají používat oční demulcenty, aby předcházeli nebo případně léčili suché oči. **Zvýšená hladina kreatininu v krvi:** pemigatinib může zvyšovat sérový kreatinin snížením renální tubulární sekrece kreatininu. Pokud je pozorováno přetrvávající zvýšení sérového kreatininu, je třeba zvážit alternativní markery funkce ledvin. **Metastázy v CNS:** vzhledem k tomu, že v této studii nebyly povoleny neléčené nebo progredující metastázy v mozku/CNS, účinnost u této populace nebyla hodnocena a nelze učinit žádná doporučení týkající se dávkování, nicméně se očekává, že penetrace pemigatinibu hematoencefalickou bariérou bude nízká. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** **inhibitory protonové pumpy:** je třeba se vyhnout současnému podávání pemigatinibu s inhibitory protonové pumpy. **Silné inhibitory CYP3A4:** současně podávání pemigatinibu se silnými inhibitory CYP3A4 vyžaduje úpravu dávky. Pacienty je třeba upozornit, aby se během užívání pemigatinibu vyhnuli konzumaci grapefruitů nebo pití grapefruitové šťávy. **Induktory CYP3A4:** současně podávání pemigatinibu se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje. **Účinek pemigatinibu na substráty CYP2B6:** při podávání pemigatinibu se substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem se doporučuje pečlivě klinicky sledování. **Účinek pemigatinibu na substráty P-gp:** podání pemigatinibu má být odděleno dobou nejméně 6 hodin před nebo po podání substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem. Další podrobnosti o možných interakcích s dalšími léčivými přípravky viz SmPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** přípravek Pemazyre nemá být během těhotenství podáván, pokud klinický stav žen nevyžaduje léčbu pemigatinibem. U žen ve fertilním věku a u mužů s partnerkami ve fertilním věku je během léčby pemigatinibem a po dobu 1 týdne po ukončení léčby nutné používat účinnou metodu antikoncepce. Kojení má být během léčby přípravkem Pemazyre a po dobu 1 týdne po poslední dávce přerušeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** s pemigatinibem jsou spojeny nežádoucí účinky, jako je únava a poruchy zraku, proto může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** kompletní výčet a informace o nežádoucích účincích jsou uvedeny v SmPC. **Velmi časté:** hyponatremie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, dysgeuzie, suché oči, nauzea, stomatitida, průjem, zácpa, sucho v ústech, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, toxické poškození nehtů, alopecie, suchá kůže, artralgie, únava, zvýšená hladina kreatininu v krvi. **Časté:** serózní odchlípení sítnice, keratitida, rozmazané vidění, trichiaza, abnormální růst vlasů. **Méně časté:** kožní kalcifikace. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Doba použitelnosti: 4 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko. **Registrační čísla:** EU/1/21/1535/001-006. **Datum první registrace:** 26. března 2021. **Datum posledního prodloužení registrace:** 12. února 2026. **Datum revize:** 02/2026. ÚČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

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

Verze 5

*Jmenují se Tomáš*

# I'M CD

IDIOPATHIC  
MULTICENTRIC

CASTLEMAN  
DISEASE



- Život s chronickými a progresivními příznaky
- V riziku orgánového selhání a smrti
- Rád bych získal zpátky svůj život

## Identifikace

Pacienti s iMCD mají široké spektrum chronických a progresivních příznaků způsobených nadprodukcí IL-6.

## Léčba

SYLVANT® (siltuximab) je jedinou doporučenou léčbou první linie v EU a USA pro dospělé pacienty s iMCD.<sup>1</sup>

## Kontrola

SYLVANT® nabízí možnost krátkodobé i dlouhodobé kontroly nemoci.

Jedná se o hypotetického pacienta.

*Cesta vpřed*

### Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Sylvant®.

Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku Sylvant® (k dispozici po naskenování QR kódu).

CZ-SIL-2400001



 **RECORDATI  
RARE DISEASES**  
*Focused on the Few*

[www.recordatirarediseases.com](http://www.recordatirarediseases.com)



## Zkrácená informace o přípravku SYLVANT ▼

Název přípravku: SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Účinná látka:** siltuximab **Složení:** SYLVANT 100 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 100 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. SYLVANT 400 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 400 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. Siltuximab je chimérická (lidská/myší) monoklonální protilátka obsahující imunoglobulin G1k. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby, kteří jsou negativní na virus lidské imunodeficiency a na lidský herpesvirus-8. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 3 týdny až do selhání léčby. Během prvních 12 měsíců je třeba před každou dávkou přípravku a následně každý třetí dávkovací cyklus provést hematologické laboratorní testy. Před podáním infuze má předepisující lékař zvážit odložení léčby, pokud nejsou splněna léčebná kritéria (absolutní počet neutrofilů, počet krevních destiček, hemoglobin). Snižování dávky se nedoporučuje. Léčbu přípravkem je třeba přerušit, pokud má pacient závažnou infekci nebo závažnou nehematologickou toxicitu, a lze ji obnovit ve stejné dávce po odeznění infekce nebo nehematologické toxicity. Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce související s infuzí, anafylaxe, závažná alergická reakce nebo syndrom z uvolnění cytokinů související s infuzí, je třeba léčbu přípravkem ukončit. Pokud dojde k opožděné aplikaci o více než 2 dávky v důsledku toxicity související s léčbou v průběhu prvních 48 týdnů, má být zváženo vysazení léčivého přípravku. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění pro použití:** Souběžně se vyskytující aktivní závažné infekce: Před podáním přípravku je třeba vyléčit všechny infekce, včetně lokalizovaných infekcí. Přípravek může maskovat známky a příznaky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze. Předepisující lékaři proto mají pečlivě sledovat pacienty, kterým byla podána léčba, aby mohli odhalit případné závažné infekce. Očkování: Živé oslabené vakcíny nemají být podávány souběžně nebo v průběhu 4 týdnů před zahájením léčby přípravkem SYLVANT. Lipidové parametry: U pacientů léčených přípravkem SYLVANT bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů a cholesterolu. Pacienti mají být léčeni v souladu s aktuálními klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. Reakce související s infuzí a hypersenzitivita: Mírné až středně závažné infuzní reakce během intravenózní infuze přípravku lze zmírnit zpomalením nebo zastavením infuze. Po odeznění reakce lze zvážit opětovné zahájení infuze při nižší rychlosti a terapeutické podání antihistaminik, paracetamolu a kortikosteroidů. U pacientů, kteří netolerují infuzi ani po těchto intervencích, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Léčbu přípravkem je dále třeba ukončit u pacientů, u nichž se v průběhu infuze nebo po jejím absolvování vyskytne závažná hypersenzitivní reakce související s infuzí. Malignity: Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Ze současných údajů nevyplývá zvýšené riziko malignit. Gastrointestinální perforace: Používejte s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace. Zajistěte okamžité vyšetření pacientů s příznaky, které mohou být spojeny s gastrointestinální perforací nebo ji naznačovat.

Jaterní poškození: Pacienti léčení přípravkem SYLVANT se známou poruchou funkce jater a pacienti se zvýšenými hladinami aminotransferáz nebo bilirubinu mají být sledováni. **Lékové a jiné interakce:** V neklinických studiích bylo zjištěno, že interleukin 6 (IL-6) snižuje aktivitu cytochromu P450 (CYP450). Navázání siltuximabu na bioaktivní IL-6 může vést ke zvýšení metabolismu substrátů CYP450. Podávání siltuximabu se substráty CYP450, které mají úzký terapeutický index, může změnit terapeutické účinky a toxicitu těchto léčivých přípravků. Při zahájení nebo ukončení léčby siltuximabem u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které patří mezi substráty CYP450 a mají úzký terapeutický index, se doporučuje monitorování účinku nebo koncentrace léčivého přípravku. Účinek siltuximabu na enzymatickou aktivitu CYP450 může přetrvávat několik týdnů po ukončení léčby. Předepisující lékaři by rovněž měli dbát zvýšené opatrnosti, pokud je siltuximab podáván souběžně se substráty CYP3A4, u nichž by byl pokles účinnosti nežádoucí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Siltuximab se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. U dětí narozených ženám užívajícím siltuximab může být zvýšené riziko infekce a je doporučena zvýšená opatrnost při podávání živých vakcín těmto dětem. Není známo, zda se siltuximab vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, infekce močových cest, neutropenie, trombocytopenie, hypertriacylglycerolemie, hyperurikemie, orofaryngeální bolest, závrať, bolest hlavy, hypertenze, nauzea, bolest břicha, zvracení, zácpa, průjem, gastroesofageální refluxní nemoc, vředy v ústech, vyrážka, svědění, ekzém, artralgie, bolest v končetině, porucha funkce ledvin, lokalizovaný edém, zvýšení tělesné hmotnosti. Časté (≥ 1/100 až < 1/10): anafylaktická reakce, hypercholesterolemie. **Inkompatibility:** Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky. **Doba použitelnosti:** 4 roky. Po rekonstituci a naředění byla před použitím chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Obsah balení:** SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 8 ml injekční lahvička ze skla obsahující 100 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 30 ml injekční lahvička ze skla obsahující 400 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Recordati Netherlands B.V., Beechavenue 54, 1119PW Schiphol-Rijk, Nizozemsko. Registrační čísla: EU/1/14/928/001, EU/1/14/928/002. **Datum první registrace:** 22. května 2014. **Datum posledního prodloužení registrace:** 2. dubna 2019. **Datum revize textu:** 01/2024. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

CZ-SIL-2400002

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

Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku Sylvant® (k dispozici po naskenování QR kódu).



**RECORDATI**  
**RARE DISEASES**  
*Focused on the Few*

[www.recordatirarediseases.com](http://www.recordatirarediseases.com)

# Léčba Castlemanovy choroby z pohledu roku 2026

## Treatment of Castleman disease from the perspective of the year 2026

Adam Z.<sup>1</sup>, Řehák Z.<sup>2</sup>, Boichuk I.<sup>1</sup>, Horváth T.<sup>3</sup>, Adamová Z.<sup>4,5</sup>, Štork M.<sup>1</sup>, Pour L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>3</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek-Místek

<sup>5</sup> Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice

### Souhrn

**Východiska:** Do klinické praxe se neustále dostávají nové a nové léky, a proto se kontinuálně vyvíjejí názory na léčbu Castlemanovy choroby. Text přináší informace o léčbě uvedené choroby z úhlu pohledu roku 2026. **Cíl:** Léčbou volby pro unicentrickou Castlemanovu chorobu je operační odstranění ložiska. Pokud to jeho velikost nedovoluje, je možné použít předoperační medikamentózní léčbu. Méně zkušeností je s radioterapií v této indikaci. U multicentrické Castlemanovy choroby (multicentric Castleman disease – MCD) je třeba vyloučit možné, ale vzácně detekovatelné etiologické příčiny, infekci humánním herpetickým virem-8 (HHV-8) a asociaci s POEMS syndromem. U HHV-8 pozitivních forem se používají kombinace rituximabu s cytostatiky (lipozomální doxorubicin, etoposid) či s polychemoterapií. V případě asociace MCD s POEMS syndromem je cílem léčby potlačení monoklonální gamapatie, která je považována za příčinu jak MCD, tak i POEMS syndromu. Pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu (iMCD) je léčbou volby siltuximab. Ten dosahuje u neselektovaných nemocných léčebné odpovědi v < 50 % případů. Pokud je léčba siltuximabem podána pouze pacientům s výrazně zvýšenými markery zánětu, je počet léčebných odpovědí vyšší. Pro pacienty nereagující dostatečně na siltuximab je nutno hledat léčbu 2. či 3. linie. Účinnost některých léků byla u iMCD prokázána nejen formou popisů případů, ale i klinickými studiemi (rituximab v kombinaci s cytostatiky, cyklofosfamid v kombinaci s thalidomidem anebo s bortezomibem a monoterapie sirolimem). U několika dalších léků byla účinnost prokázána formou popisů případů či malých sérií pacientů (anakinra, ruxolitinib, lenalidomid). Vzhledem k nízké incidenci nemoci (3–5 / 1 mil. obyvatel) jsou pro rozhodování o léčbě validní i jednotlivé popsání případy. V textu uvádíme přehled všech zkušeností s léčbou této nemoci. **Závěr:** Léčbou první linie pro iMCD je siltuximab. Choroba má však více etiopatogenezi, proto siltuximab u neselektované populace dosáhl vymizení symptomů nemoci jen v polovině případů. Pro léčbu 2. či 3. linie je nutno použít některý z léků s prokázanou účinností u iMCD.

### Klíčová slova

Castlemanova choroba – siltuximab – rituximab – anakinra – ruxolitinib – sirolimus – rapamycin – daratumab – bortezomib

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: 18. 11. 2025

Přijato/Accepted: 25. 1. 2026

doi: 10.48095/ccko202686

## Summary

**Background:** New drugs are continuously entering clinical practice, and therefore opinions on the treatment of Castleman disease are constantly being updated. The text provides information on the treatment of this disease from the perspective of the year 2026. **Objective:** The treatment of choice for unicentric Castleman disease is surgical removal of the lesion. If its size does not allow for surgery, preoperative pharmacological treatment may be used. There is less experience with radiotherapy in this indication. For multicentric Castleman disease (MCD), it is necessary to rule out possible but rarely detectable etiological causes, infection with human herpesvirus-8 (HHV-8), and association with POEMS syndrome. In HHV-8 positive cases, combinations of rituximab with cytostatics (liposomal doxorubicin, etoposide, or polychemotherapy) are used. In cases of MCD associated with POEMS syndrome, the aim of treatment is to suppress monoclonal gammopathy, which is considered the cause of both MCD and POEMS syndrome. Siltuximab is the treatment of choice for idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD). It achieves a therapeutic response in less than 50% of unselected patients. If siltuximab treatment is administered only to patients with markedly elevated inflammatory markers, the number of therapeutic responses is higher. For patients who do not respond adequately to siltuximab, it is necessary to seek second- or third-line treatments. The efficacy of certain drugs in iMCD has been demonstrated not only through case reports but also in clinical studies (rituximab in combination with cytostatics, cyclophosphamide in combination with thalidomide or bortezomib, and sirolimus monotherapy). The efficacy of several other drugs has been shown through case reports or small patient series (anakinra, ruxolitinib, lenalidomide). Given the low incidence of the disease (3–5 per 1 million inhabitants), individual documented cases also provide valid guidance for treatment decisions. This text provides an overview of all experience with the treatment of this disease. **Conclusion:** The first-line treatment for iMCD is siltuximab. However, the disease has multiple etiopathogeneses, which is why siltuximab achieved disease symptom resolution in only half of the cases in an unselected population. For second- or third-line treatment, it is necessary to use one of the drugs with proven efficacy in iMCD.

## Key words

Castleman disease – siltuximab – rituximab – anakinra – ruxolitinib – sirolimus – rapamycin – daratumab – bortezomib

## Úvod

V připravovaném článku, který vyjde v čísle 3 časopisu *Klinická onkologie* s názvem „Chronicky zvýšená teplota či horečka s nevelkou lymfadenopatií může být Castlemanova choroba, pokud se neprokáže maligní, autoimunitní anebo infekční příčina lymfadenopatie“, budou popsány klinické příznaky, laboratorní nálezy, diagnostická kritéria a průběhy jednotlivých forem Castlemanovy choroby, jak unicentrické (unicentric Castleman disease – UCD), tak multicentrické formy (multicentric Castleman disease – MCD). Léčbě této choroby věnujeme samostatný text.

Úvodem připomeňme terminologii. U většiny případů MCD zůstává etiopatogeneze choroby neobjasněna a pro tyto případy je používán termín idiopatická multicentrická Castlemanova choroba – iMCD. Zatím se podařilo odhalit pouze dvě možné příčiny choroby, které jsou ale detekovatelné pouze u velmi malé části pacientů s MCD. Je to infekce humánním herpetickým virem (HHV-8), který se replikuje v lymfatické tkáni, indukuje zvýšenou tvorbu interleukinu-8 a symptomy nemoci. Tyto formy jsou označovány jako HHV-8+MCD. Druhou, stejně vzácnou příčinou je monoklonální gamopatie s POEMS syndromem se znaky MCD. V těchto případech je etiopatogeneze nalézána v produk-

tech klonálních plazmocytů, které indukují rozvoj POEMS syndromu se znaky MCD. Tyto výjimečné případy jsou označovány jako POEMS-MCD.

V předchozím textu jsme poukázali na značné odlišnosti v klinickém průběhu jednotlivých forem iMCD. Nejagresivnější formy tvoří skupinu iMCD-TAFRO. TAFRO je akronym vytvořený z charakteristických symptomů: trombocytopenie, anasarca, (fever) horečka / retikulinová fibróza, renální dysfunkce, organomegalie.

Nejméně agresivní je nedávno definovaná forma iMCD – idiopatická plazmocytická lymfadenopatie (idiopathic multicentric Castleman disease-idiopathic plasmocytic lymphadenopathy – iMCD-IPL).

A mezi těmito dvěma zcela odlišnými formami iMCD se prostírá idiopatická Castlemanova choroba – blíže nespecifikovaná (iMCD-not otherwise specified – iMCD-NOS), do níž spadá většina nemocných.

Obrovský rozdíl mezi nejagresivnějšími a nejméně agresivními průběhy MCD, na něž jsme upozornili v předchozím textu, mají jen jedno vysvětlení – jednoduchou etiopatogenezi vzniku iMCD. A proto není univerzálního léku, který by pomohl všem pacientům s MCD, a pro každého pacienta je nutno najít optimální léčebný postup individuálně. Máme ale informace o lécích, které u pa-

cientů s MCD pomohly po neúspěchu předchozí léčebné linie.

Účinnost některých léků je doložena klinickými studiemi, jiných pouze četnějšími popisy případů či malých sérií pacientů. Incidence iMCD je velmi malá, 3–5 případů / 1 mil obyvatel, což znesnadňuje organizaci klinických studií. A proto jsou popisy případů potvrzujících účinnost jednotlivých léčiv relevantním argumentem pro jejich použití v rámci 2. či následující linie léčby. Snaha o předložení podrobných informací nezbytných pro rozhodování o léčbě konkrétního pacienta je důvodem vysokého počtu odkazů na literaturu v tomto textu.

Mezinárodní léčebné doporučení pro iMCD uvádí siltuximab jako lék 1. linie, a to z těchto důvodů:

- je to jediný lék s registrací a úhradou pro léčbu Castlemanovy choroby;
- je to velmi dobře tolerovaný lék, a to jak podle publikovaných zpráv, tak dle našich zkušeností.

Pokud má pacient to štěstí, že siltuximab jeho chorobu potlačí, je to pro něj velké plus oproti ostatním, u nichž je třeba hledat alternativu léčby. Použití dalších nových léků účinných u iMCD je možné jen se schválením plátce zdravotní péče. V následujícím textu předkládáme přehled zkušeností jak se siltuximabem, tak i s dalšími léky. V textu

uvedená fakta by mohla pomoci v domluvě s plátcem zdravotní péče v případech pacientů, jejichž choroba není po-  
tlačena siltuximabem.

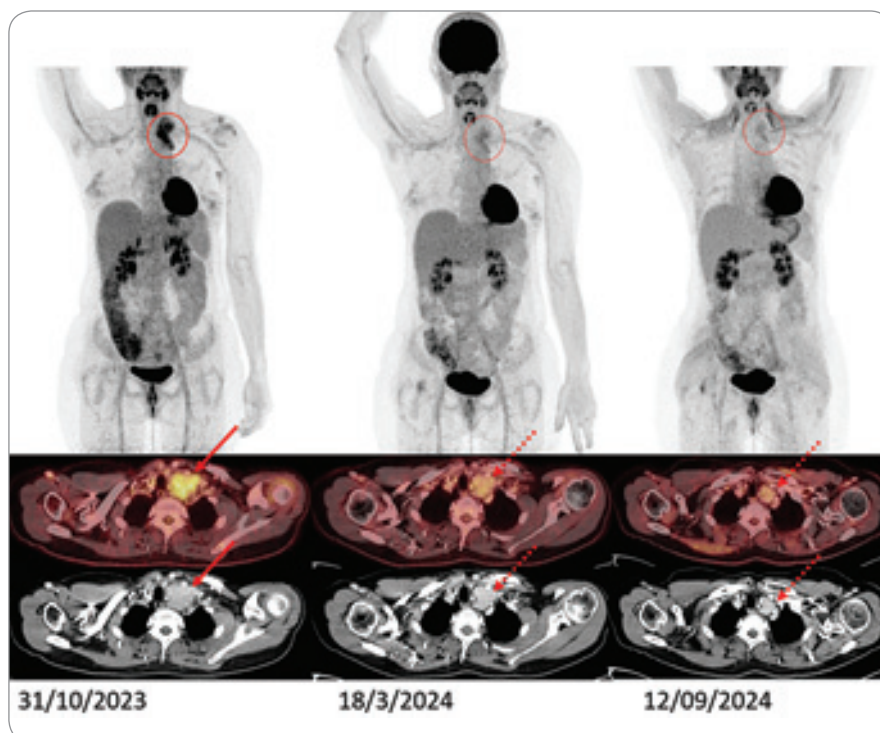
### Léčba unicentrické Castlemanovy choroby

Léčba unicentrické Castlemanovy choroby (UCD) je doménou operačních oborů. Postupně se zvětšující ložisko UCD tlačí na své okolí a to způsobuje bolesti či jiné příznaky, pro něž jsou indikována zobrazovací vyšetření. Nález patologické expanze, obvykle v hrudníku, v břišní dutině anebo v pánvi, pak staví lékaře před otázku, zda je možné tuto expanzi kompletně operačně odstranit. Pokud je ložisko odstranitelné, tak chirurg přistoupí k radikální operaci.

Pokud expanzivní patologické ložisko není odstranitelné, tak je nutné zvolit jednu z cest ke stanovení histologické povahy ložiska. Obvykle se volí mezi operační biopsií a CT navigovanou punkční biopsií. Ložiska UCD jsou tvořena nejčastěji hyalinně vaskulárním histomorfologickým typem, výjimečně typem plazmocelulárním či smíšeným. U neoperabilních případů UCD s lokální expanzí a s útlakem okolních struktur je možné podat medikamentózní léčbu, vedoucí ke zmenšení ložiska na operabilní velikost. Tento postup ilustruje obr. 1. Některé publikace přínos této předoperační léčby popírají, ale námi popsáný případ s PET/CT s aplikací fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT) dokumentovaným zmenšením ložiska na operabilní rozměry zase potvrzuje možnost zmenšení ložiska vhodnou léčbou. Pacientka měla již před zjištěním UCD stanovenou diagnózu roztroušené sklerózy a potíže způsobené touto neurologickou chorobou regredovaly při léčbě rituximabem a bendamustinem.

Alternativou medikamentózní předoperační léčby je radioterapie nebo embolizační léčba.

Ve vzácných případech, kdy neoperabilní ložisko neobtěžuje nositele útlakem okolní tkáň, ale zato způsobuje systémovou zánětlivou reakci, je lékem volby siltuximab, jehož podávání by tuto zánětlivou reakci mělo odstranit [1–3]. U 3–5 % pacientů s UCD se objeví komplikace typu paraneoplastického pem-



Obr. 1. Případ unicentrické Castlemanovy nemoci [2]. Zmenšení velikosti ložiska po léčbě rituximabem, bendamustinem a dexametazonem umožnilo kurativní operaci.

figu a někdy i bronchiolitis obliterans. U případů s paraneoplastickým pemfigem je doporučována před operačním řešením intenzivní léčba, která se může skládat z rituximabu v kombinaci se steroidy a dalšími léky. Tato cílená léčba může být doplněna podáváním nitrožilních imunoglobulinů v imunomodulačních dávkách.

U asymptomatického ložiska UCD je na zvážení jen sledování. Je zde však riziko pozdější transformace do sarkomu z folikulárních dendritických buněk, pro něž je lépe operaci neodkládat.

### Léčba multicentrické Castlemanovy choroby s průkazem infekce virem HHV-8

Multicentrická Castlemanova choroba s prokázanou infekcí HHV-8, zvaným též virus Kaposiho sarkomu, je v našich podmínkách výjimečná a s její léčbou nemáme vlastní zkušenosti. Označujeme ji zkratkou HHV-8+MCD. V databázi domácích literatury Medvik.cz není popsána.

Zahraniční literatura popisuje u HHV-8+MCD, zvláště pak pro podskupinu s pozitivitou HHV-8 a pozitivitou HIV, vysoké riziko transformace do agresivního

lymfomu. Přítomnost infekce HHV-8 při absenci infekce HIV je nejčastěji u osob na kombinované imunosupresivní léčbě po orgánové transplantaci. Vyšší výskyt HHV-8 infekcí se popisuje v subsaharských oblastech. Předpokládá se přenos sexuálním kontaktem a vyšší výskyt se popisuje u homosexuálních mužů.

Histologické vyšetření lymfadenopatie u HHV-8+MCD má často plazmablastický charakter, což může imponovat jako lymfom. Průběh nemoci u tohoto spektra pacientů může být velmi agresivní a může imitovat hemofagocytující lymfohistiocytózu.

Mezinárodní doporučení pro tento typ nemoci nebylo publikováno, a tak nutno vycházet z popisů menších sérií pacientů. Léčba má vždy za úkol destrukci lymfocytů, v nichž se replikuje virus HHV-8. K tomu se používá rituximab v kombinaci s chemoterapií obvyklou u lymfomů. Pouze u oligosymptomatických případů HHV-8+MCD byl použit rituximab v monoterapii. U pacientů se závažnějšími příznaky byl použit rituximab v kombinaci s cytostatiky. Jednotlivé klinické studie popisují použití kombinace rituximabu s etoposidem, který

Tab. 1. Účinnost siltuximabu v klinických studiích.

Rok publikace a země, kde studie proběhla	Celkem léčeno a hodnoceno	Léčebná odpověď
Van Rhee et al., 2010, USA [20]	studie fáze I, siltuximabem v monoterapii léčeno 23 pacientů	18 z 23 pacientů (78 %) se klinicky při léčbě zlepšilo a u 2 (52 %) se zmenšila ložiska
Van Rhee et al., 2014, 2021, USA [21–25]	randomizovaná studie placebo vs. siltuximab v monoterapii, 53 pacientů léčeno siltuximabem	u 18 pacientů (34 %) dlouhodobý ústup symptomů a zmenšení ložisek; CR 1 pacient, PR 17 pacientů, počet léčebných odpovědí 34 %
Tonialini et al., 2018, Itálie [28]	observační studie, 9 pacientů léčeno siltuximabem v monoterapii	PR + CR 33 %
Ostrowska et al., 2021, Polsko [30]	observační studie pacientů léčených siltuximabem v monoterapii (11/11)	PR + CR 45 %
Jitaru et al., 2024, Rumunsko, Řecko [31]	prospektivní studie siltuximabu v monoterapii; zařazeno 48 pacientů, hodnoceno 38, průměrný počet přechozích linií léčby 1,5, medián cyklů siltuximabu jen 9!	PR + CR 71,1 %, CR 55,3 %, PR 15,8 %, 3leté přežití 74 %, medián přežití 123 měsíců
Li et al., 2025, Čína [32]	retrospektivní studie, 43 pacientů, část léčena siltuximabem v monoterapii a část siltuximabem v kombinaci	hodnocení celého souboru 43 pacientů, PR + CR 91%, CR 54 %, PR 37 %
	18 z 43 pacientů mělo závažnou formu iMCD a dostalo siltuximab v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexametazonem	léčebná odpověď ve 3. týdnu 50 % a ve 12. týdnu 100 %

CR – kompletní remise, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, PR – parciální remise

se také používá pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy. Dále je používána kombinace rituximabu s cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem (R-CHOP), s následnou udržovací léčbou rituximabem. Pokud je přítomna navíc i infekce HIV, tak se musí léčit i tato infekce antivirotyky proti infekci HIV [4–7]. Proti infekci HHV-8 zatím nemáme účinné antivirotikum.

V menší studii 17 pacientů s MCD se současným průkazem viru HHV-8 i viru HIV použili pro léčbu kombinaci rituximabu a lipozomálního doxorubicinu 20 mg/m<sup>2</sup> společně s antivirovou terapií. Léčebnou odpověď popisují u 88 % nemocných [8].

Prognóza těchto pacientů je podstatně méně příznivá než u HHV-8 negativních nemocných.

Ze 73 pacientů HIV+HHV-8+ a 26 pacientů HIV–HV-8+ progredovalo 12 pacientů HIV– a 24 HIV+ pacientů při mediánu sledování 51 měsíců. Pětileté přežití bez progresu (progression free survival – PFS) z tohoto souboru dosáhlo pouze 54 % léčených [9].

### Léčba POEMS-MCD

Informaci o léčbě této formy jsou dostupné jen z popisu případů a vyplývá z nich, že léčebné úspěchy jsou často jen marginální. Léčba se v těchto případech orientuje na potlačení monoklonální gamapatie všemi dostupnými prostředky, včetně vysokodávkované chemoterapie s podporou autologních kmenových buněk. V databázi PubMed jsou i popisy POEMS-MCD s negativní imunofixací s normálním cytologickým nálezem v kostní dřeni. Flowcytometrická analýza kostní dřene v těchto popisech případů chybí. Případ POEMS-MCD, kdy nebyl přítomný monoklonální imunoglobulin, léčili podobně jako pacienty s prokázaným monoklonálním imunoglobulinem [10–13].

V případech POEMS-MCD se doporučuje analýza B-buněčné klonality a imunofenotypizace v odebraném vzorku, imunofixační elektroforéza k detekci monoklonálního imunoglobulinu a flow-cytometrické vyšetření klonality plazmocytů v kostní dřeni. Tato pečlivá analýza prokázala klonální populaci v 83 % případů POEMS-MCD [14].

### Léčba HHV-8 a HIV negativních forem idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby

Nadprodukce interleukinu-6 je sice častou, ale ne univerzální příčinou iMCD [15]. Odlišnou etiopatogenezi jednotlivých případů iMCD se vysvětlují rozdíly v účinnosti léků u jednotlivých nemocných. Cílená blokáda interleukinu-6 dosahuje požadované léčebné odpovědi sotva v 50 % případů [16]. Pro léčbu iMCD je sice mezinárodními doporučeními definován lék první volby, kterým je siltuximab, ale citované mezinárodní doporučení popisuje také další účinné léčebné postupy pro nemocné refrakterní na siltuximab [17]. Analogicky s jinými léky, které byly dříve podávány v monoterapii a nyní je podáváme v kombinaci, se domníváme, že podobný vývoj bude mít i léčba siltuximabem. V následujících letech by mohl výzkum Castlemanovy choroby urychlit mezinárodní registr ACCELERATE [18]. Jednu z nejnovějších analýz léčby z tohoto registru uvedeme i v tomto textu.

**Tab. 2. Analýza ACCELERATE Natural History Registry obsahující data pacientů s idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu. Z 328 pacientů bylo hodnotitelných pouze 102 z nich. V tabulce jsou uvedeny výsledky léčby použitých režimů [33].**

Hodnocené léčebné režimy*	Dosažena léčebná odpověď, n (%)	Nedosažena léčebná odpověď, n (%)	Počet pacientů léčených hodnoceným režimem
anti-IL6 protilátky	29 (50,0 %)	29 (50,0 %)	58
siltuximab	22 (52,4 %)	20 (47,6 %)	42
rituximab	7 (26,9 %)	19 (73,1 %)	26
chemoterapie	13 (52,0 %)	12 (48,0 %)	25
IMiDs	4 (19,0 %)	17 (81,0 %)	21
anti-IL6 + rituximab	5 (41,7 %)	7 (58,3 %)	12
anti-IL6 + IMiDs	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	10
rituximab + IMiDs	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)	8
kortikosteroidy v monoterapii	1 (2,8 %)	35 (97,2 %)	36

\* Součástí všech léčebných režimů mohly být i kortikoidy.

IL6 – interleukin-6, IMiDs – imunomodulační léky

### Siltuximab, inhibitor interleukinu-6

Pro léčbu první volby je v roce 2026 doporučována blokáda interleukinu-6. V této indikaci je registrován siltuximab. Alternativou je tocilizumab [17]. Podmínkou pro jeho podání je diagnóza idiopatické formy Castlemanovy choroby, tedy nepřítomnost infekce HHV-8 a infekce HIV. Siltuximab je chimerická IgG1 protilátka, která tvoří stabilní komplexy s bioaktivními formami interleukinu-6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Siltuximab se podává v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1× za 3 týdny až do případného selhání léčby (anebo nepřijatelné toxicity). Po dosažení léčebného efektu je možné intervaly prodlužovat na 6 týdnů, jak bylo prokázáno klinickou studií. Lék dlouze setrvává v oběhu, terminální poločas byl 20,6 dne. U pacientů se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu  $\geq 15$  ml/min) není třeba upravovat dávku. Lék nebyl testován u osob se závažnou renální insuficiencí a nebyl testován u závažné dysfunkce jater. Americký úřad FDA tento lék začlenil do skupiny C, což jsou léky, které (pokud možno) by se neměly podávat těhotným nebo kojícím.

Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu, včetně po-

tlacení horečky a reaktantů akutní fáze. Může způsobit zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby pacienti vždy před podáním siltuximabu měli počet neutrofilů vyšší než  $1,0 \times 10^9/l$  a počet trombocytů vyšší než  $50 \times 10^9/l$ . Při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy dočasně přerušit [19]. Výsledky klinických studií, v nichž byl použit siltuximab, jsou uvedeny v tab. 1.

Výsledky klinické studie fáze I byly zveřejněny v roce 2010 [20] a na ni navázala registrační studie, u níž proběhlo několik hodnocení. Registrační studie popsala 34 % léčebných odpovědí. Poslední analýza této studie z roku 2022 potvrdila, že pacienti, kteří se dostali do remise, v ní pak při pravidelném podávání siltuximabu dlouhodobě setrvávají. Dlouhodobá léčba je smysluplná u pacientů, kteří na něj reagují [21–25].

Efektivitu a toleranci dlouhodobé léčby dokumentuje popis pacientky, která siltuximab dostávala po dobu 15 let, stále jej dobře tolerovala a setrvávala v remisi [26].

Zda bude možné léčbu bezpečně po letech přerušit, zatím nevíme. V jednom případě přerušení léčby po 10 letech byl popsán rychlý relaps choroby [27].

V Evropě proběhlo zprvu jen několik drobných studií. Autoři z Itálie zveřejnili studii o devíti pacientech s podobným

počtem odpovědí, jako měla registrační studie [28]. Další práce z Itálie již popisuje léčbu deseti pacientů [29]. V Polsku vznikla taktéž malá klinická studie [30]. Největší klinická studie v Evropě proběhla na území Řecka a Rumunska. Do této rumunsko-řecké studie byli zařazeni již léčení pacienti, průměrný počet přechozích léčebných linií byl 1,5. Překvapivý je téměř dvojnásobný počet léčebných odpovědí oproti registrační studii. Medián podaných cyklů siltuximabu přitom činil jen devět aplikací [31].

V roce 2025 byla také zveřejněna první analýza léčby čínských pacientů siltuximabem. Autoři nelpěli dogmaticky na monoterapii siltuximabem a u pacientů s agresivnějším průběhem podali siltuximab v kombinaci s bortezomibem a cyklofosfamidem. Je možné, že podobně jako při léčbě jiných chorob kombinace léků dosáhne více léčebných odpovědí než monoterapie. Klinická studie, která proběhla v Číně, měla jako první léčebný protokol obsahující kombinaci siltuximabu a dalšího léku [32]. Je možné, že touto cestou se podaří rychleji potlačit chorobu a pak jen postačí pokračovat siltuximabem jako udržovací léčbou.

V roce 2025 byla také zveřejněna první analýza z registru ACCELERATE. Pro analýzu vybrali 328 pacientů s iMCD, z nich bylo pouze 102 hodnotitelných. Neobvyklé je, že u více než poloviny (59,8 %)

**Tab. 3. Laboratorní hodnoty u pacientů, kteří reagovali, vs. kteří nereagovali na léčbu siltuximabem [34]. V tabulce je zveden je medián a v závorce pak rozptyl laboratorních hodnot ve skupiny s výraznou léčebnou odpovědí a ve skupině s malou léčebnou odpovědí.**

Laboratorní markery zánětu, jejichž posun ve směru zánětlivé reakce byl pozitivním prediktivním faktorem léčebné odpovědi na siltuximab	Laboratorní hodnoty před léčbou – skupina s malou léčebnou odpovědí (n = 22)	Laboratorní hodnoty před léčbou – skupina s výraznou léčebnou odpovědí (n = 18)	p
albumin (g/l)	38,0 (34,2–41,9)	30,5 (24,3–35,7)	0,038
C-reaktivní protein (mg/l)	6,8 (2,6–25,9)	38,0 (25,6–107,8)	0,065
fibrinogen (g/l)	4,0 (3,5–5,6)	7,6 (5,5–8,7)	0,010
hemoglobin (g/l)	135,5 (114,3–141,8)	99,0 (89,6–112,3)	0,003
Ig A (g/l)	2,5 (1,9–3,7)	4,8 (3,4–5,8)	0,033
Ig G (g/l)	14,3 (11,6–15,7)	36,5 (26,8–60,2)	0,003
sodík (mmol/l)	140,0 (138,2–141,7)	136,5 (135,0–138,0)	0,032
triglyceridy (mmol/l)	1,5 (1,0–1,6)	0,7 (0,5–1,0)	0,004

pacientů byla naplněna kritéria iMCD-TAFRO. Autoři citované analýzy potvrdili léčebnou odpověď na léky blokující interleukin-6 u 50 % léčených. Dále srovnali výsledky léčby siltuximabem s léčbou rituximabem. Došli k závěru, že léčba siltuximabem dosahuje lepších výsledků. Ale jak je vidět z tab. 2, nebyla vyhodnocena kombinace rituximabu s lékem ze skupiny cytostatik [33].

Pozornost byla věnována možnosti predikce léčebné odpovědi na siltuximab. V tab. 3 jsou uvedeny laboratorní hodnoty pacientů, jejichž choroba reagovala nebo nereagovala na léčbu siltuximabem. Pacienti s vysokými hodnotami zánětlivých ukazatelů (zvýšené CRP, zvýšený fibrinogen, zvýšený imunoglobulin IgG a snížená koncentrace hemoglobinu) jsou nejlepšími kandidáty na léčbu siltuximabem [34].

Predikci léčebné odpovědi se věnovali autoři další studie. Analyzovali hodnoty proteinu s názvem C-X-C Motif Chemokine Ligand-13 (CXCL13) a zjistili, že produkce tohoto proteinu je ve většině případů iMCD zvýšená. Časný a signifikantní pokles hladiny CXCL13 jasně odlišil pacienty s léčebnou odpovědí na siltuximab od pacientů bez léčebné odpovědi na něj. Pokles hodnot 8. den po podání siltuximabu o více než 17 % přesvědčivě předpověděl léčebnou odezvu [35].

Siltuximab je velmi dobře tolerovaný lék, takže je báječné, pokud se tímto ne-

toxickým lékem podaří chorobu potlačit. Nežádoucí účinky této léčby jsou výjimečné. Siltuximabem jsme léčili dva pacienty, v jednom případě jsme léčbu přerušili, neboť pacientka si přála mít dítě, což se jí podařilo. U druhého pacienta léčba pokračuje a je podstatně účinnější než předchozí léčba rituximabem anebo anakinrou [36,37].

Siltuximab však není lékem jen pro Castlemanovu chorobu, uplatnil se u refrakterní Stillovy nemoci a také u VEXAS syndromu [38,39].

#### **Rituximab, anti-CD20 monoklonální protilátka**

Anti-CD20 protilátka (rituximab) se stala standardním lékem B lymfomů a autoimunitních chorob. Rituximab je základem lékem pro HHV-8 pozitivní MCD, jak zmíněno v předchozím odstavci, ale stejně účinný je u HHV-8 negativní iMCD. Pokud se u iMCD použije rituximab v monoterapii, tak je sice obvykle léčebné odpovědi dosaženo, ale její trvání je kratší než při použití rituximabu v kombinaci s cytostatiky, která jsou účinná u lymfoproliferací [40,41].

O použití další anti-CD20 protilátky pro léčbu iMCD, obinutuzumabu, jsme zatím nenašli žádnou zprávu. Použití obinutuzumabu by připadalo v úvahu při intoleranci rituximabu.

Léčebná kombinace rituximabu s cyklofosfamidem je dobře tolerovaná,

stejně jako kombinace s bendamustinem. V dalších případech byl použit rituximab v kombinaci s bortezomibem nebo s etoposidem, případně s lipozomálním doxorubicinem. Zkušenosti s léčbou rituximabem v kombinaci s dalšími léky jsou zachyceny jak formou popisů případů [40–43], tak i několika klinickými studiemi [44,45].

Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem byla hodnocena u 27 případů iMCD, léčebné odpovědi bylo dosaženo u 55,5 % z nich. Kompletní remise (complete remission – CR) bylo dosaženo u 33,3 % (9/27) a parciální remise (partial remission – PR) u 22,2 % (6/27) léčených. Pětileté OS bylo 81 % [44].

Další malá studie testovala kombinaci rituximabu s bortezomibem a dexametazonem u pěti pacientů, z nichž jeden měl iMCD-TAFRO. Po čtyřech cyklech této léčby dosáhlo kompletní remise 20 % pacientů a parciální remise 60 % pacientů [45]. Pro agresivnější případy (iMCD-TAFRO) je doporučována kombinace rituximabu s etoposidem anebo s bortezomibem [46].

Léčba rituximabem je spojována se snížením rizika transformace do lymfomu. To prokázali autoři z Paříže, kteří dlouhodobě sledovali 113 HIV pozitivních pacientů s MCD. Rituximabem léčili 48 nemocných a pouze u jednoho pacienta se vyvinul lymfom. Druhá skupina (65 pacientů) nebyla léčena rituxima-

**Tab. 4. Léčebné výsledky rituximabu v kombinaci s dalšími léky.**

Studie	Počet pacientů s MCD	Režim	Léčebná odpověď
Uldrick et al., 2014 [8]	17 HHV-8+	rituximab + lipozomální doxorubicin	CR + PR 88
Dong et al., 2018 [44]	27 dříve neléčených HHV-8–	rituximab + cyklofosfamid	CR 33,3 % PR 22,2 %
Yin et al., 2023 [45]	5 HHV-8–	rituximab + bortezomib + dexametazon	CR 20 %

PR 60 %

HHV-8 – humánní herpetický virus 8, MCD – multicentrická Castlemanova choroba

**Tab. 5. Přehled popisů případů s idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou, u nichž bylo při léčbě anakinrou dosaženo léčebné odpovědi.**

Galeotti et al., 2008 [54]	pediatrický pacient s iMCD léčený rituximabem, cyklofosfamidem a vinblastinem bez efektu, anakinrou bylo dosaženo léčebné odpovědi
El-Osta et al. 2010 [55]	žena 61 let s iMCD, dříve léčená kladribinem, rituximab, steroidy, etanerceptem a protilátkou proti IL-6, až anakinrou dosaženo léčebné odpovědi
Jouvray et al., 2016 [56]	žena 32 let s iMCD-TAFRO dříve léčená tocilizumabem a kortikosteroidy, anakinrou bylo dosaženo léčebné odpovědi
Soudet et al., 2018 [57]	žena 44 let s diagnózou syndromu Schnitzlerové + iMCD; anakinra použita jako lék první volby, dosaženo remise obou chorob
Borocco et al., 2020 [58]	celkem 23 pediatrických pacientů, z nichž jeden s iMCD byl léčen anakinrou s dobrým efektem
Lanzillotta et al., 2021 [59]	případ iMCD-TAFRO, anakinrou v 2. linii dosažena léčebná odpověď
Palmeri et al., 2025 [60]	dva pediatrické případy iMCD-TAFRO, anakinrou dosažena léčebná odpověď

iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, TAFRO – trombocytopenie, anasarka, horečka / retikulinová fibróza, renální dysfunkce, organomegalie

bem a za stejné období se lymfom vyvinul u 17 z těchto pacientů. Tento rozdíl byl statisticky významný [47].

O účinnosti rituximabu v monoterapii či v kombinaci s dalšími léky není pochyb. V jednom případě byla monoterapie rituximabem dokonce účinná i u pacienta s iMCD-TAFRO [48].

Klinické studie u MCD s rituximabem v kombinaci s dalšími léky shrnuje tab. 4.

Na našem pracovišti jsme léčbu rituximabem v kombinaci s cyklofosfamidem podali celkem čtyřem pacientům s iMCD. U tří jsme dosáhli kompletní remise a u jednoho pacienta s agresivnější formou nemoci jenom partiální remise. Ten je nyní léčen siltuximabem a na této léčbě je konečně asymptomatický [49,50]. Kombinaci rituximabu s bendamustinem jsme po-

dali ke zmenšení UCD a k dosažení operability [2].

#### Anakinra, inhibitor receptoru interleukinu-1

Z dalších inhibitorů cytokinů má u nemocných s iMCD prokázanou účinnost anakinra, inhibitor receptoru pro interleukin-1. Tento lék si pacienti aplikují denně v podkožní injekci. Je lékem volby pro četné autoinflamatorní choroby, a tedy i pro nemocné se syndromem Schnitzlerové, který patří jak mezi autoinflamatorní choroby, tak mezi monoklonální gamapatie. Anakinra je lék s velmi dobrou tolerancí, jak jsme se přesvědčili také při léčbě Stillovy nemoci dospělých a SAPHO syndromu [51–53].

U více případů refrakterních forem iMCD s neúspěchem jedné či dvou linií

léčby nakonec došlo ke zlepšení po zahájení léčby anakinrou [54–60]. Klinická studie s anakinrou nebyla u iMCD zatím provedena, a proto jsme výsledky publikovaných popisů případů shrnuli do tab. 5. Tento přehled opravňuje k použití anakinry u případů iMCD při neúspěchu iniciální léčby siltuximabem. Na našem pracovišti jsme anakinru po několik měsíců podávali jednomu pacientovi s iMCD, ale dosáhli jsme jen PR.

#### Inhibitory TNF-α

Inhibitorů TNF-α je dnes k dispozici více a všechny jsou hodně podávány revmatology u četných chorob pojiva. U Castlemanovy choroby je však pouze jedna zmínka o možnosti léčby anti-TNF-α preparáty [61]. Účinnost této skupiny léčiv u MCD tedy není klinicky ověřena.

**Tab. 6. Přehled publikací dokládající přínos ruxolitinu pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou.**

Lust et al., 2021 [63]	dva pediatričtí pacienti refrakterní na siltuximab dosáhli léčebné odpovědi po ruxolitinu
Killian et al., 2021 [64]	při léčbě ruxolitinem v 2. linii dosaženo léčebné odpovědi
Kakutani et al., 2022 [65]	dva pacienti s iMCD refrakterní na tocilizumab dosáhli léčebné odpovědi po ruxolitinu
Gao et al., 2024 [66]	jeden pacient s iMCD refrakterní na thalidomid, cyklofosamid a dexametazon dosáhl léčebné odpovědi po ruxolitinu

iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba

**Tab. 7. Klinické výsledky léčby refrakterních forem iMCD na jednu či více linií preparátem sirolimem.**

Bevacqua et al., 2019 [80]	celkem 16 dětí s různými chorobami indukovanými poruchou imunity; jedno dítě mělo iMCD, po léčbu použit sirolimem nebo everolimem, ke klinickému zlepšení došlo u 14 dětí
Sumiyoshi et al., 2021 [81]	léčba 1. linie tocilizumabem, v 2. linii sirolimem – dlouhodobý efekt
Bayram et al., 2023 [82]	léčba 1. linie rituximab, cyklofosamid a dexametazon, 2. linie tocilizumab a cyklosporin, 3. linie bortezomib, 4. linie lenalidomid, 5. linie sirolimem, konečně zásadní a dlouhodobé zlepšení
Liu et al., 2024 [83]	retrospektivní studie, 26 pacientů s refrakterní iMCD, medián počtu předchozích linií 2 (1–15), léčba sirolimem byla účinná u 18 (69,2 %) pacientů

iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba

### Ruxolitininib, inhibitor Janusových kináz

Ruxolitininib inhibuje Janusovy kinázy (JAK), které jsou zapojeny do signálních drah mnoha cytokinů a růstových faktorů. Janusovy kinázy hrají významnou úlohu v regulaci krve tvorby a imunitních funkcí. U polycytemie a myelofibrózy je popsána nadměrná signalizace zprostředkovaná právě Janusovými kinázami (JAK1 a JAK2). Proto je ruxolitininib lékem používaným pro léčbu pravé polycytemie a myelofibrózy [62].

V literatuře je popsáno více případů iMCD, u nichž byla po selhání léčby 1. linie dosažena léčebná odpověď ruxolitininibem [53–66]. Pro přehlednost jsme informace z těchto popisů případů shrnuli do tab. 6.

### Sirolimem

Sirolimem, známý také jako rapamycin a prodáváný pod obchodním jménem Rapamune, má silné imunosupresivní a antiproliferativní vlastnosti díky své schopnosti inhibovat signální dráhu mTOR. Proto se používá jako imunosupresivum po transplantaci orgánů. Mimo transplantační medicínu byla jeho účinnost prokázána u lymfango-

leiomyomatózy, kde má standardní indikaci [67]. Léčebný efekt má sirolimem také u vaskulárních anomálií, a to i u dětí [68–72]. U pacientů léčených sirolimem byla nižší incidence neoplazií a spekuluje se o zpomalení stárnutí vlivem tohoto léku [73]. Sirolimem byl použit i pro léčbu retroperitoneální fibrózy [74]. Tyto pozitivní vlastnosti sirolimu využili brněnští hematologové pro léčbu autoimunitní hemolytické anemie v dětském věku [75]. Sirolimem je tedy velmi účinným lékem, z něhož profitují pacienti po transplantaci, ale také pacienti s cévními malformacemi a některými imunitně podmíněnými chorobami, i když tyto indikace jsou mimo oficiální registraci.

Molekulárně-biologické studie u pacientů s iMCD prokázaly, že signální dráha mTOR je silně aktivována [76–79]. Citované poznání iniciovalo testování sirolimu u pacientů, kteří nereagovali na inhibici interleukinu-6. Sirolimem skutečně potlačil agresivní formy iMCD nereagující na léčbu siltuximabem [80–82]. Tyto zprávy pak vedly k vytvoření klinické studie, do níž bylo zařazeno 26 pacientů s iMCD refrakterní k předchozí léčbě. Medián věku souboru byl

40,5 (23–60) roku a medián počtu předchozích léčebných linií byl 2 (1–5) roky. U 18 (69,2 %) pacientů z 26 léčených vymizely symptomy a upravily se patologické laboratorní hodnoty. Medián intervalu nastoupení léčebné odpovědi byl 1,9 (0,5–14,6) měsíce. Medián sledování od zahájení léčby sirolimem byl 11,7 měsíce. Většina pacientů s dosaženou remisí byla pak sirolimem dlouhodobě léčena. Autoři této klinické studie uvádějí, že sirolimem byl velmi dobře tolerován, nežádoucí účinky byly minimální. Považují jej za velmi vhodný lék pro 2. či další linii léčby iMCD [83]. Japonští lékaři v roce 2020 otevřeli nekomerční prospektivní klinickou studii testující účinnost sirolimu u pacientů rezistentních k blokádě interleukinu-6 [84]. Zkušenosti se sirolimem u iMCD shrnuje tab. 7.

### Imunomodulační léky (thalidomid, lenalidomid)

Účinnost thalidomidu u iMCD je doložena nejen četnými popisy úspěšně léčených pacientů s iMCD [85–90], ale také klinickou studií [91]. A z účinnosti thalidomidu lze usuzovat na účinnost i dalších léků z této skupiny, lenalidomidu a pomalidomidu. Tyto tři léky mají sku-

**Tab. 8. Doporučené léčebné postupy dle International evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018 [17].**

Klinicky méně závažná forma (flu-like)	Kliniky závažná forma (sepsis-like)
<b>Léčba 1. linie</b> siltuximab (tocilizumab) + glukokortikoidy, v případě dosažení léčebné odpovědi vysazení glukokortikoidů co nejdříve a pokračování siltuximabu v prodloužených intervalech	<b>Léčba 1. linie</b> siltuximab (tocilizumab) první měsíc v akcelerovaném dávkování 1× týdně + vysoké dávky glukokortikoidů, v případě léčebné odpovědi siltuximab 1× za 3 týdny
<b>Léčba 2. linie</b> rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> 4–8 aplikací, obvykle s glukokortikoidy a cytostatikem (cyklofosfamid), příp. při malé účinnosti s rituximabem + IMiDs (thalidomid nebo lenalidomid)	<b>Léčba 2. linie</b> kombinace rituximabu a agresivnějších cytostatických režimů (R-CHOP) nebo R-CVAD), případně kombinace rituximabu s etoposidem a cyklofosfamidem
<b>Léčba 3. linie</b> méně jasně definována – sirolimus, thalidomid, lenalidomid, bortezomib, anakinra, ruxolitinib	<b>Léčba 3. linie</b> režimy používané pro mnohočetný myelom obsahující bortezomib, thalidomid a lenalidomid; prokázána účinnost anakinry, ruxolitinibu, sirolimu a dalších kombinací s rituximabem

iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, R-CVAD – rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, adriablastin, dexametazon

pinové pojmenování imunomodulatory (IMiD) drugs a podstatou jejich terapeutického efektu je vazba na cereblon. Uvedené léky se zásadně odlišují nežádoucími účinky. Dříve jsme thalidomid u této diagnózy také používali v kombinaci s cyklofosfamidem a potvrdili jsme léčebnou odpověď [92].

Thalidomid má však velmi četné nežádoucí účinky, takže život při léčbě thalidomidem je dosti obtížný. Mimo jiné ovlivňuje negativně i psychiku nemocných, která je již narušena nemocí, jak je dokumentováno v knize Maligní onemocnění, psychika a stres [93]. Po zkušenostech s thalidomidem jak v této indikaci, tak u pacientů s mnohočetným myelomem jednoznačně upřednostňujeme lenalidomid před thalidomidem. Lenalidomid v mnoha případech iMCD rezistentních na léčbu 1. linie dosáhl léčebné odpovědi a je podstatně lépe tolerován než thalidomid.

S lenalidomidem však nebyla u iMCD provedena žádná klinická studie, jeho doporučení pro konkrétní pacienty lze vyvodit pouze ze zkušeností se starším preparátem z této skupiny thalidomidem a z citovaných popisů případů, u nichž bylo léčebné odpovědi dosaženo lenalidomidem [94–98].

Zhou et al. použili s úspěchem monoterapii lenalidomidem u tří pacientů

refrakterních na léčbu 1. linie, v níž nebyl siltuximab [94]. Cai et al. popisují léčbu 1. linie, v níž tocilizumab potencoval léčbu lenalidomidem [95].

Zhang et al. popsali léčbu sedmi případů iMCD-TAFRO, z nichž jeden dostal v rámci léčby refrakterní choroby lenalidomid a dosáhl léčebné odpovědi [96].

Na našem pracovišti jsme popsali pacienta s iMCD a vaskulitidou s komplikacemi po léčbě thalidomidem, který se zlepšil po léčbě lenalidomidem. Po jejím přerušení došlo k recidivě, takže v současnosti u něj se schválením plátce zdravotní péče probíhá udržovací léčba lenalidomidem [97,98].

Lenalidomid je dalším lékem pro pacienty, jejichž choroba neodpovídá na iniciační léčbu siltuximabem. Jeho použití je mimo jiné dokumentováno analýzou registru ACCELERATE v tab. 2.

#### Daratumumab

Daratumumab je protilátka proti antigenu CD38, který je přítomný na plazmocytech.

Účinnost daratumumabu byla popsána u dvou pacientů s refrakterní formou iMCD k přechozím léčbám [99,100]. Protože iMCD-idiopatická plazmocytoza uzlin (iMCD-LPL) má blízko k nemoci asociované s imunoglobulinem IgG4, není bez zajímavosti první práce, která

popsala léčebný účinek daratumumabu u této nemoci [101].

#### Bortezomib

Bortezomib se stal standardním lékem pro mnohočetný myelom. Má však širší použití a jeho účinnost je popsána formou popisů případů u četných nemocných s Castlemanovou chorobou [102–105].

K dispozici je nyní jedna studie, která hodnotila účinnost kombinace bortezomibu s cyklofosfamidem a dexametazonem u nemocných s iMCD, kteří byli refrakterní na iniciační léčbu. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 15 pacientů (62,5 %) a pouze 5 pacientů (20,8 %) na této léčbě progredovalo. U ostatních (16,7 %) byla nemoc hodnocena jako stabilní. Roční přežití činilo 92 % [106].

Kombinace bortezomibu s cyklofosfamidem a dexametazonem je další alternativou, ale ne pro pacienty s iMCD, u nichž byla již dříve zjištěna neuropatie. Neuropatie je jednou z komplikací vyskytujících se u nemocných s iMCD.

#### Inhibice Brutonovy kinázy

Inhibitory Brutonovy kinázy jsou nejnovější terapií pro Waldenströmovu makroglobulinemii a jiné nízké agresivní lymfoproliferace. První zprávy o účin-

nosti tohoto léku u iMCD byly zveřejněny v letech 2024 a 2025.

V malé studii s 10 pacienty dosáhl orebrutinib 70 % celkových léčebných odpovědí, CR bylo dosaženo jen u 20 % léčených. Časový interval do nastoupení léčebné odpovědi byl překvapivě docela dlouhý, medián byl 9,8 (5,9–20,5) měsíce, což je neobvykle dlouho a trochu to zpochybňuje pozitivní závěrečné hodnocení [107].

Druhá prospektivní studie byla uzavřena po léčbě pěti pacientů, protože nebylo dosaženo léčebného efektu, a autoři tohoto pozorování se domnívají, že inhibitory Brutonovy kinázy nebudou vhodným lékem pro iMCD [108]. Není tedy jasné, zda se v této indikaci inhibitory Brutonovy kinázy uplatní.

### Polychemoterapie

Dříve, před dostupností výše uvedené léčby, se pro léčbu iMCD používaly léčebné režimy používané pro léčbu lymfomů. V současnosti jsou cytostatika kombinována s novými léky [17,46].

### Anti-CD19 protilátka inebilizumab – nový lék pro léčbu choroby asociované s imunoglobulinem IG4 (IgG4-RD)

V roce 2025 se objevil zcela nový lék pro léčbu IgG4-RD. Je to humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka, cílicí na antigen CD19. Její podání vede k hlubokému a dlouhodobému poklesu počtu B buněk. Antigen CD19 se objevuje na B buňkách dříve než antigen CD20 a setrvává na nich déle, je přítomný na plazmablastech, a dokonce i na některých plazmatických buňkách. Proto léčba cílená na potlačení CD19 pozitivních buněk se jeví u nemoci IgG4-RD výhodnější než léčba cílená na CD20 pozitivní buňky, zasáhne širší spektrum B buněk. Účinek byl prokázán v randomizované klinické studii srovnávající inebilizumab s placebem. Inebilizumab byl podán v dávce 300 mg v dny 1 a 15 a pak až ve 26. týdnu 52týdenní periody. Daná léčba výrazně snížila počet relapsů. Tento lék má schválené i další indikace, mezi něž patří neuromyelitis optica [109–112]. Vzhledem k blízkosti iMCD-IPL se možná v budoucnu použije tento lék.

### Sledování po léčbě

I pokud se podaří dosáhnout CR, měli by být pacienti trvale dispenzarizováni.

Cílem dispenzarizace je sledování léčebné odpovědi a detekce případného relapsu. Je vhodné sledovat jak laboratorní parametry, tak vývoj nemoci pomocí FDF–PET/CT nebo FDG–PET/MR. Aktivní choroba iMCD vykazuje střední míru akumulace, hodnoty  $SUV_{max}$  se pohybují kolem průměru 5–6, maximální standardizovaná hodnota utilizace (standardized utilisation value –  $SUV_{max}$ ) může dosáhnout 10. FDG-avidita se neliší dle histologického typu a míra akumulace odpovídá laboratorním odchylkám. FDG-PET/CT, příp. FDG-PET/MR je tedy nejen užitečnou zobrazovací metodou pro nasměrování biopsie na ložiska nejvíce akumulující FDG, ale také pro sledování v průběhu léčby a po jejím ukončení, protože podávání přesné informace o aktivitě nemoci, ale také o možné transformaci do lymfomu, případně o duplicitním onemocnění [113–117]. To jsou argumenty pro začlenění pozitronové emisní tomografie do plánu kontrol v průběhu léčby a po jejím ukončení.

Kontrolní vyšetření jsou přínosná vzhledem k popisovaným rizikům:

- pacienti s UCD mají vyšší riziko pozdějšího vzniku sarkomu z folikulárních dendritických buněk a lymfomů jakéhokoliv typu;
- pacienti s HIV+HHV-8+ MCD mají 15× vyšší riziko vzniku lymfomů než HIV pozitivní populace bez MCD;
- HIV–HHV-8+ MCD mají 15% riziko vzniku lymfomů a Kaposiho sarkomu;
- u HIV–HHV-8– pacientů s iMCD (což je většina pacientů) je 3× vyšší riziko vzniku maligní nemoci ve srovnání se stejně starou populací [17].

### Závěr

Castlemanova choroba je velmi vzácná nemoc, data z Evropy o jejím výskytu nemáme, v USA se uvádí incidence 3–5 / 1 mil. obyvatel. Její diagnostika je spíše výjimečná a obvykle je dlouhý interval mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy. A pokud již je iMCD diagnostikována, pak jistě těmto pacientům bude v rámci 1. linie nabídnuta léčba siltuximabem, jediným lékem s oficiální re-

gistrací i úhradou. Siltuximab je léčbou volby dle mezinárodního doporučení (tab. 8). Srovnání siltuximabu a tocilizumabu dopadlo ve prospěch siltuximabu z hlediska intenzity a počtu nežádoucích účinků [118]. Ale ne všichni pacienti na léčbu siltuximabem odpoví a pak stojí ošetřující lékař před otázkou, jaký lék otestovat v další léčbě. Tento text si klade za cíl být přehledem, dle něhož lze vést léčbu dalších linií. V poslední době se v odborné literatuře objevují popisy kombinované léčby siltuximabu s dalšími biologickými léky. Zda se dostanou do běžného užívání nebo zda budou objeveny prediktivní faktory pro jednotlivé léčebné alternativy, se dozvíme v následujících letech.

### Dedikace

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

### Literatura

1. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2020; 4(23): 6039–6050. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
2. Horváth T, Frola L, Adam Z et al. Léčba unicentrické Castlemanovy choroby rituximabem, bendamustinem a dexametazonem zmenšila objem expanzivního ložiska v horním mediastinu a umožnila jeho radikální odstranění. *Klin Onkol* 2025; 38(2): 132–143. doi: 10.48095/ccko2025132.
3. Penka I, Kala Z, Zetelová A et al. Castleman disease – surgical treatment. Case report. *Rozhl Chir* 2016; 95(12): 457–461.
4. Melikyan AL, Egorova EK, Julhakyan HL et al. Human herpesvirus type 8-positive multicentric Castleman disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16 (Suppl): S159–S165. doi: 10.1016/j.clml.2016.03.009.
5. Kantarci FE, Eren R, Gündoğan C et al. A HHV-8 positive, HIV negative multicentric Castleman disease treated with R-CEOP chemotherapy and valganciclovir combination. *J Infect Chemother* 2016; 22(7): 483–485. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.002.
6. Murphy C, Hawkes E, Chionh F et al. Durable remission of both multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma with valganciclovir, rituximab and liposomal doxorubicin in an HHV-8-positive, HIV-negative patient. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42(1): 111–114. doi: 10.1111/jcpt.12472.
7. Osa M, Maeda T, Misawa K et al. Clinical response to liposomal doxorubicin and rituximab in HHV-8-associated multicentric Castleman's disease in an HIV-positive patient. *J Infect Chemother* 2016; 22(12): 804–807. doi: 10.1016/j.jiac.2016.06.004.
8. Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2014; 124(24): 3544–3552. doi: 10.1182/blood-2014-07-586800.
9. Rasmussen C, Gérard L, Fadlallah J et al. Higher rate of progression in HIV- than in HIV+ patients after rituximab for HHV8+ multicentric Castleman disease. *Blood*

- Adv 2023; 7(18): 5663–5669. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010316.
10. Min C, Liu A, Xu Y et al. A case report of Castleman disease variant of POEMS syndrome presenting with prominent polyserositis and renal impairment. *Front Med (Lausanne)* 2025; 12: 1537944. doi: 10.3389/fmed.2025.1537944.
11. Sevindik OG, Mutlu YG, Aydin BB et al. First-line usage of daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd) combination in a case of Castleman disease variant of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome (CD-POEMS). *Hemisphere* 2022; 6(7): e728. doi: 10.1097/H59.0000000000000728.
12. Lee YM, Choi YS, Kim JM. POEMS syndrome: presented as idiopathic multicentric Castleman disease of plasma cell variant for eight years and dramatic treatment with siltuximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Diagnosics (Basel)* 2022; 12(4): 998. doi: 10.3390/diagnostics12040998.
13. Haider SA, Iram S, Rashid AA et al. POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, and skin changes) syndrome as a sequela of Castleman disease: a case report. *Cureus* 2023; 15(11): e49330. doi: 10.7759/cureus.49330.
14. Rodriguez-Merino L, Montes-Moreno S. Castleman disease-type histopathological patterns of lymph nodes in patients with plasma cell neoplasia and POEMS syndrome. *Ann Diagn Pathol* 2025; 74: 152414. doi: 10.1016/j.janddiagnpath.2024.152414.
15. Milota T, Strížová Z, Sobotková M et al. The role of interleukin 6 in the pathogenesis and therapy of Castleman disease – an immunologist's perspective. *Cas Lek Cesk* 2023; 162(2–3): 106–111.
16. Ferrero S, Ragaini S. Dichotomic response to interleukin-6 blockade in idiopathic multicentric Castleman disease: two case reports. *J Med Case Rep* 2021; 15(1): 105. doi: 10.1186/s13256-021-02726-4.
17. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018; 132(20): 2115–2124. doi: 10.1182/blood-2018-07-862334.
18. Lukáč M, Khor J, Coren F et al. Register ACCELERATE: využitie inovatívnej metódy pri výskume Castlemanovej choroby. *Klin Farmakol Farm* 2021; 35(3): 87–95.
19. Nikanjam M, Yang J, Capparelli EV. Population pharmacokinetics of siltuximab: impact of disease state. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019; 84(5): 993–1001. doi: 10.1007/s00280-019-03939-7.
20. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3701–3708. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2377.
21. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease. A randomized double blind placebo controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(9): 966–974. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.
22. van Rhee F, Casper C, Voorhees PM et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. *Oncotarget* 2015; 6(30): 30408–30419. doi: 10.18632/oncotarget.4655.
23. van Rhee F, Rossi JF, Simpson D et al. Newly diagnosed and previously treated multicentric Castleman disease respond equally to siltuximab. *Br J Haematol* 2021; 192(1): e28–e31. doi: 10.1111/bjh.17177.
24. van Rhee F, Casper C, Voorhees PM et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol* 2020; 7(3): e209–e217. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30257-1.
25. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2022; 6(16): 4773–4781. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007112.
26. Lang E, Sande B, Brodtkin S et al. Idiopathic multicentric Castleman disease treated with siltuximab for 15 years: a case report. *Ther Adv Hematol* 2022; 13: 20406207221082552. doi: 10.1177/20406207221082552.
26. Gao YH, Li J, Zhang L et al. Rapid relapse of idiopathic multicentric Castleman disease after siltuximab discontinuation in a case with complete remission for more than 10 years. *Turk J Haematol* 2024; 41(4): 283–285. doi: 10.4274/tjh.galenos.2024.2024.0339.
28. Toniafili L, Bonfichi M, Ferrero S et al. Siltuximab in relapsed/refractory multicentric Castleman disease: experience of the Italian NCC program. *Hematol Oncol* 2018; 36(4): 689–692. doi: 10.1002/hon.2532.
29. Rossini B, Cecchi N, Clemente F et al. Real-practice management and treatment of idiopathic multicentric Castleman disease with siltuximab: a collection of clinical experiences. *Drugs Context* 2024; 13: 2023-9-4. doi: 10.7573/dic.2023-9-4.
30. Ostrowska B, Szymczyk A, Olszewska-Szopa M et al. Efficacy of siltuximab in the treatment of idiopathic multicentric Castleman disease, the first Polish, real-world experience with long-term observation. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(12): 3031–3034. doi: 10.1080/10428194.2021.1941926.
31. Jitaru C, Symeonidis A, Badelita S et al. Siltuximab in idiopathic multicentric Castleman disease: real-world experience. *J Hematol* 2024; 13(5): 207–215. doi: 10.14740/jh1343.
32. Li SY, Gao YH, Dang Y et al. Real-world data of siltuximab for Chinese patients with iMCD: combination with BCD regimen as a potential approach for severe cases. *Ann Hematol* 2025; 104(3): 1713–1720. doi: 10.1007/s00277-025-06329-7.
33. Pierson SK, Lim MS, Srkalovic G et al. Treatment consistent with idiopathic multicentric Castleman disease guidelines is associated with improved outcomes. *Blood Adv* 2023; 7(21): 6652–6664. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010745.
34. Morra DE, Pierson SK, Shilling D et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data. *Br J Haematol* 2019; 184(2): 232–241. doi: 10.1111/bjh.15588.
35. Pierson SK, Katz L, Williams R et al. CXCL13 is a predictive biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease. *Nat Commun* 2022; 13(1): 7236. doi: 10.1038/s41467-022-34873-7.
36. Adam Z, Zeman D, Chodacki A et al. Therapy of Castleman's disease with siltuximab – case report and review of literature. *Klin Onkol* 2023; 36(4): 320–329.
37. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Castlemanova choroba, plazmocelulární varianta (příčina dlouhodobě zvýšených zánětlivých markerů u mladé ženy a léčebné možnosti při snaze o zachování fertility). *Med Umění* 2022; 5(73): 33–39.
38. Moreau J, Leurs A, Ledault E et al. Siltuximab as a salvage therapy in multi-refractory adult-onset Still's disease: a case series. *Rev Med Interne* 2025; 46(7): 415–420. doi: 10.1016/j.revmed.2025.05.002.
39. Cáceres-Nazario B, Rivenbark J, Saha MK et al. Novel use of siltuximab in a patient with VEXAS Syndrome. *Ann Hematol* 2025; 104(2): 1259–1267. doi: 10.1007/s00277-024-06037-8.
40. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78(4): 302–305. doi: 10.1002/ajh.20283.
41. Jain P, Verstovsek S, Loghavi S et al. Durable remission with rituximab in a patient with an unusual variant of Castleman's disease with myelofibrosis-TAFRO syndrome. *Am J Hematol* 2015; 90(11): 1091–1092. doi: 10.1002/ajh.24015.
42. Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 421–423. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09157.x.
43. Zhu L, Liu Y, Yu F et al. Successful treatment of idiopathic multicentric Castleman disease with rash as the initial symptom using a rituximab-based regimen. *J Hematol* 2024; 13(5): 245–249. doi: 10.14740/jh1313.
44. Dong Y, Zhang L, Nong L et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Ann Hematol* 2018; 97(9): 1641–1647. doi: 10.1007/s00277-018-3347-0.
45. Yin X, Liu Y, Zhong C et al. Rituximab-bortezomib-dexamethasone induce high response rates in iMCD in clinical practice. *Br J Haematol* 2023; 203(5): 803–806. doi: 10.1111/bjh.19000.
46. Rehman MEU, Chatteraj A, Neupane K et al. Efficacy and safety of regimens used for the treatment of multicentric Castleman disease: a systematic review. *Eur J Haematol* 2022; 109(4): 309–320. doi: 10.1111/ejh.13823.
47. Gérard L, Michot JM, Burcheri S et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012; 119(10): 2228–2233. doi: 10.1182/blood-2011-08-376012.
48. Servati S, Mohammadi I, Rajai Firouzabadi S. First-line treatment of TAFRO syndrome with rituximab: a case report and literature review. *Ann Hematol* 2025; 104(5): 3035–3046. doi: 10.1007/s00277-025-06327-9.
49. Adam Z, Szturz P, Krejčí M et al. Treatment of 14 cases of Castleman's disease: the experience of one centre and an overview of literature. *Vnitř Lek* 2016; 62(4): 287–298.
50. Adam Z, Szturz P, Koukalová R et al. PET-CT documented remission of multicentric Castleman disease after treatment with rituximab: case report and review. *Vnitř Lek* 2015; 61(3): 251–259.
51. Szturz P, Sedivá A, Zurek M et al. Anakinra treatment in Schnitzler syndrome – results of the first retrospective multicenter study in six patients from the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 111–126. doi: 10.14735/amko2014111.
52. Adam Z, Král Z, Řehák Z et al. Léčba Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti anakinrou. *Farmakoter Rev* 2024; 9(3): 227–232.
53. Adam Z, Šedivá A, Zeman D et al. Successful treatment of SAPHO syndrome (chronic nonbacterial osteomyelitis and acne) with anakinra and denosumab. Case report and review of therapy. *Vnitř Lek* 2023; 69(5): E4–E14. doi: 10.36290/vnl.2023.065.
54. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S et al. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal Castleman disease: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(12): 920–924. doi: 10.1097/MPH.0b013e31818ab31f.
55. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther* 2010; 9(6): 1485–1488. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0156.
56. Jouvray M, Terriou L, Meignin V et al. Pseudo-adult Still's disease, anasarca, thrombotic thrombocytopenic purpura and dysautonomia: an atypical presentation of multicentric Castleman's disease. Discussion of TAFRO syndrome. *Rev Med Interne* 2016; 37(1): 53–57. doi: 10.1016/j.revmed.2015.04.006.
57. Soudet S, Fajgenbaum D, Delattre C et al. Schnitzler syndrome co-occurring with idiopathic multicentric Castleman disease that responds to anti-IL-1 therapy: a case report and clue to pathophysiology. *Curr Res Transl Med* 2018; 66(3): 83–86. doi: 10.1016/j.crrtm.2018.06.001.
58. Borocco C, Ballot-Schmit C, Ackermann O et al. The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 95. doi: 10.1186/s13023-020-1345-5.

59. Lanzillotta M, Sant'Angelo M, Kaneko N et al. Treating life-threatening TAFRO syndrome with interleukin-1 inhibition. *Eur J Intern Med* 2021; 87: 121–123. doi: 10.1016/j.ejim.2021.02.006.
60. Palmeri S, Ferro J, Natoli V et al. Efficacy of high-dose intravenous anakinra in pediatric TAFRO syndrome: report of two cases and literature review. *Pediatr Blood Cancer* 2025; 72(8): e31759. doi: 10.1002/pbc.31759.
61. Mumau MD, Gonzalez MV, Ma C et al. Identifying and targeting TNF signaling in idiopathic multicentric Castleman's disease. *N Engl J Med* 2025; 392(6): 616–618. doi: 10.1056/NEJMc2412494.
62. Bogoczová E, Čičátková P, Palová M et al. Zkušenosti s léčbou ruxolitinem u pacientů s myelofibrózou a pravou polycytemií na českých hematologických pracovištích. *Trans Hematol Dnes* 2017; 23(1): 30–40.
63. Lust H, Gong S, Remiker A et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO clinical subtype responsive to IL-6/JAK inhibition: a pediatric case series. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68(10): e29261. doi: 10.1002/pbc.29261.
64. Killian M, Viel S, Chalayer E et al. JAK1/2 inhibition in severe TAFRO syndrome: a case report. *Ann Intern Med* 2021; 174(5): 719–721. doi: 10.7326/L20-1051.
65. Kakutani T, Nunokawa T, Chinen N et al. Treatment-resistant idiopathic multicentric Castleman disease with thrombocytopenia, anasarca, fever, retikulín fibrosis, renal dysfunction, and organomegaly managed with Janus kinase inhibitors: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(48): e32200. doi: 10.1097/MD.00000000000032200.
66. Gao YH, Duan MH, Li J et al. Ruxolitib for the treatment of refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a case report. *Turk J Haematol* 2024; 41(1): 61–63. doi: 10.4274/tjh.galenos.2024.2023.0477.
67. Doubková M, Štefánková M, Čan V et al. Lymphangioliomyomatosis. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 367–374. doi: 10.14735/amko2019367.
68. Ozeki M, Endo S, Yasue S et al. Sirolimus treatment for intractable vascular anomalies (SIVA): an open-label, single-arm, multicenter, prospective trial. *Pediatr Int* 2025; 67(1): e70002. doi: 10.1111/ped.70002.
69. Wiegand S, Dietz A, Wichmann G. Efficacy of sirolimus in children with lymphatic malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(8): 3801–3810. doi: 10.1007/s00405-022-07378-8.
70. Seront E, Van Damme A, Legrand C et al. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. *JCI Insight* 2023; 8(21): e173095. doi: 10.1172/jci.insight.173095.
71. Seront E, Hermans C, Boon LM et al. Targeted treatments for vascular malformations: current state of the art. *J Thromb Haemost* 2024; 22(11): 2961–2975. doi: 10.1016/j.jth.2024.07.013.
72. Durán-Romero AJ, Hernández-Rodríguez JC, Ortiz-Álvarez J et al. Efficacy and safety of oral sirolimus for high-flow vascular malformations in real clinical practice. *Clin Exp Dermatol* 2022; 47(1): 57–62. doi: 10.1111/ced.14841.
73. Blagosklonny MV. Cancer prevention with rapamycin. *Oncotarget* 2023; 14: 342–350. doi: 10.18632/oncotarget.28410.
74. Gao H, Liu S, Mai Y et al. Combined therapy of prednisone and mTOR inhibitor sirolimus for treating retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(5): 688–697. doi: 10.1136/ard-2022-223736.
75. Fiamoli V, Blatný J, Pejchalová A et al. Sirolimus – alternativa pro léčbu autoimunitní hemolytické anémie způsobené tepelnými protilátkami (WAIHA). *Trans Hematol Dnes* 2019; 25(3): 264–268.
76. Arenas DJ, Floess K, Kobrin D et al. Increased mTOR activation in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2020; 135(19): 1673–1684. doi: 10.1182/blood.2019002792.
77. Pierson SK, Shenoy S, Oromendia AB et al. Discovery and validation of a novel subgroup and therapeutic target in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv* 2021; 5(17): 3445–3456. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004016.
78. Stern RM, Berliner N. Targeting the mTOR pathway in idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest* 2019; 129(10): 4086–4088. doi: 10.1172/JCI131332.
79. Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest* 2019; 129(10): 4451–4463. doi: 10.1172/JCI126091.
80. Bevacqua M, Baldo F, Pastore S et al. Sirolimus and everolimus in a pediatric center: a case series and review of the literature. *Pediatr Drugs* 2019; 21(3): 185–193. doi: 10.1007/s40272-019-00337-7.
81. Sumiyoshi R, Koga T, Furukawa K et al. A case of tocilizumab-refractory idiopathic multicentric Castleman's disease successfully treated with sirolimus. *Clin Immunol* 2021; 233: 108887. doi: 10.1016/j.clim.2021.108887.
82. Bayram E, Pehlivan UA, Fajgenbaum DC et al. Refractory idiopathic multicentric Castleman disease responsive to sirolimus therapy. *Am J Hematol* 2023; 98(2): 361–364. doi: 10.1002/ajh.26783.
83. Liu YT, Gao YH, Zhao H et al. Sirolimus is effective for refractory/relapsed idiopathic multicentric Castleman disease: a single-center, retrospective study. *Ann Hematol* 2024; 103(10): 4223–4230. doi: 10.1007/s00277-024-05783-z.
84. Koga T, Takemori S, Hagimori N et al. An open-label continuation trial of sirolimus for tocilizumab-refractory idiopathic multicentric Castleman disease: study protocol for an investigator-initiated, multicenter, open-label trial (SPIRIT compliant). *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(50): e23291. doi: 10.1097/MD.00000000000023291.
85. Wang X, Ye S, Xiong C et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(10): 1221–1224. doi: 10.1093/jjco/hyr120.
86. Lin Q, Fang B, Huang H et al. Efficacy of bortezomib and thalidomide in the recrudescence form of multicentric mixed-type Castleman's disease. *Blood Cancer J* 2015; 5(3): e298. doi: 10.1038/bcj.2015.12.
87. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in Castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(3): 375–381. doi: 10.1007/s12253-008-9133-x.
88. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75(3): 176–177. doi: 10.1002/ajh.10467.
89. Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006; 81(4): 303–304. doi: 10.1002/ajh.20538.
90. Tatekawa S, Umemura K, Fukuyama R et al. Thalidomide for tocilizumab-resistant ascites with TAFRO syndrome. *Clin Case Rep* 2015; 3(6): 472–478. doi: 10.1002/ccr3.284.
91. Zhang L, Zhao AL, Duan MH et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2019; 133(16): 1720–1728. doi: 10.1182/blood-2018-11-884577.
92. Adam Z, Szturcz P, Křen L et al. PET-CT documented fast onset of treatment response to cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone in patients with multicentric Castleman disease. *Case description and treatment information overview. Vnitř Lek* 2013; 59(4): 301–312.
93. Adam Z, Klimeš J, Pour L et al. *Maligní onemocnění psychika a stres*. Praha: Grada Publishing 2021.
94. Zhou X, Wei J, Lou Y et al. Salvage therapy with lenalidomide containing regimen for relapsed/refractory Castleman disease: a report of three cases. *Front Med* 2017; 11(2): 287–292. doi: 10.1007/s11684-017-0510-2.
95. Cai S, Zhong Z, Li X et al. Treatment of multicentric Castleman disease through combination of tocilizumab, lenalidomide and glucocorticoids: case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(46): e17681. doi: 10.1097/MD.00000000000017681.
96. Zhang Y, Suo SS, Yang HJ et al. Clinical features and treatment of 7 Chinese TAFRO syndromes from 96 de novo Castleman diseases: a 10-year retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(2): 357–365. doi: 10.1007/s00432-019-03120-w.
97. Szturcz P, Adam Z, Chovancová J et al. Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(10): 2089–2091. doi: 10.3109/10428194.2011.621564.
98. Szturcz P, Adam Z, Moulis M et al. Our experience in treatment of multicentric plasma-cell Castleman disease associated with vasculitis manifestations – case report and literature review. *Vnitř Lek* 2012; 58(9): 679–690.
99. Sevidik OG, Mutlu YG, Aydin BB et al. Usage of daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DRd) combination in a case of Castleman disease variant of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome (CD-POEMS). *Hemisphere* 2022; 6(7): e728. doi: 10.1097/H59.0000000000000728.
100. Shi Y, Li J, Zhang L. Daratumumab for the treatment of refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a case report. *Ann Hematol* 2022; 101(11): 2529–2531. doi: 10.1007/s00277-022-04926-4.
101. Coulomb D, Szablewski V, Robert N et al. A case of refractory IgG4-related disease successfully treated with daratumumab and lenalidomide. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64(2): 895–897. doi: 10.1093/rheumatology/keae448.
102. Peng Q, Wu F, Shi Y et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease mimicking immunoglobulin G4-related disease responding well to bortezomib: a case report. *BMC Nephrol* 2023; 24(1): 290. doi: 10.1186/s12882-023-03335-7.
103. Khan AA, Siraj F, Bhargava M et al. Successful treatment of multicentric Castleman's disease accompanying myeloma with bortezomib. *BMJ Case Rep* 2012; 2012: bcr2012007646. doi: 10.1136/bcr-2012-007646.
104. Liu XH, Zhang L, Li J et al. Rare forms of idiopathic multicentric Castleman disease presenting with intrahepatic cholestatic jaundice successfully treated with the bortezomib-based regimen: two case reports. *Ann Hematol* 2023; 102(4): 977–979. doi: 10.1007/s00277-022-05066-5.
105. Lin Q, Fang B, Huang H et al. Efficacy of bortezomib and thalidomide in the recrudescence form of multicentric mixed-type Castleman's disease. *Blood Cancer J* 2015; 5(3): e298. doi: 10.1038/bcj.2015.12.
106. Zhang L, Zhang MY, Cao XX et al. A prospective, multicenter study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory iMCD. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(3): 618–626. doi: 10.1080/10428194.2021.1999437.
107. Gao YH, Li SY, Dang Y et al. Efficacy and safety of orelabrutinib in relapsed/refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a single-center, retrospective study. *Br J Haematol* 2025; 206(1): 152–158. doi: 10.1111/bjh.19827.
108. Zhang L, Gao YH, Li SY et al. A prospective study of zanubrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *Int J Hematol* 2024; 119(6): 631–637. doi: 10.1007/s12185-024-03747-7.
109. Frampton JE. Inebilizumab: first approval. *Drugs* 2020; 80(12): 1259–1264. doi: 10.1007/s40265-020-01370-4.
110. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs* 2022; 36(10): 1133–1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7.
111. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W et al. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. *N Engl*

J Med 2025; 392(12): 1168–1177. doi: 10.1056/NEJMoa2409712.

112. Li S, Gao Y, He Y et al. A case report of AQP4-IgG-seropositive refractory neuromyelitis optica spectrum disorder patient with Sjögren's syndrome and pancytopenia treated with inebilizumab. *Front Neurol* 2024; 15: 1371515. doi: 10.3389/fneur.2024.1371515.

113. Koa B, Borja AJ, Aly M et al. Emerging role of 18F-FDG PET/CT in Castleman disease: a review. *Insights Imaging* 2021; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13244-021-00963-1.

114. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDG-PET/CT for initial staging and response assessment

in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko2021120.

115. Bitektine E, Hagh-Daoust H, Michel RP et al. The value of a pet scan in selecting the best lymph node to biopsy, and confirming the diagnosis of idiopathic multicentric Castleman disease with HLH and EBV viremia in a previously healthy adult. *Eur J Case Rep Intern Med* 2024; 11(12): 004908. doi: 10.12890/2024\_004908.

116. Han EJ, O JH, Jung SE et al. FDG PET/CT findings of Castleman disease assessed by histologic subtypes

and compared with laboratory findings. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(12): 998. doi: 10.3390/diagnostics10120998.

117. Wang G, Xu Q, Liu Y et al. 18F-FDG PET/CT metabolic parameters are correlated with clinical features and valuable in clinical stratification management in patients of Castleman disease. *Cancer Imaging* 2025; 25(1): 12. doi: 10.1186/s40644-025-00833-9.

118. Nishimura Y, Habermann T, Dispenzieri A. Comparative safety of tocilizumab and siltuximab in Castleman disease: pharmacovigilance study. *Am J Hematol* 2025; 101(1): 165–168. doi: 10.1002/ajh.70122.

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



**Florence**  
450 Kč/rok (6 čísel)



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



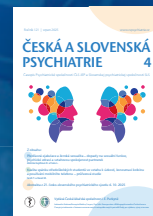
**Gastroent  
Hepatol**  
600 Kč/rok (6 čísel)



**Klin Onkol**  
540 Kč/rok (6 čísel)



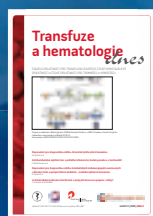
**Ceska Gynekol**  
550 Kč/rok (6 čísel)



**Čes a slov  
Psychiat**  
(6 čísel)



**Rozhl Chir**  
1 440 Kč/rok (12 čísel)



**Transfuzie  
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](mailto:predplatne@carecomm.cz).  
Více informací naleznete na [www.carecomm.cz](http://www.carecomm.cz).



**Care Comm**  
we care...

# Ewingův sarkom – současné diagnostické a terapeutické postupy

## Ewing sarcoma – current diagnostic and therapeutic approaches

Nohejlová Medková A., Pacas P., Kopečková K.

Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

### Souhrn

**Východiska:** Ewingův sarkom se řadí do rodiny tzv. nediferencovaných malých kulatobuněčných sarkomů kostí a měkkých tkání (small round cell sarcomas). Je charakterizován genovou fúzí zahrnující *EWSR1* a gen pro transkripční faktor z rodiny *ETS*. Produktem specifické chromozomální translokace je v 85–96 % vznik fúzního genu *EWSR-FLI1*, jehož produkt působí jako onkogen zásadní pro tumorigenezi. Nejčastěji se vyskytuje u adolescentů a mladých dospělých. Postihuje primárně diafýzy dlouhých kostí, pánevní a osový skelet, vzácností není ani extraoseální postižení. Jedná se o vysoce maligní nádorové onemocnění, které se, ve většině případů již v době diagnózy, vyznačuje přítomností mikrometastáz. Léčba je multimodální, zahrnuje lokální terapii – chirurgie, radioterapie – i systémovou léčbu chemoterapií. Největší výzvou v terapii zůstává dlouhodobá efektivní systémová kontrola onemocnění. Pro zlepšení celkového přežití, zejména u pacientů s vysokým rizikem, jsou nezbytné inovativní terapeutické strategie, jelikož možnosti podávání chemoterapie dosáhly svého maxima stran toxicity léčby. Management diagnostiky i terapie má probíhat ve specializovaných sarkomových centrech. **Cíl:** Tento článek by měl poskytnout aktuální přehled o diagnostice a terapii Ewingova sarkomu.

### Klíčová slova

Ewingův sarkom – chemoterapie – cílená léčba

### Summary

**Background:** Ewing sarcoma belongs to the family of undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue. It is characterized by a gene fusion involving *EWSR1* and an *ETS*-family transcription factor gene. In 85–96% of cases, a specific chromosomal translocation results in the *EWSR1-FLI1* fusion gene, whose product functions as an oncogene essential for tumorigenesis. Ewing sarcoma is most common in adolescents and young adults. It primarily affects the diaphyses of long bones, the pelvis, and the axial skeleton, although extraosseous involvement is not uncommon. This is a highly malignant neoplasm, and in most cases, micrometastases are already present at the time of diagnosis. The treatment is multimodal and includes local therapy (surgery and/or radiotherapy) and systemic chemotherapy. One of the greatest therapeutic challenges remains the long-term systemic control of the disease. To improve overall survival – especially in high-risk patients – innovative treatment strategies are essential, as the potential for intensifying chemotherapy has reached its limit due to treatment-related toxicity. Both diagnostic and therapeutic management should take place in specialized sarcoma centers. **Aim:** This article aims to provide an up-to-date overview of current diagnostic and therapeutic approaches in Ewing sarcoma.

### Key words

Ewing sarcoma – chemotherapy – targeted therapy

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

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

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

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



**MUDr. Anna Nohejlová Medková**  
Onkologická klinika  
Pracoviště Motol  
V Úvalu 84/1  
150 00 Praha 5  
e-mail: anna.nohejlova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 8. 2025

Přijato/Accepted: 19. 11. 2025

doi: 10.48095/ccko202699

## Úvod, epidemiologie

Ewingův sarkom (EwS) je pojmenován po americkém profesorovi Jamesi Ewingovi (1866–1943), který byl ve své době průkopníkem výzkumu a léčby maligních onemocnění (obr. 1). V roce 1920 popsal zhoubný nádor kosti, který po něm byl později pojmenován [1].

Incidence EwS je 0,3/100 000 obyvatel za rok (u kavkazské rasy). Nejčastěji postihuje adolescenty a mladé dospělé, častěji se vyskytuje u chlapců, mužů. Medián věku výskytu je 15 let [2]. V klinické praxi se setkáváme i s pacienty staršího věku.

Nádor může vzniknout prakticky kdekoliv, přičemž nejčastěji postihuje diáfýzy dlouhých kostí, zejména femuru, dále pánev, žebra a axiální skelet. Výjimkou však nejsou ani extraoseální manifestace, v ČR je např. popsán případ 15leté pacientky s primárním postižením děložního čípku [3] nebo 54leté nemocné s primárním postižením močového měchýře [4]. Přibližně 20–25 % pacientů má v době diagnózy metastatické onemocnění, přičemž metastázy se nejčastěji nacházejí v plicích (70–80 %), kostech a kostní dřeni (40–45 %). Přítomnost metastáz významně zhoršuje prognózu pacientů [5].

Mezi prognostické faktory se řadí věk (< 15 let vs. ≥ 15 let), objem nádoru (< 200 ml vs. ≥ 200 ml), primární lokalizace (končetiny vs. osový skelet), známá přítomnost vzdálených metastáz, patologická odpověď na neoadjuvantní terapii. Na základě těchto faktorů byly stanoveny prognostické skupiny: pacienti

s dobrou prognózou (lokalizované onemocnění < 200 ml, dobrá odpověď na neoadjuvantní léčbu) a nemocní se špatnou prognózou (lokalizované onemocnění ≥ 200 ml, špatná odpověď na neoadjuvantní léčbu). Nejhorší prognózu mají pacienti primárně generalizovaní, prognóza je lepší u těch, kteří mají metastatické onemocnění izolovaně v plicích oproti pacientům s metastázami v jiných lokalizacích [2].

## Diagnostika

Základní pilíře diagnostiky jsou klinický obraz, zobrazovací metody a biotické vyšetření včetně histologického, imunohistochemického a molekulárně-genetického vyšetření.

Tyto diagnostické postupy vyžadují multidisciplinární přístup a jsou klíčové pro včasné zahájení léčby a zlepšení prognózy pacientů.

## Klinický obraz

EwS se projevuje lokálně i systémově. Mezi nejčastější lokální příznaky patří: bolest v oblasti postižené kosti nebo končetiny, která často zesiluje v noci nebo při fyzické aktivitě. Otok a zarudnutí v oblasti nádoru. Zvýšená teplota kůže nad postiženým místem.

Mezi celkové příznaky patří: horečky, únava, hubnutí. V laboratoři dochází k vzestupu zánětlivých parametrů a laktátdehydrogenázy (LDH).

Diferenciálně diagnosticky mohou být tyto příznaky zaměněny za osteo-

myelitidu nebo jiné nádorové onemocnění kostí (osteosarkom, lymfom, Langerhansova histiocytóza či metastázy – neuroblastom) [2].

## Zobrazovací metody

Správný výběr zobrazovací metody je klíčový pro stanovení diagnózy, posouzení rozsahu onemocnění a následný terapeutický postup. Základem je MR a pozitronová emisní tomografie (PET/CT) či CT.

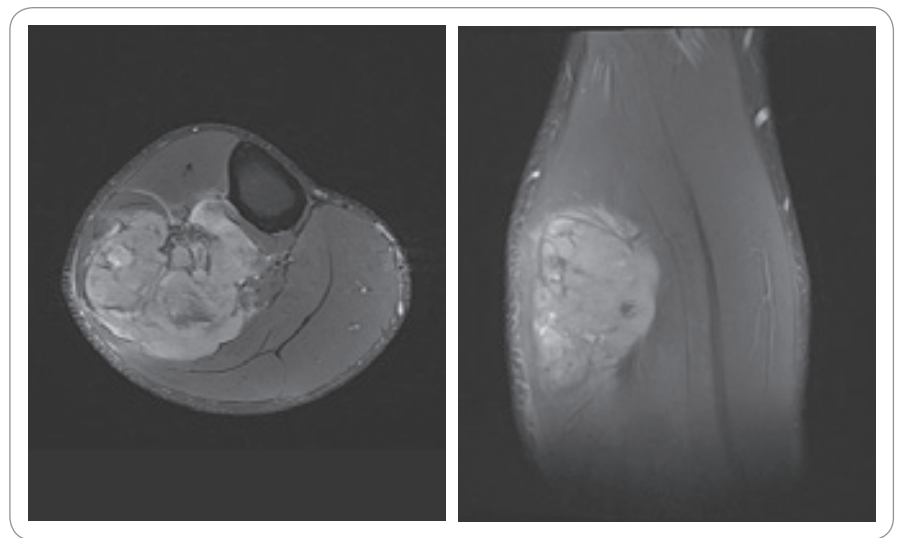
MR je metodou volby při podezření na EwS, neboť poskytuje detailní informace o lokální invazi nádoru a jeho vztahu k okolním strukturám (obr. 2). Používají se sekvence T1 a T2 s kontrastní látkou (gadolinium), které odhalují charakteristické znaky tumoru, jako jsou ostrá přechodová zóna mezi nádorem a zdravou kostní tkání, edém v okolí tumoru, zvýšené vychytávání kontrastní látky (gadolinium enhancement), přítomnost měkkotkáňové složky. Pro vyloučení tzv. skip metastáz je nutné vyšetření celého kompartmentu. MR se také uplatňuje v hodnocení terapeutické odpovědi a sledování nemocných po ukončení léčby.

PET/CT s fluorodeoxyglukózou značenou fluorem-18 (<sup>18</sup>F-FDG), je další klíčovou metodou k určení rozsahu onemocnění a vyloučení vzdálených metastáz [5].

V rámci zobrazovacích metod provádíme před zahájením terapie i vyšetření srdce pomocí echokardiografie z důvodu aplikace antracyklinů.



Obr. 1. James Ewing, patolog, 1866–1943



Obr. 2. MR snímky – Ewingův sarkom, proximální fibuly vpravo.

### Biopické vyšetření

Diagnostickou biopsií je nutné provádět ve specializovaných centrech zaměřujících se na diagnostiku a terapii sarkomů, po konzultaci s ortopedickým nebo chirurgickým týmem, který bude provádět následnou definitivní operaci tumoru, včetně odstranění kanálu po biopsii. Provádí se na základě magnetické rezonance. Pro správné vyhodnocení je důležitý dostatek materiálu, doporučuje se získat více vzorků z jedné biopsie, proto je nedostačující biopsie pouze tenkou jehlou [2]. Využívá se incizionální biopsie, otevřená biopsie nebo biopsie širokou jehlou. Dostačující je odběr z extraoseální složky tumoru. Kostní biopsii provádíme pouze v případech, že je tumor lokalizován pouze v kosti. Bez ohledu na metodu biopsie je důležité vyvarovat se vzniku hematomu a kontaminace neurovaskulárních struktur a tkání. Veškerá okolní tkáň, která by mohla být kontaminována, musí být následně resekována.

Za určitých okolností se biopsie provádí i v případě recidivy onemocnění, jednak pro potvrzení, že se jedná o recidivu, a také pro případ dalšího genetického testování.

Při negativitě PET/CT neprovádíme odběr kostní dřevě.

Biopsie, nezbytná pro definitivní diagnózu, zahrnuje:

- 1) Histologické vyšetření, které potvrdí přítomnost nediferencovaných malých, kulatých nádorových buněk s vysokou mitotickou aktivitou.
- 2) Imunohistochemické vyšetření zaměřené na detekci typických markerů, jako jsou CD99 a *FLI-1*. CD99 je vysoce senzitivní, ale málo specifický znak, objevuje se u 90 % EwS, ale vyskytuje se i v normálních tkáních a u různých dalších nádorových onemocnění, typicky u lymfomů. Dalším senzitivním, ale nespecifickým znakem je exprese *FLI1*.
- 3) Molekulárně patologické a molekulárně genetické vyšetření, která jsou nutná pro definitivní potvrzení diagnózy EwS.

Typické pro EwS jsou translokace t(11;22)(q24;q12) vedoucí k fúzi genů *EWSR1-FLI1* (v 85 %) a t(21;22)(q22;q12) vedoucí k fúzi genů *EWSR1-ERG* (v 10 %).

Metodou fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) detekujeme přestavbu genů *EWSR1* anebo pomocí polymérazové řetězové reakce v reálném čase (RT-PCR) lze detekovat fúze genu *FET-ETS* specifických pro EwS. Tato vyšetření jsou používána více než 25 let [6]. Stanovení *EWSR1* je důležité pro diferenciální diagnostiku dalších podtypů nesoucích fúze *EWSR1* s non-ETS geny (*PATZ1*, *NFATc2*) či zcela jiných druhů sarkomů (desmoplastický malobuněčný nádor, světlobuněčný sarkom, extraskeletální myxoidní chondrosarkom). Jako odlišná nozologická jednotka se vyčleňují CIC rearanžované, resp. BCOR alterované sarkomy [7]. V současné době je součástí vyšetření i molekulárně genetické testování (next generation sequencing – NGS). Použití NGS je doporučeno pro malé kulatobuněčné nádory, u kterých metodou FISH ani RT-PCR nemůžeme potvrdit diagnózu EwS [2,5].

### Laboratorní vyšetření

Z laboratorních metod vyšetřujeme krevní obraz a biochemii, včetně LDH a CRP [2].

### Terapie

V léčbě EwS se uplatňuje lokální i systémová léčba. Primárně se řídíme doporučením multidisciplinárního týmu a doporučenými postupy, které vycházejí z mezinárodních randomizovaných klinických studií. Tyto protokoly jsou určeny především pro dětskou populaci a pacienty mladšího dospělého věku. Ve své praxi se setkáváme i s pacienty staršího věku, kde je nutné terapeutický přístup modifikovat s ohledem na závažnou toxicitu léčby. Veškerá léčba má probíhat ve specializovaných sarkomových centrech, kde je k dispozici tým odborníků na danou problematiku.

### Lokální terapie

V lokální léčbě se uplatňuje chirurgie nebo radioterapie (RT). Operační řešení dosahuje lepší lokální kontroly oproti definitivní RT. Při volbě metody zvažujeme riziko lokální recidivy vs. funkční výsledek a pozdní následky obou modalit.

Radikální operační výkon následuje standardně po neoadjuvantní chemoterapii (CHT). Pouze v případech hrozcích

komplikací, např. míšní komprese, je možná primární operace. Podstatou chirurgického zákroku je široká resekce založená na primární velikosti nádoru. Dle lokalizace primárního tumoru mohou být součástí operačního výkonu i rekonstrukční chirurgické techniky. Primární amputace je prováděna pouze ve vzácných případech.

Histopatologická odpověď má zásadní vliv na riziko lokální recidivy. Za adekvátní odpověď na CHT se považuje přítomnost více než 90 % nekrotiz. Chirurgická léčba se může zvažovat i u primárně metastatického onemocnění či relabujícího onemocnění a měla by být doplňkem k systémové léčbě [5].

### Radioterapie

Radiosenzitivita EwS byla rozpoznána již v době popisu onemocnění Jamesem Ewingem. RT se využívá buď jako definitivní metoda u inoperabilních nádorů, nebo v kombinaci s operací před výkonem nebo po něm. Předoperačně se používá v případě progresu primárního nádoru, v případě předpokládané R1 nebo R2 resekce. Po operaci je indikována při intralezionální či R+ resekci, event. při špatné histologické odpovědi na neoadjuvantní CHT (více než 10 % viabilní tkáň v tumoru). Používají se techniky RT s modulovanou intenzitou (intensity-modulated radiotherapy – IMRT), event. protonové terapie.

U metastatického onemocnění může být RT důležitou součástí multimodální léčby, kdy všechna mimoplicní ložiska mohou být ozářena nižší dávkou, pro oligometastatické onemocnění se využívají techniky stereotaktické RT. RT celých plic (whole-lung irradiation – WLI) je v současné době využívána vzácně, a to spíše u dětí než u dospělých. Zvažuje se u pacientů s izolovaným metastatickým postižením plic a s dobrou odpovědí na CHT. RT má své místo i v paliativní péči [5,8].

### Systémová léčba

Systémová léčba je nedílnou součástí terapie EwS. V první linii léčby je standardem aplikace neoadjuvantní a po resekci primárního tumoru adjuvantní CHT. V současné době používáme režim v rámci protokolu EURO EWING 2012 na



Pro pacienty je vhodné zařazení do mezinárodních klinických studií. Od roku 2015 probíhá pro pacienty s recidivou EwS randomizovaná studie rEECur, jejímž cílem je porovnat různé režimy CHT a určit, který z nich má největší efektivitu a nejméně závažných nežádoucích účinků. Nábor pacientů do ramen topotekan a cyklofosamid, irinotekan a temozolomid a také gemcitabin s docetaxelem byl uzavřen, jelikož se neprokázala superiorita oproti monoterapii s ifosfamidem. V současnosti je možno zařazovat pacienty do ramene s ifosfamidem (nově v kombinaci s lenvatinibem) nebo s karboplatinou a etoposidem [11]. Studie je vedena ve Velké Británii a z regulačních důvodů není t. č. možné v ČR pacienty zařadit. Před odchodem Velké Británie z EU jsme na našem pracovišti zařadili pět pacientů.

Pro pacienty léčené ve vyšších liniích není standardní terapie a jedná se o léčbu s paliativním záměrem. Tito nemocní jsou kandidáti pro zařazení do klinických studií fáze I/II. Existuje nenaplněná potřeba nových terapeutických možností pro tyto pacienty.

Léčba pomocí CHT dosáhla svého maxima, co se týče její intenzity. Pro její toxicitu nelze již dávky navyšovat, proto je v současné době ve fázi klinického testování cílená terapie používána u jiných typů nádorových onemocnění. Cílem výzkumu je i léčba založená na mechanismu vzniku nádorového onemocnění [5].

### Cílená léčba

Mezi preparáty s určitým pozitivním efektem se řadí kabozantinib či regorafenib.

Kabozantinib je multityrozinkinázový inhibitor (mTKI) a byl testován ve studii CABONE u pacientů s relabovaným EwS. Zařazeno bylo 39 pacientů, 10 z nich (26 %) dosáhlo objektivní odpovědi v 6 měsících. Kabozantinib by mohl být zvažován s ohledem na prokázaný protinádorový efekt a dobrou toleranci jako léčba druhé a vyšší linie u pacientů s předchozí významnou hematologickou toxicitou, jako nechemoterapeutická varianta s benefitem tabletové léčby. Před zavedením do běžné praxe je potřeba další výzkum [5,12].

Regorafenib je dalším TKI, testován proti placebo u pacientů progredujících na standardní terapii ve studii REGOBONE. Medián doby do progresu (progression-free survival – PFS) byl 11,4 týdne v rameni s regorafenibem oproti 3,9 týdne v rameni s placebem. Lze předpokládat, že regorafenib může lehce prodloužit dobu do další progresu onemocnění po selhání předchozích linií CHT [13].

Dále proběhla studie fáze I s talazoparibem + irinotekanem ± temozolomidem, kdy byla prokázána jistá aktivita, ovšem zde je potřeba další výzkum [14]. Další testovanou léčebnou variantou je kombinace inhibice CDK4/6 a IGF1R [15]. Probíhá (pre)klinický výzkum na terapeutické zacílení na *EWSR1-FLI1* [5].

### Imunoterapie

Nízká mutační nálož a nedostatek nádorově specifických antigenů (TSAs) řadí EwS mezi tzv. imunologicky „chladné“ nádory, což zásadně omezuje účinnost standardních imunoterapií. Zároveň je u EwS často přítomna nízká exprese MHC I, zvýšená exprese kontrolních bodů a imunosupresivní nádorové mikroprostředí bohaté na M2 makrofágy, které podporují růst nádoru. Současné možnosti imunoterapie (checkpoint inhibitory, onkolytické viry, nádorové vakcíny a adoptivní buněčné terapie (např. CAR T, TCR-transgenní T buňky)), které přinesly zásadní průlom u imunogenních nádorů, jsou u pediatrických sarkomů včetně EwS pro nízkou účinnost omezené. Pro zlepšení účinnosti imunoterapie u EwS je nezbytné cílit jak na nádorové buňky, tak na jejich mikroprostředí [16].

### Cíle dalšího výzkumu

Přes trvající výzkum onemocnění a intenzifikaci terapie je ve srovnání s ostatními maligními nádory prognóza pacientů s EwS stále špatná. Další výzkum probíhá na mezinárodní úrovni. Naše pracoviště je zapojeno na úrovni klinických studií do spolupráce s EuroEwing Consortium (EEC). Strategií výzkumu je sjednotit vyšetření vzorků nádorové tkáně, vytvoření biobank a na základě toho identifikovat a validovat molekuly

látní stratifikaci, identifikovat mechanizmy patogeneze, rezistence, analyzovat biomarkery zodpovědné za relaps. Mezi další cíle se řadí i výzkum nádorového mikroprostředí a vývoj vhodných preklinických modelů [17].

V rámci prekliniky je využíván mimo jiné integrovaný přístup zahrnující transkriptomiku, proteomiku a metylomiku ke komplexní analýze primárních nádorů i metastáz EwS vedoucích k identifikaci specifických signálních drah a kandidátních genů, které by mohly hrát roli v progresi a agresivitě onemocnění. Jiné výzkumné skupiny rozšiřují poznání o EwS pomocí jednobuněčné RNA-sekvenování (scRNA-seq), epigenomických profilací a dalších multiomických přístupů. Tyto strategie umožňují detailní porozumění molekulárním mechanismům regulujícím chování nádorových buněk EwS. Dvě nedávno publikované multiomické studie identifikovaly odlišné dráhy, které EwS buňky pravděpodobně využívají k progresi onemocnění. Jako potenciální regulátory EwS byly identifikovány geny *CREB1*, *LOXHD1* a *FGD4*, které si zasluhují další funkční charakterizaci. Pozornost si zaslouží imunitní modulace prostřednictvím  $IFN\alpha$  nebo  $TNF\alpha$ , která může podporovat vznik metastáz změnou mikroprostředí nádoru.

Celkově je preklinický výzkum důležitý k detailnějšímu porozumění biologii EwS a cílem je usnadnit vývoj terapeutických strategií vedoucích ke zlepšení prognózy pacientů s tímto onemocněním [18].

### Závěr

Prognóza pacientů s EwS závisí na časně a správně diagnóze a na rychlém zahájení léčby. Tyto podmínky je reálné naplnit ve specializovaných centrech, kam mají být nemocní s podezřením na tuto diagnózu co nejdříve odesláni. EwS není jen onemocněním dětského věku, vyskytuje se i u mladých dospělých a ve výjimečných případech i u starších pacientů. Proto je nutné na tuto diagnózu myslet v každém věku. Současný přístup k léčbě je založen na multimodální strategii kombinující CHT, chirurgickou resekci a RT. Právě tento komplexní přístup významně zlepšuje prognózu pacientů, zejména těch s lokalizovanou formou onemocnění.

## Literatura

1. AACR. Founder James Ewing. [online]. Available from: <https://www.aacr.org/governance/james-ewing/>.
2. Fernández CM, Sebio A, Rincon JO et al. Clinical practice guidelines for the treatment of Ewing sarcoma (Spanish Sarcoma Research Group-GEIS). *Clin Transl Oncol* 2025; 27(3): 824–836. doi: 10.1007/s12094-024-03602-5.
3. Bílek O, Holánek M, Zvaríková M et al. Extraosseous Ewings sarcoma, primary affection of uterine cervix – case report. *Klin Onkol* 2015; 28(4): 284–287. doi: 10.14735/amko2015284.
4. Král M, Kurfürstová D, Hartmann I et al. Ewing's sarcoma of the urinary bladder – the urologic and pathologic differential diagnosis and current therapeutic options. *Klin Onkol* 2023; 36(4): 314–319.
5. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S et al. Ewing sarcoma – diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med* 2021; 10(8): 1685. doi: 10.3390/jcm10081685.
6. Procházková P, Vícha A, Kodet R et al. Nádory ze skupiny Ewingova sarkomu – molekulární biologie a genetika. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 205–208.
7. Dehner CA, Lazar AJ, Chrisinger JSA. Updates on WHO classification for small round cell tumors: Ewing sarcoma vs. everything else. *Hum Pathol* 2024; 147: 101–113. doi: 10.1016/j.humpath.2024.01.007.
8. Gupta A, Riedel RF, Shah C et al. Consensus recommendations in the management of Ewing sarcoma from the National Ewing Sarcoma Tumor Board. *Cancer* 2023; 129(21): 3363–3371. doi: 10.1002/cncr.34942.
9. Brennan B, Kirton L, Perrine MB et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400(10362): 1513–1521. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01790-1.
10. Krákorová Adámková D, Tuček Š, Tomášek J et al. Léčba Ewingova sarkomu/periferního neuroektodermálního tumoru dospělých. *Onkologie* 2012; 6(2): 91–95.
11. UCL. rEECur. [online]. Dostupné z: <https://www.ucl.ac.uk/medical-sciences/divisions/cancer/centres-and-networks/euro-ewing-consortium/clinical-trials/reecur>.
12. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 446–455. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30825-3.
13. Duffaud F, Blay JY, Le Cesne A et al. Regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma: results of a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre Phase II study. *Br J Cancer* 2023; 129(12): 1940–1948. doi: 10.1038/s41416-023-02413-9.
14. Federico SM, Pappo AS, Sahr N et al. A phase I trial of talazoparib and irinotecan with and without temozolomide in children and young adults with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer* 2020; 137: 204–213. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.014.
15. Guenther LM, Dharia NV, Ross L et al. A combination CDK4/6 and IGF1R inhibitor strategy for Ewing sarcoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25(4): 1343–1357. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0372.
16. Evdokimova V, Gassmann H, Radvanyi L et al. Current state of immunotherapy and mechanisms of immune evasion in Ewing sarcoma and osteosarcoma. *Cancers* 2022; 15(1): 272. doi: 10.3390/cancers15010272.
17. Geen D, van Ewijk R, Tirtei E et al. Biological sample collection to advanced research and treatment: a fight osteosarcoma through European Research and Euro Ewing Consortium Statement. *Clin Cancer Res* 2024; 30(16): 3395–3406. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0101.
18. Chicón-Bosch M, Sánchez-Serra S, Rosàs-Lapeña M et al. Multi-omics profiling reveals key factors involved in Ewing sarcoma metastasis. *Mol Oncol* 2025; 19(4): 1002–1028. doi: 10.1002/1878-0261.13788.
19. Anderton J, Moroz V, Marec-Bérard P et al. International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours – EURO EWING 2012 Protocol. *Trials* 2020; 21(1): 96. doi: 10.1186/s13063-019-4026-8.

# Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 13. 1., 10. 2. a 17. 3. 2026 ve FN Motol a Homolka naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Cirkulující nádorová DNA jako biomarker pro predikci minimální reziduální nemoci a individualizaci adjuvantní léčby kolorektálního karcinomu – přehled současných poznatků a perspektiv

Circulating tumor DNA as a biomarker for the prediction of minimal residual disease and the individualization of adjuvant therapy in colorectal cancer – a review of current evidence and perspectives

Pirshtuk A.<sup>1</sup>, Büchler T.<sup>1</sup>, Vymetálková V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

<sup>2</sup> Oddělení molekulární biologie nádorů, Ústav Experimentální medicíny AV ČR, Praha

## Souhrn

**Východiska:** Kolorektální karcinom (KRK) zůstává jednou z nejčastějších malignit v ČR. Přes pokroky v chirurgické léčbě přetrvává vysoké riziko recidivy, zejména v důsledku minimální reziduální nemoci (MRN). Stávající postupy sledování, zahrnující kolonoskopii, CT vyšetření a sérové nádorové markery (CEA, CA19-9), vykazují omezenou senzitivitu a specifitu. Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) se v posledních letech prosazuje jako perspektivní biomarker s významným prognostickým a prediktivním potenciálem. **Metodologie:** Článek byl zpracován na základě systematického vyhledávání literatury v databázích PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus a clinicaltrials.gov v období 2005–2025. Zahrnuty byly observační studie, retrospektivní analýzy a randomizovaná klinická hodnocení hodnotící prognostický a prediktivní význam ctDNA u pacientů s KRK. **Výsledky:** Dostupné studie potvrzují, že přítomnost ctDNA po kurativní resekci KRK je silným prediktorem časně recidivy a horšího přežití, zatímco její negativita identifikuje pacienty s nízkým rizikem. Prospektivní projekty (VICTORI, GALAXY, COSMOS) ukázaly, že ctDNA dokáže předpovědět relaps s několikaměsíčním předstihem oproti standardním metodám. Studie BESPOKE CRC zdůraznila, že z adjuvantní chemoterapie profitují zejména pacienti s pozitivní ctDNA. Randomizovaná studie DYNAMIC prokázala, že ctDNA řízený přístup umožňuje deeskalaci adjuvantní terapie bez negativního vlivu na výsledky. Probíhající studie (PEGASUS, SAGITTARIUS, TRACC, DYNAMIC-III, ALTAIR, VEGA) testují efektivitu eskalačních a deeskalačních strategií. Závěr: ctDNA představuje vysoce slibný biomarker pro časnou detekci MRN, stratifikaci rizika a individualizaci adjuvantní terapie u pacientů s KRK. Její zavedení do klinické praxe však vyžaduje potvrzení výsledků v probíhajících randomizovaných studiích a validaci v českých podmínkách, kde je využití ctDNA zatím omezeno převážně na výzkumnou sféru.

## Klíčová slova

kolorektální karcinom – cirkulující nádorová DNA – minimální reziduální nemoc – adjuvantní chemoterapie – tekutá biopsie – personalizovaná onkologie

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

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

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

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



**MUDr. Alina Pirshtuk**  
Onkologická klinika 2. LF UK  
a FN Motol a Homolka  
V Úvalu 84/1  
150 00 Praha 5  
e-mail: pirshtuka@gmail.com

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

doi: 10.48095/ccko2026105

## Summary

**Background:** Colorectal cancer (CRC) remains one of the most common malignancies in the Czech Republic. Despite advances in surgical treatment, the risk of recurrence persists, mainly due to minimal residual disease (MRD). Current surveillance strategies, including colonoscopy, CT imaging, and serum tumor markers (CEA, CA19-9), demonstrate limited sensitivity and specificity. In recent years, circulating tumor DNA (ctDNA) has emerged as a promising biomarker with significant prognostic and predictive potential. **Methodology:** This review was prepared based on a systematic literature search in PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, and clinicaltrials.gov covering the period 2005–2025. Observational studies, retrospective analyses, and randomized clinical trials evaluating the prognostic and predictive role of ctDNA in patients with CRC were included. **Results:** Available studies confirm that the presence of ctDNA after curative resection of CRC is a strong predictor of early recurrence and worse survival, whereas ctDNA negativity reliably identifies patients at low risk. Prospective projects (VICTORI, GALAXY, COSMOS) demonstrated that ctDNA can predict relapse several months earlier than standard methods. The BESPOKE CRC study highlighted that only patients with positive ctDNA significantly benefit from adjuvant chemotherapy. The randomized DYNAMIC trial proved that a ctDNA-guided approach enables safe de-escalation of adjuvant therapy without compromising outcomes. Ongoing studies (PEGASUS, SAGITTARIUS, TRACC, DYNAMIC-III, ALTAIR, VEGA) are testing the efficacy of escalation and de-escalation strategies. **Conclusions:** ctDNA is a highly promising biomarker for early MRN detection, risk stratification, and the individualization of adjuvant therapy in CRC patients. Its implementation in routine clinical practice, however, requires confirmation from ongoing randomized trials and validation in the Czech setting, where the use of ctDNA currently remains limited primarily to research.

## Keywords

colorectal cancer – circulating tumor DNA – minimal residual disease – adjuvant chemotherapy – liquid biopsy – personalized oncology

## Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) patří dlouhodobě mezi nejčastější malignity v ČR, přičemž každoročně postihuje přibližně 7 200 pacientů [1]. Navzdory pokroku v chirurgických technikách, včetně zavedení robotické chirurgie, přetrvává riziko rekurence onemocnění po radikální resekci v rozmezí 14–35 % [2]. Zásadní výzvou se proto stává včasná identifikace pacientů s vysokým rizikem relapsu, a to i po kurativní operaci. Rekurence se nejčastěji objevuje v průběhu prvních 3 let po výkonu [3], což nasvědčuje přítomnosti tzv. minimální reziduální nemoci (MRN), která může perzistovat i po makroskopicky radikální resekci.

Současné doporučené postupy sledování pacientů po operaci KRK zahrnují pravidelné kolonoskopické kontroly, které však bývají pacienty odmítány z důvodu invazivity, náročné přípravy či komorbidit. Další metodou je pravidelné CT vyšetření, jehož opakované provádění však přináší potenciální radiační zátěž [4]. Doplněním sledování jsou sérové nádorové markery, jako např. karcinoembryonální antigen (carcinoembryonic antigen – CEA). Retrospektivní analýzy však ukazují, že senzitivita CEA u pacientů po resekci KRK stadia II se pohybuje v rozmezí 32–53 %, zatímco u stadia III dosahuje 46–59 % [5,6]. Senzitivita CA 19-9 je ještě nižší, 20–30 % [6,7]. Významná pozitivní prediktivní hodnota

těchto markerů byla zaznamenána převážně u pacientů s jejich předoperační elevací [7,8].

Randomizovaná klinická studie FACS porovnávala různé sledovací strategie – izolované monitorování pomocí CEA, CT, jejich kombinaci a minimální sledování. Studie ukázala, že pravidelné CT vyšetření vedlo k vyšší detekci rekurencí (65 %) ve srovnání se samotným CEA (32,5 %), přičemž kombinace obou metod nepřinesla signifikantní přínos [9].

Uvedené skutečnosti zdůrazňují potřebu zavedení nových, spolehlivějších biomarkerů, které by umožnily časnou detekci rekurence. V této souvislosti nabývá na významu tzv. tekutá biopsie – detekce nádorových biomarkerů v periferní krvi nebo jiných tělesných tekutinách (moč, sliny, stolice, mozkomíšní mok) [10]. Mezi nejvýznamnější biomarkery patří cirkulující nádorová DNA (ctDNA), cirkulující nádorové buňky (CTCs), nekódující mRNA molekuly, např. mikroRNA a dlouhé nekódující RNA, extracelulární vezikuly a nádorové proteiny [11].

Ze zmíněných biomarkerů vykazuje právě ctDNA značný potenciál při detekci molekulární reziduální nemoci a predikci časné recidivy KRK. Jde o krátké fragmenty DNA uvolněné z nádorové tkáně do periferní krve, zejména u pokročilých stadií onemocnění. K de-

tekci se využívají vysoce senzitivní molekulárně biologické metody – kvantitativní PCR (qPCR), digitální PCR (dPCR) a sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS), které umožňují zachytit i velmi nízké hladiny nádorové DNA [12].

Výsledky mezinárodních studií ukazují, že ctDNA umožňuje identifikaci pacientů s vysokým rizikem relapsu dříve než konvenční sledovací metody a zároveň usnadňuje deeskalaci terapie u MRN-negativních pacientů bez zhoršení klinických výsledků. Ve vybraných zahraničních centrech se tak ctDNA postupně začleňuje do algoritmů léčby a sledování. V ČR je však její využití zatím omezeno na výzkumnou úroveň, přesto její potenciál zůstává nesporný.

Cílem tohoto článku je podat souhrnný přehled aktuálních poznatků o využití ctDNA v managementu pacientů s KRK, se zvláštním důrazem na její prognostickou hodnotu a roli při rozhodování o adjuvantní terapii.

## Metodologie

Tento přehledový článek byl zpracován na základě systematického vyhledávání relevantních prací v databázích PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus a clinicaltrials.gov, a to za období od ledna 2005 do srpna 2025. Přednost byla dána observačním studiím, randomizovaným klinickým studiím a retrospek-

**Tab. 1. Studie zaměřené na výzkum prognostické role detekce minimální reziduální nemoci u pacientů s kolorektálním karcinomem.**

Studie	Typ testu	Počet pacientů (n)	Hlavní zjištění
IDEA	tumor-informovaný (Signatera)	2 000 (post hoc analýza)	ctDNA pozitivita spojena s horším DFS a OS, významná stratifikace rizika
VICTORI	tumor-informovaný (NeXT Personal)	62 (interim)	ctDNA detekovatelná 4–8 týdnů po operaci má nejvyšší prediktivní hodnotu
GALAXY	tumor-informovaný (Signatera)	2 000 (interim)	MRN pozitivita po resekci → HR 12 pro DFS
COSMOS	tumor-agnostický (Guardant Reveal)	342	citlivost testu 81 %, průměrná doba detekce recidivy 5,3 měsíce před klinickou diagnózou

ctDNA – cirkulující nádorová DNA, DFS – přežití bez nemoci, HR – poměr rizik, MRN – minimální reziduální nemoc, n/a – nelze aplikovat, OS – celkové přežití

ktivním analýzám zahrnujícím pacienty s lokálně pokročilým nebo metastatickým kolorektálním karcinomem. Zařazeny byly práce, které hodnotily detekci a měření ctDNA (pozitivita/negativita) v různých časových bodech, s použitím validovaných metod, publikované v anglickém jazyce.

#### Typy testů: tumor informovaný vs. tumor agnostický

V detekci MRN se uplatňují dva hlavní přístupy [13]:

- **Tumor informovaný (tumor-informed)** vyžaduje počáteční sekvenování nádorové tkáně konkrétního pacienta k identifikaci somatických mutací, které se následně sledují v periferní krvi. Tento přístup vykazuje vyšší senzitivitu a specifitu pro predikci recidivy a disponuje silnější prognostickou hodnotou [13]. Nevýhodou je nutnost tkáňových vzorků, časová náročnost a vyšší cena.
- **Tumor agnostický (tumor-agnostic)** vychází z předdefinovaných panelů genetických či epigenetických změn detekovaných přímo z plazmy. Jeho výhodou je širší použitelnost a nezávislost na dostupnosti původní nádorové tkáně. Nevýhodou bývá nižší senzitivita a prognostická hodnota [14].

Rozlišení těchto strategií je zásadní, protože volba metody má přímý dopad na interpretaci výsledků, srovnatelnost klinických studií a potenciální im-

plementaci ctDNA testování do rutinní praxe.

#### Prognostická role detekce minimální reziduální nemoci

Otázka, zda ctDNA může být spolehlivým prognostickým markerem po kurativní resekci KRK, byla zkoumána již před více než 20 lety [15,16], avšak převážně v rámci retrospektivních studií [17]. Prospektivní práce Diehla et al. (2008) ukázala, že ctDNA byla zjištělná u všech pacientů se stadii II–IV KRK před operací a že její přetrvávání po chirurgickém výkonu predikovalo rekurenci do jednoho roku. ctDNA se zároveň ukázala jako citlivější marker než CEA [18].

Na tento koncept navázala řada studií zaměřených na kvantitativní i kvalitativní hodnocení ctDNA a na identifikaci konkrétních mutací odrážejících heterogenitu nádorové populace (tab. 1) [12]. Klinicky významná studie **IDEA**, primárně zaměřená na stanovení optimální délky adjuvantní léčby pacientů se stadiem III KRK, navíc zahrnovala i analýzu ctDNA pomocí tumor informovaného panelu Signatera (Natera Inc.). ctDNA byla po resekci detekovatelná u 19,7 % pacientů. Pětileté přežití bez recidivy (disease-free survival – DFS) činilo 33,1 % u ctDNA pozitivních oproti 81,0 % u ctDNA negativních pacientů. Pětileté celkové přežití (overall survival – OS) bylo 52,7 % vs. 89,4 % (HR 5,31; 95% CI 3,75–7,51;  $p < 0,0001$ ). Analýzy dále ukázaly, že délka chemoterapie měla významný vliv u pacientů s pozitivní

ctDNA, zejména ve skupině s nízkým klinickým rizikem (T1-3/N1), kde 2leté DFS bylo dvojnásobně vyšší u pacientů, kteří podstoupili 6měsíční adjuvantní chemoterapie (ACT) oproti 3měsíční (66,7 % vs. 31,6 %) [19].

Z prospektivních studií, které se přímo věnují zkoumání prognostické role ctDNA, stojí za zmínku kanadská studie **VICTORI** a rozsáhlá japonská studie **GALAXY**. GALAXY je observační částí projektu **CIRCULATE-Japan**, v jehož rámci probíhají také dvě randomizované kontrolované studie fáze III – **VEGA** a **ALTAIR** – zkoumající efektivitu strategií eskalace a deeskalace adjuvantní léčby v závislosti na ctDNA statusu po radikálním chirurgickém výkonu [20].

V obou studiích, tedy **VICTORI** i **GALAXY**, je využíván tumor informovaný přístup k monitoraci ctDNA u pacientů s KRK stadia I–IV po kurativní resekci. Studie **VICTORI** používá panel **NeXT Personal**, který umožňuje analyzovat až 1 800 unikátních tumor specifických mutací zjištěných pomocí WGS z primárního nádoru konkrétního pacienta [21]. Analýza ctDNA se provádí před operací, poté každé 2 týdny v období 2–8 týdnů po resekci a následně v delších intervalech až do 3 let sledování. Díky tomu je možné extrémně citlivé monitorování ctDNA v periferní krvi. Metodologicky je tato studie zaměřena na detailní sledování kinetiky ctDNA s cílem stanovit optimální časový rámec pro detekci MRN po operaci a předvídání recidivy.

Ačkoliv studie stále probíhá, v lednu 2025 již byly publikovány interim výsledky po roce sledování kohorty 60 pacientů léčených ve Vancouver Cancer Centre. Tyto výsledky ukázaly, že detekce ctDNA v tzv. landmark okně mezi 4. a 8. týdnem po operaci měla nejvyšší prediktivní hodnotu pro následnou recidivu – HR 12,86 (95% CI 2,74–60,28,  $p = 0,0012$ ) pro 4. týden; HR 16,14 (95% CI 3,52–74,09;  $p = 0,0004$ ) pro 8. týden. U pacientů s prokázanou recidivou (15 z 60 hodnocených, tj. 25 %) byla přítomnost ctDNA detekovatelná v mediánu 194 dní (rozmezí 5–397) před radiologickým průkazem onemocnění. Koncentrace ctDNA při první detekci se u 64,3 % pacientů s recidivou pohybovala v ultra low rozmezí (< 100 ppm). Tyto výsledky potvrzují vysokou senzitivitu a prognostický význam testu a zároveň navrhuji optimální landmark okno pro stanovení MRN v intervalu 4–8 týdnů po operaci [22].

Japonská studie **GALAXY**, jejíž neaktuálnější předběžné výsledky byly publikovány na podzim 2024, na rozdíl od VICTORI využívá méně citlivý 16variantní panel **Signatera**. Vyniká však rozsáhlostí – zahrnuje kolem 6 000 pacientů z 157 center, převážně v Japonsku. Odběry jsou prováděny před neoadjuvantní léčbou a/nebo resekci, dále 4 týdny po resekci a následně každé 3 měsíce. Cílem je vyhodnotit vliv pozitivivity ctDNA po operaci na DFS a OS. Interim analýza zahrnuje 2 109 pacientů s KRK stadia II–IV a mediánem sledování 23 měsíců. MRN status byl stanoven 4 týdny po resekci. MRN pozitivních bylo 15,93 % (336/2109). Z této MRN pozitivní skupiny recidivovalo 78,27 % pacientů (263/336), zatímco u MRN negativních (1 773 pacientů) zaznamenalo recidivu pouze 13,14 % pacientů (233/1773). V souladu s výsledky jiných studií tato data potvrzují, že přítomnost ctDNA v periferní krvi po operaci je silným prediktorem recidivy (HR 11,99; 95% CI 10,02–14,35;  $p < 0,0001$ ). Dále se ukázalo, že ctDNA pozitivita byla významně spojena s kratším OS ve srovnání s ctDNA negativními pacienty (HR 9,68; 95% CI 6,33–14,82;  $p < 0,0001$ ). Tříleté OS činilo 71,80 % (95% CI 63,40–78,60 %;  $p < 0,0001$ ) oproti 96,0 % (95% CI

94,30–97,20 %;  $p < 0,0001$ ). U pacientů, kteří prodělali recidivu, byla pozitivita ctDNA v době záhytu recidivy spojena s kratším OS (HR 2,71; 95% CI 1,64–4,47;  $p < 0,0001$ ).

Studie zároveň sledovala prognostický význam clearance ctDNA po ACT. Trvalé vymizení ctDNA v reakci na ACT bylo spojeno s příznivější prognózou oproti přechodnému vymizení. Dvouleté DFS činilo 89,0 % oproti 3,3 % a 2leté OS 100,0 % oproti 82,3 % [23,24].

Další významné výsledky přinesla studie **COSMOS**, která využívá tumor agnostický test **Guardant Reveal**. Tento test je unikátní tím, že nevyžaduje analýzu primární nádorové tkáně, ale zaměřuje se na více než 20 000 epigenomických oblastí přímo v plazmě [25].

Studie zahrnovala longitudinální sledování 342 pacientů s KRK stadia I–III a analyzovala více než 1 900 vzorků plazmy odebraných po operaci. Výsledky ukázaly vysokou citlivost i specifitu pro predikci recidivy v různých časových bodech po chirurgickém zákroku. Průměrná doba předstihu detekce recidivy pomocí ctDNA činila 5,3 měsíce před klinickým potvrzením.

Senzitivita dosahovala 81 % u pacientů s KRK stadia II a vyššího. Nejvyšší byla při detekci jaterních metastáz (100 %), nižší u metastáz plicních (53 %) a peritoneálních (40 %). Tyto výsledky potvrzují, že i tumor agnostický přístup může poskytovat relevantní klinické informace a představuje dostupnější variantu monitorování MRN [26].

Výše zmíněné studie potvrzují slibný potenciál ctDNA jako neinvazivního biomarkeru, který umožňuje přesnější rizikovou stratifikaci, sledování účinnosti léčby a časnou detekci recidivy v reálném čase u pacientů s KRK po chirurgické léčbě. Tyto výsledky zároveň vytvořily základ pro další prospektivní studie zaměřené na hodnocení efektivity a bezpečnosti ctDNA řízených přístupů při rozhodování o strategii adjuvantní léčby (tab. 2).

#### ctDNA řízené rozhodování o léčbě

V lednu 2025 byly prezentovány výsledky finální subanalýzy kohorty 1 001 pacientů s KRK stadia II–III americké prospektivní observační studie

BESPOKE CRC, která hodnotila úlohu ctDNA při rozhodování o adjuvantní léčbě a při detekci recidivy onemocnění u pacientů. Pozitivita ctDNA po operaci byla detekována u 8,1 % nemocných ve stadiu II (34/420) a u 24,9 % ve stadiu III (126/505). V obou případech byla spojena s významně horším DFS (stadium II: HR 10,4;  $p < 0,0001$ ; stadium III: HR 10,1;  $p < 0,0001$ ).

Analýza přítomnosti ctDNA byla provedena odděleně u pacientů pouze sledovaných ( $n = 368$ ) a u pacientů léčených ACT ( $n = 597$ ). V observační kohortě byla pozitivita ctDNA v průběhu sledování zaznamenána u 6,8 % (22/323) pacientů stadia II a u 33,3 % (15/45) pacientů stadia III. V obou případech byla spojena s významně horším DFS (stadium II: HR 34,9;  $p < 0,0001$ ; stadium III: HR 34,1;  $p = 0,0008$ ).

V průběhu sledování kohorty léčené ACT se pozitivita ctDNA objevila u 10,9 % (12/110) pacientů stadia II a u 21,1 % (103/487) pacientů stadia III. I zde byla pozitivita spojena s horším DFS (stadium II: HR 131,4;  $p < 0,0001$ ; stadium III: HR 54,6;  $p < 0,0001$ ).

Pozoruhodným zjištěním studie **BESPOKE CRC** bylo, že z ACT profitovali pouze pacienti s prokázanou MRN. U ctDNA pozitivních nemocných, u nichž byla ACT podána do 6 týdnů od operace, došlo k významnému prodloužení DFS oproti samotnému sledování. Naproti tomu u pacientů MRN negativních byly výsledky DFS prakticky totožné bez ohledu na podání chemoterapie [27].

Hlavním omezením této studie je její design – jednalo se o prospektivní observační studii, nikoli o randomizovanou kontrolovanou studii (RCT). Právě výsledky z RCT jsou však nezbytné k tomu, aby se ctDNA mohla etablovat jako spolehlivý biomarker pro identifikaci MRN a aby byla zařazena do klinické praxe pro individualizaci pooperační léčby.

Tento deficit se snaží vyrovnat několik aktuálně probíhajících RCT realizovaných v mnoha centrech po celém světě [28]. Přestože se liší designem, všechny mají společný cíl – porovnat standardní postupy indikace a podání ACT s přístupy řízenými výsledky ctDNA.

První randomizovaná kontrolovaná studie, která hodnotila ctDNA řízený

Tab. 2. Studie zkoumající roli využití ctDNA v řízení léčby pacientů s kolorektálním karcinomem.

	Typ testu	Počet pacientů (n)	Design studie	Hlavní zjištění
BESPOKE CRC	tumor-informovaný (Signatera)	1 001	prospektivní observační studie, analýza DFS dle MRN statusu a ACT	MRN pozitivita po resekci → HR 10–11 pro DFS
DYNAMIC	tumor-informovaný (Safe-SeqS)	450	RCT, srovnání ctDNA-řízeného podání ACT oproti SoC	ctDNA-řízený přístup je stejně účinný jako SoC → 5leté DFS 88 % vs. 87 % (SoC), 5leté OS 93,8 % vs. 93,3 % (SoC)
MEDOCC-CrEATE	tumor-informovaný	probíhá nábor	RCT, podání ACT pacientům s MRN bez indikace ACT dle současných doporučení	výsledky zatím nebyly publikovány
VEGA	tumor-informovaný (Signatera)	probíhá nábor	RCT, podání nebo vynechání ACT u pacientů s MRN	výsledky zatím nebyly publikovány
ALTAIR	tumor-informovaný (Signatera)	probíhá nábor	RCT, eskalace léčby pomocí FTD-TPI při ctDNA+ kdykoli do 2 let po operaci	medián DFS 9,76 vs. 3,96 měsíce u pacientů s oligometastatickým CRC stadia IV po radikální resekci
TRACC-C	tumor-agnostický (Guardant Reveal)	n/a (TRACC-B: n ≈ 200+)	RCT, deeskalace léčby u pacientů s MRN	výsledky zatím nebyly publikovány
PEGASUS	tumor-agnostický (Guardant Reveal)	135 (interim)	RCT, sekvenční léčba dle MRN pozitivity a clearance	výsledky zatím nebyly publikovány
SAGITTARIUS	tumor-informovaný (Signatera)	n/a	RCT, eskalace a deeskalace léčby dle MRN statusu	výsledky zatím nebyly publikovány
DYNAMIC-III	tumor-informovaný	n/a	RCT, eskalace léčby (včetně FOLFOXIRI) u MRN+	riziko recidivy výrazně stouvalo s vyšší ctDNA zátěží, eskalace adjuvantní chemoterapie u MRN+ nevedla ke zlepšení DFS

ACT – adjuvantní chemoterapie, ctDNA – cirkulující nádorová DNA, DFS – přežití bez nemoci, HR – poměr rizik, MRN – minimální reziduální nemoc, n – počet pacientů, n/a – nelze aplikovat, OS – celkové přežití, RCT – randomizovaná kontrolovaná studie, SoC – standardní léčebný postup

přístup, byla **DYNAMIC**. Pacienti se stadiem II KRK po resekci byli randomizováni do dvou skupin: v jedné byla léčba řízena podle výsledků ctDNA (ACT byla podávána pouze ctDNA pozitivním pacientům), zatímco druhá skupina podstoupila standardní management podle platných guidelines [29].

Při mediánu sledování 59,7 měsíce bylo 5leté DFS 88 % u pacientů řízených pomocí ctDNA a 87 % u pacientů se standardním přístupem. Pětileté OS činilo 93,8 % vs. 93,3 % (HR 1,05; 95% CI 0,47–2,37; p = 0,887). Studie zároveň prokázala, že clearance ctDNA během ACT byla silným prediktorem dobré prognózy: 5leté DFS dosáhlo 97 % u pa-

cientů s clearance ctDNA po léčbě oproti 0 % u těch s přetrvávající pozitivitou ctDNA (p < 0,001) [30].

Na pacienty s KRK stadia II se zaměřila i nizozemská studie **MEDOCC-CrEATE**. V ní jsou pacienti, kteří podle guidelines nemají indikaci k ACT, randomizováni k podání či nepodání režimu CAPOX (kapecitabin, oxaliplatin) na základě pozitivivity ctDNA [31]. Podobný design mají i dánská studie **IMPROVE-IT** a americká studie **COBRA**, která navíc podrobně zkoumá význam rychlosti clearance ctDNA u MRN pozitivní kohorty [32,33].

Intervenční ramena projektu **CIRCUL-LATE-Japan** testují možnosti eskalace a deeskalace léčby. Studie **VEGA** rando-

mizuje MRN negativní pacienty po kurativní resekci ke standardní 3měsíční chemoterapii CAPOX nebo k jejímu vynechání [20]. Studie **ALTAIR** testuje přínos eskalace léčby pomocí trifluridin/tipiracilu oproti placebo u pacientů s pozitivní ctDNA kdykoli do 2 let po operaci. Předběžné výsledky ukazují, že nejvíce profitovali pacienti s oligometastatickým KRK stadia IV po radikální resekci – medián DFS činil 9,76 vs. 3,96 měsíce (HR 0,53; p = 0,012) [34].

Britská multicentrická studie **TRACC-C**, používající tumor agnostický test Guardant Reveal, zařazuje pacienty s KRK stadia II–III. Cílem je prokázat, že deeskalace ACT na základě negativity ctDNA po

resekci není horší než standardní léčba, a to měřeno 3letým DFS [35].

Výsledky předcházející observační části **TRACC-B** s mediánem sledování 30,3 měsíce ukázaly, že 2leté DFS dosáhlo 91,1 % u pacientů bez detekovatelné ctDNA po operaci oproti 50,4 % u pacientů s detekovanou ctDNA (HR 6,5; 95% CI 2,96–14,5;  $p < 0,0001$ ). Longitudinální senzitivita a specifita tohoto tumor agnostického testu byly 62,1 % (95% CI 42,2–79,3) a 85,9 % (95% CI 78,9–91,3) [36].

Další evropská studie, **PEGASUS**, využívá stejný test Guardant Reveal u pacientů s KRK stadia III a T4N0 stadia II [37]. Design studie předpokládá 3měsíční chemoterapii CAPOX u MRN pozitivních pacientů a 6měsíční monoterapii kapecitabinem u MRN negativních. Po ukončení adjuvantní léčby je prováděna další analýza ctDNA, podle níž se terapie dále upravuje.

První výsledky této studie, prezentované na kongresu ESMO 2023, s mediánem sledování 20,8 měsíce ukázaly, že po operaci byla ctDNA detekována u 26 % pacientů (35/135). Z nich relabovalo 34 % (12/35). Ve skupině MRN negativní došlo k relapsu u 9 % (9/100), což představovalo případy falešné negativity. Po 3měsíčním CAPOX režimu došlo u 31 % MRN pozitivních (11/35) ke konverzi na MRN negativní status. U osmi z těchto pacientů se však ctDNA později znovu objevila nebo došlo k relapsu.

Z pacientů, kteří po CAPOX obdrželi eskalační léčbu v chemoterapeutickém režimu FOLFIRI, zůstalo 52 % (12/23) MRN pozitivních, z nichž polovina (6/12) relabovala. Zbývajících 48 % (11/23) dosáhlo konverze na MRN negativitu a zůstalo bez relapsu k datu analýzy. U 9 % MRN negativních pacientů došlo k relapsu navzdory deeskalaci léčby [38].

Limity senzitivity tumor agnostických testů a relativně malých souborů se snaží překonat evropská multicentrická studie **SAGITTARIUS**. Ta hodnotí efektivitu personalizované eskalace nebo deeskalace adjuvantní léčby na základě pooperační MRN positivity či pozdější konverze. Primárním cílem je 2leté DFS u ctDNA pozitivních pacientů, sekundárními cíli jsou OS, míra konverze ctDNA a nákladová efektivita [39].

Australská studie **DYNAMIC-III** zařadila pacienty s KRK stadia III indikované k ACT. Po stanovení MRN statusu byli randomizováni do dvou ramen: standardní léčba (SoC) bez využití výsledků ctDNA a ctDNA řízená léčba, kde se u MRN pozitivních eskalovalo z kapecitabinu na doublet s oxaliplatinou nebo z doubletu na triplet FOLFOXIRI (5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, irinotekan). U MRN negativních byla naopak terapie deeskalována.

Analýza MRN pozitivní kohorty prezentovaná na ASCO 2025 potvrdila prognostický význam detekce ctDNA po operaci. Riziko recidivy výrazně stouplu s vyšší ctDNA zátěží: 3leté DFS činilo 78 %, 63 %, 36 % a 22 % v kvartilech  $< 0,06$ ; 0,06–0,17; 0,18–1,31 a  $> 1,31$  mutantních molekul/ml ( $p < 0,01$ ). Eskalace ACT, včetně režimu FOLFOXIRI, však nevedla ke zlepšení DFS. Třileté DFS u ctDNA pozitivních pacientů léčených FOLFOXIRI bylo 47 % oproti 51 % při standardní léčbě FOLFOX (5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin) / CAPOX (HR 1,09; 90% CI 0,78–1,53;  $p = 0,7$ ) [40].

Konečně studie **DYNAMIC-Rectal** zkoumala využití ctDNA u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta (LARC). Předběžné výsledky potvrdily prognostickou hodnotu ctDNA a ukázaly, že ctDNA řízený přístup může snížit podávání ACT [41]. Studie však byla předčasně ukončena kvůli změnám v léčebných strategiích LARC (nástup totální neoadjuvantní léčby – TNT) a komplikacím spojeným s pandemií COVID-19.

### Shrnutí a diskuze

ctDNA se v posledních dvou dekádách etablovala jako významný biomarker s potenciálem zásadně změnit přístup k monitoraci a individualizaci adjuvantní léčby u pacientů s KRK. Na rozdíl od tradičně používaných metod, jako je kolonoskopie, CT vyšetření nebo sledování sérových nádorových markerů (CEA, CA 19-9), umožňuje ctDNA časnou detekci minimální reziduální nemoci, přesnější stratifikaci rizika recidivy a predikci odpovědi na léčbu.

Dosavadní prospektivní i retrospektivní studie jednoznačně ukazují, že přítomnost ctDNA po kurativní resekci KRK je silně asociována s vyšším rizikem re-

lapsu a kratším přežitím bez onemocnění i s celkovým přežitím. Naopak negativita ctDNA spolehlivě identifikuje pacienty s nízkým rizikem, kteří mohou profitovat z redukováného sledování a deeskalace ACT. Tyto závěry potvrdila mimo jiné studie IDEA, prospektivní projekty VICTORI a GALAXY i rozsáhlá interim analýza studie COSMOS využívající tumor agnostický přístup.

Výsledky prvních randomizovaných kontrolovaných studií, zejména studie DYNAMIC, prokázaly, že ctDNA řízený přístup umožňuje bezpečně omezit indikaci ACT bez negativního vlivu na onkologické výsledky. Naopak data z projektů PEGASUS a DYNAMIC-III ukázala, že pouhá eskalace intenzity léčby u ctDNA pozitivních pacientů nemusí vést k očekávanému zlepšení prognózy. To podtrhuje potřebu dalšího výzkumu zaměřeného nejen na predikci rizika, ale i na optimalizaci terapeutických strategií u pacientů s přetrvávající pozitivitou ctDNA.

Zajímavým směrem je využití ctDNA u pacientů s LARC. Studie DYNAMIC-Rectal sice potvrdila prognostickou hodnotu ctDNA, avšak byla předčasně ukončena. Aktuální výzkum se zaměřuje na roli ctDNA při identifikaci pacientů s LARC s kompletní klinickou odpovědí na TNT, u nichž by bylo možné bezpečně vynechat chirurgický výkon. V tomto kontextu je citlivost stanovení ctDNA klíčová, aby se předešlo falešně negativním výsledkům a následnému podléčení.

Ekonomická efektivita ctDNA testování představuje další důležitý aspekt. Přestože testy zatím vykazují vyšší náklady, možnost vyhnout se zbytečnému podávání chemoterapie a s tím spojeným komplikacím může vést k významným finančním úsporám v systému zdravotní péče.

V českých realitách se využití ctDNA dosud omezuje především na výzkumné projekty a pilotní klinické hodnocení. Klinická implementace zůstává zatím omezená, a to zejména z důvodu finančních nákladů, omezené dostupnosti testů a absence dat validovaných na české populaci. S ohledem na mezinárodní výsledky však lze očekávat, že ctDNA bude v budoucnu začleněna i do českých doporučených postupů pro sledování a léčbu

pacientů s KRK. Zvláště důležité bude ověřit, zda lze zahraniční výsledky plně aplikovat i na specifika české populace, kde incidence KRK patří k nejvyšším v Evropě.

Celkově lze shrnout, že ctDNA se stává klíčovým nástrojem, který personalizované onkologie. Umožňuje časnou identifikaci pacientů s vysokým rizikem relapsu, individualizaci rozhodování o ACT a efektivnější využití zdravotnických zdrojů. Definitivní zařazení ctDNA do standardní klinické praxe ale vyžaduje výsledky probíhajících randomizovaných studií a validaci v lokálních podmínkách, včetně českého prostředí.

## Dedikace

Projekt Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

## Literatura

- SVOD. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz>.
- Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K et al. Clinical significance of CEA and CA19-9 in postoperative follow-up of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9): 2349–2356. doi: 10.1245/s10434-010-1004-5.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383(9927): 1490–1502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- Smith-Bindman R, Chu PW, Azman Firdaus H et al. Projected lifetime cancer risks from current computed tomography imaging. *JAMA Intern Med* 2025; 185(6): 710–719. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.0505.
- Ho Seung K, Ro Lee M. Diagnostic accuracy of elevated serum carcinoembryonic antigen for recurrence in postoperative stage II colorectal cancer patients: comparison with stage III. *Ann Coloproctol* 2013; 29(4): 155–159. doi: 10.3393/ac.2013.29.4.155.
- Yokota M, Morikawa A, Matsuoka H et al. Is frequent measurement of tumor markers beneficial for postoperative surveillance of colorectal cancer? *Int J Colorectal Dis* 2023; 38(1): 75. doi: 10.1007/s00384-023-04356-2.
- Okamura R, Hasegawa S, Hida K et al. The role of periodic serum CA19-9 test in surveillance after colorectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol* 2017; 22(1): 96–101. doi: 10.1007/s10147-016-1027-4.
- Park IJ, Choi GS, Lim KH et al. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(11): 3087–3093. doi: 10.1245/s10434-009-0625-z.
- Primrose JN, Perera R, Gray A et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(3): 263–270. doi: 10.1001/jama.2013.285718.
- Mauri G, Vitiello PP, Sogari A et al. Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2022; 127(3): 394–407. doi: 10.1038/s41416-022-01769-8.
- Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014; 32(6): 579–586. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2011.
- Vymetalkova V, Cervena K, Bartu L et al. Circulating cell-free DNA and colorectal cancer: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2018; 19(11): 3356. doi: 10.3390/ijms19113356.
- Martínez-Castedo B, Cambor DG, Martín-Arana J et al. Minimal residual disease in colorectal cancer. Tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy. *Ann Oncol* 2025; 36(3): 263–276. doi: 10.1016/j.annonc.2024.12.006.
- Nakamura Y, Tsukada Y, Matsuhashi N et al. Colorectal cancer recurrence prediction using a tissue-free epigenomic minimal residual disease assay. *Clin Cancer Res* 2024; 30(19): 4377–4387. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1651.
- Ryan BM, Lefort F, McManus R et al. A prospective study of circulating mutant KRAS2 in the serum of patients with colorectal neoplasia: strong prognostic indicator in postoperative follow up. *Gut* 2003; 52(1): 101–108. doi: 10.1136/gut.52.1.101.
- Lecomte T, Berger A, Zinzindohoué F et al. Detection of free-circulating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis. *Int J Cancer* 2002; 100(5): 542–548. doi: 10.1002/ijc.10526.
- Mauri G, Vitiello PP, Sogari A et al. Liquid biopsies to monitor and direct cancer treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2022; 127(3): 394–407. doi: 10.1038/s41416-022-01769-8.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14(9): 985–990. doi: 10.1038/nm.1789.
- Taieb J, Souglakos J, Boukvinas I et al. Combined analyses of circulating tumor DNA and immunoscore in patients with stage III colon cancer: a post hoc analysis of the PRODIGE-GERCOR IDEA-France/HORG-IDEA-Greece trials. *J Clin Oncol* 2025; 43(13): 1234–1245. doi: 10.1200/JCO.2024.00648.
- Taniguchi H, Nakamura Y, Kotani D et al. CIRCULATE-Japan: circulating tumor DNA-guided adaptive platform trials to refine adjuvant therapy for colorectal cancer. *Cancer Sci* 2021; 112(7): 2915–2920. doi: 10.1111/cas.14926.
- Solar Vasconcelos JP, Titmuss E, Navarro F et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) kinetics in colorectal cancer treated with curative intent in the VICTORI study with an ultrasensitive MRD assay. *J Clin Oncol* 2024; 42 (Suppl 16): e15625. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.e15625.
- Solar Vasconcelos JP, Titmuss E, Navarro F et al. Identifying the optimal post-surgical timing of molecular residual disease (MRD) detection in colorectal cancer using an ultra-sensitive assay: interim results from the VICTORI study. *J Clin Oncol* 2025; 43 (Suppl 4): 275. doi: 10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.275.
- Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 2024; 30(11): 3272–3283. doi: 10.1038/s41591-024-03254-6.
- Kataoka K, Mori K, Nakamura Y et al. Survival benefit of adjuvant chemotherapy based on molecular residual disease detection in resected colorectal liver metastases: subgroup analysis from CIRCULATE-Japan GALAXY. *Ann Oncol* 2024; 35(11): 1015–1025. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.2240.
- Nakamura Y, Tsukada Y, Matsuhashi N et al. Colorectal cancer recurrence prediction using a tissue-free epigenomic minimal residual disease assay. *Clin Cancer Res* 2024; 30(19): 4377–4387. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1651.
- Tsukada Y, Matsuhashi N, Murano T et al. Impact of postoperative integrated genomic and epigenomic signatures of circulating tumor DNA on recurrence in resected colorectal cancer: initial report of a prospective ctDNA monitoring study COSMOS-CRC-01. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 4): 168. doi: 10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.168.
- Aushev VN, Ensor J, Sanchez SA et al. Circulating tumor DNA for detection of molecular residual disease in patients with stage II/III colorectal cancer: final analysis of the BESPOKE CRC sub-cohort. *Gastroenterology* 2025; 169(1): S127. doi: 10.1016/S0016-5085(25)01235-1.
- Verschoor N, Bos MK, Oomen-de Hoop E et al. A review of trials investigating ctDNA-guided adjuvant treatment of solid tumors: the importance of trial design. *Eur J Cancer* 2024; 207: 114159. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114159.
- Tie J, Cohen JD, Lahouel K et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(24): 2261–2272. doi: 10.1056/NEJMoa2200075.
- Tie J, Wang Y, Loree JM et al. ctDNA-guided adjuvant chemotherapy escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-positive cohort from the randomized AGITG DYNAMIC-III trial (intergroup study of AGITG and CCTG). *J Clin Oncol* 2025; 43 (Suppl 16): 3503. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.3503.
- Clinical Trials. Circulating tumor DNA based adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer patients: the ME-DOCC-CREATE trial (CREATE). 2025 [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06434896>.
- Clinical Trials. IMPROVE intervention trial implementing non-invasive circulating tumor DNA analysis to optimize the operative and postoperative treatment for patients with colorectal cancer (IMPROVE-IT). 2025 [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03748680>.
- Clinical Trials. Circulating tumor DNA testing in predicting treatment for patients with stage IIA colon cancer after surgery. 2025 [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04068103>.
- Bando H, Watanabe J, Kotaka M et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) versus placebo in patients with molecular residual disease following curative resection of colorectal cancer (CRC): the ALTAIR study. *J Clin Oncol* 2025; 43 (Suppl 4): LBA22. doi: 10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.LBA22.
- Slater S, Bryant A, Chen HC et al. ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with high risk stage II or stage III colorectal cancer: a multi-centre, prospective, randomised control trial (TRACC Part C). *BMC Cancer* 2023; 23(1): 257. doi: 10.1186/s12885-023-10699-4.
- Slater S, Bryant A, Aresu M et al. Tissue-free liquid biopsies combining genomic and methylation signals for minimal residual disease detection in patients with early colorectal cancer from the UK TRACC part B study. *Clin Cancer Res* 2024; 30(16): 3459–3469. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0226.
- Clinical Trials. Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients: the PEGASUS trial. 2025 [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04259944>.
- Lonardi S, Pietrantonio F, Tarazona L et al. The PEGASUS trial: post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl 15): TPS4124. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.TPS4124.
- Montagut CO, Tambari S, Leone F et al. A precision medicine trial leveraging tissue and blood-based tumor genomics to optimize treatment in resected stage III and high-risk stage II colon cancer (CC) patients: the SAGITTARIUS trial. *J Clin Oncol* 2025; 43(Suppl 16): TPS3647. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.TPS3647.
- Tie J, Wang Y, Loree JM et al. ctDNA-guided adjuvant chemotherapy escalation in stage III colon cancer: primary analysis of the ctDNA-positive cohort from the randomized AGITG DYNAMIC-III trial (intergroup study of AGITG and CCTG). *J Clin Oncol* 2025; 43 (Suppl 16): 3503. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.3503.
- Tie J, Cohen J, Wang Y et al. Circulating tumor DNA analysis informing adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: the randomized AGITG DYNAMIC-rectal study. *J Clin Oncol* 2024; 42 (Suppl 3): 12. doi: 10.1200/JCO.2024.42.3\_suppl.12.

# Intravaskulárna propagácia adenomyózy v krvných cievach myometria a uterinného leiomyómu u pacientky s mutáciou génu fumaráthydratázy – zriedkavý nález imitujúci malígnu neopláziu

Intravascular propagation of adenomyosis within the blood vessels of the myometrium and uterine leiomyoma in a patient harboring germline mutation in the fumarate hydratase gene – a rare finding simulating malignancy

Bartoš V.<sup>1</sup>, Hudec B.<sup>2</sup>, Baloghová E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin, Slovensko

<sup>2</sup> II. Gynekologicko-pôrodnická klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovensko

<sup>3</sup> Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou, Nové Zámky, Slovensko

## Súhrn

**Východisko:** Syndróm hereditárnej leiomyomatózy a renálneho karcinómu je vzácne genetické ochorenie charakteristické predispozíciou k vzniku mnohočetných kožných a uterinných leiomyómov s potenciálom ich malígnej transformácie a rizikom vzniku karcinómu obličky. Prípado: 39-ročná žena s týmto ochorením podstúpila hysterektómiu pre uterus myomatosis. Histologicky niektoré uzly vykazovali znaky charakteristické pre fumaráthydratáza-deficientné leiomyómy. V myometriu sa vyskytovali ložiská adenomyózy. Incidentálny nález v myometriu aj v leiomyóme predstavovali početné tenkostenné krvné cievy obsahujúce v lúmene agregáty endometriálnej strómy a žľazového epitelu. Tento nález na prvý pohľad vzbudzoval dojem intravaskulárnej nádorovej propagácie. Endometriálne tkanivo v týchto agregátoch však malo blandný vzhľad, bolo bez atypií, bez mitóz a vykazovalo nízku proliferáciu. Ani po extenzívnom spracovaní vzoriek maternice nebola odhalená malígna neoplázia. Nález bol reportovaný ako intravaskulárna forma adenomyózy. **Záver:** Propagácia adenomyózy v krvných cievach maternice je zriedkavý histologický nález spôsobujúci diagnostické rozpaky, pretože pripomína intravaskulárne šírenie malígnej neoplázie. Hoci nejde o nádorové ochorenie, v onkopatologickej praxi predstavuje významnú diferenciálnu diagnózu. Znalosť bioptika o tomto fenoméne je kľúčová, aby sa predišlo zámene za vaskulárnu disemináciu malignity.

## Kľúčové slová

leiomyomatóza – adenomyóza – fumaráthydratáza – intravaskulárna propagácia

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

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

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

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



MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH

Martinské bioptické centrum, s.r.o.  
Prieložtek 1  
036 01 Martin  
Slovensko  
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Obdržané/Submitted: 21. 1. 2026  
Prijaté/Accepted: 10. 2. 2026

doi: 10.48095/ccko2026112

## Summary

**Background:** Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma is a rare genetic disorder characterized by a predisposition to the development of multiple cutaneous and uterine leiomyomas with a potential for malignant transformation and a risk of renal carcinoma. **Case:** A 39-year-old woman suffered from this disease underwent hysterectomy due to uterus myomatosis. Histologically, some tumors showed typical appearance of fumarate hydratase-deficient leiomyomas. There were foci of adenomyosis in the myometrium. As an incidental finding, multiple thin-walled blood vessels filled with conglomerates of endometrial stroma and glandular epithelium were found in the myometrium and leiomyoma. At the first look, this feature suggested an intravascular cancer propagation. However, this endometrial tissue showed bland appearance with no atypia or mitoses and revealed low proliferative activity. Even after extensive sampling of the uterus, no malignant neoplasia was revealed. The finding was reported as intravascular form of adenomyosis. **Conclusion:** A propagation of adenomyosis within the uterine blood vessels is a rare histological finding causing diagnostic difficulties as it resembles intravascular spreading of malignant neoplasm. Although this is not a tumor entity, it represents an important differential diagnosis in the oncopathological practice. The pathologist's knowledge about this phenomenon is crucial to avoid confusion with vascular dissemination of malignancy.

## Key words

leiomyomatosis – adenomyosis – fumarate hydratase – intravascular propagation

## Úvod

Syndróm hereditárnej leiomyomatózy a renálneho karcinómu (hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer – HLRCC) je vzácne genetické ochorenie charakteristické predispozíciou k vzniku mnohočetných kožných a uterinných leiomyómov a rizikom vzniku karcinómu obličky. Príčinou syndrómu je autozomálne dominantne dedičná heterozygotná mutácia tumor supresorového génu *FH* (fumarat hydratase gene) na chromozóme 1q42.3-43, ktorý kóduje enzým fumaráthydratázu [1–3]. Mutácie génu *FH* môžu byť príčinou dvoch rôznych ochorení: 1) autozomálne recesívne dedičného deficitu fumaráthydratázy, k vzniku ktorej je nutná mutácia obidvoch génových alel [1]. Ide o raritné metabolické ochorenie prejavujúce sa hypotóniou, encefalopatiou a psychomotorickou retardáciou a obvykle vedie k úmrtiu v rannom veku; 2) autozomálne dominantne dedičného syndrómu HLRCC, k vzniku ktorého postačuje mutácia jednej alely génu [1]. Kožné leiomyómy sú zvyčajne prvou klinickou manifestáciou ochorenia, postihujú väčšinu pacientov s HLRCC a s vekom ich počet stúpa [1,2]. Leiomyómy maternice u žien s HLRCC vznikajú v mladšom veku, bývajú mnohopočetné, väčšie a majú vyššie riziko malígnej transformácie na leiomyosarkóm [1,2]. U časti pacientov (15–20 %) dochádza k vzniku karcinómu obličky, najmä papilárneho karcinómu s agresívnym správaním [1,2]. Treba však podotknúť, že HLRCC má značnú feno-

typovú variabilitu. Môžu sa vyskytovať mnohopočetné kožné leiomyómy, alebo len jeden, prípadne sa kožné lézie vôbec nemusia prejavovať. Renálny karcinóm je diagnostikovaný len u niektorých pacientov a uterinné leiomyómy taktiež nemusia byť vždy prítomné. Variabilita expresie fenotypových znakov sa popisuje aj u jedincov v rámci jednej rodiny [1]. V predkladanom príspevku je opísaný prípad mladej ženy s mutáciou génu *FH*, u ktorej bola v myomatóznej maternici histologicky potvrdená propagácia adenomyózy v krvných cievach imitujúca malignitu. Čitateľov sa snažíme oboznámiť o tomto zaujímavom fenoméne, ktorý podľa našich vedomostí zatiaľ nebol v českej a slovenskej literatúre publikovaný a s ktorým sa možno občas stretnúť v biopтической praxi.

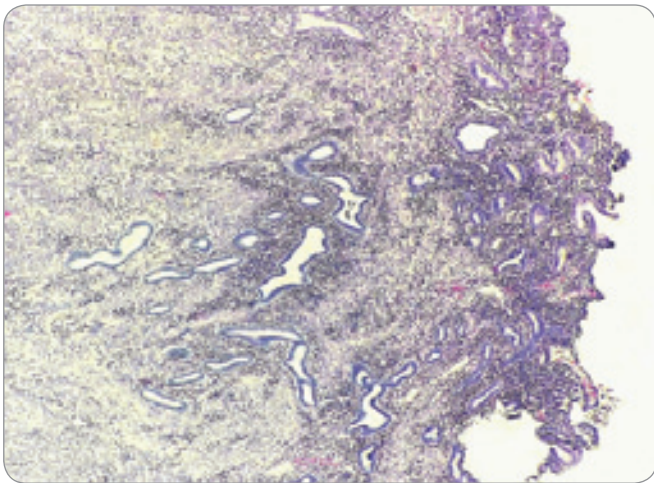
## Opis prípadu

Prezentujeme 39-ročnú ženu s geneticky potvrdeným nosičstvom aberantného génu *FH* (c.912\_918del), ktorá podstúpila hysterektómiu pre uterus myomatosis. Klinicky ju trápila pretrvávajúca hypermenorea so sekundárnou anémiou. Bola po dvoch cisárskych rezoch. Na mutáciu bola testovaná z dôvodu pozitívneho nálezu u jej matky a tiež brata jej matky, ktorý zomrel vo veku 45 rokov na zhubný nádor obličky. Aj matka mala v minulosti odstránenú maternicu pre myomatózny uterus. Pacientka bola dispenzarizovaná u dermatológa s kontrolami 2x ročne. Anamnesticky mala cca 8 rokov na pravej hornej končatine

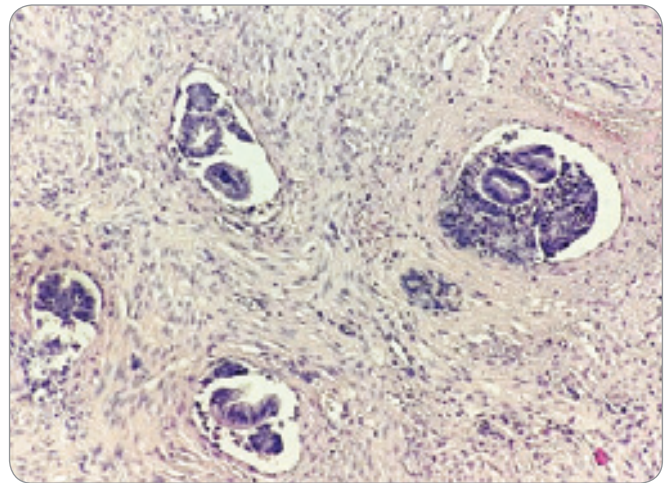
s maximom v oblasti nad lakťom podkožné uzlíky farby kože, bez bolestivosti, bez secerácie. Prejavy imponovali ako možné leiomyómy. Odporúčané mala histologické vyšetrenie na potvrdenie diagnózy, ktoré zatiaľ (podľa dostupných informácií) realizované nebolo. Klinické prejavy v období medzi kontrolami boli nemenné, nové lézie nepribudli. Z dermatologického hľadiska bola bez liečby.

Pre vyššie zmienené gynekologické ťažkosti mala vykonanú hysterektómiu s obojstranou salpingektómiou. Maternica (rozmerov 13 × 10 × 6 cm) obsahovala početné dobre aj menej ohraničené intramurálne a submukózne hnedobevé uzly, najväčší priemeru 2,5 cm. Endometrium bolo nízke, nesuspektného vzhľadu. Histologicky vyšetované uzly tela maternice pozostávali z konvenčných leiomyómov bez bunkových atypii s nízkou proliferatívnou aktivitou (Ki-67 index < 5 %), ako aj z leiomyómov vykazujúcich špecifické celúlarne a jadrové atypie charakteristické pre fumaráthydratáza (*FH*)-deficientné leiomyómy (imunohistochemicky desmín+, estrogénové receptory minoritne slabé+, progesterónové receptory+, proteín p53–, proteín p16 zonálne+), bez zvýšenej mitotickej aktivity s minimálnou proliferatívnou aktivitou (Ki-67 index cca 2–3 %).

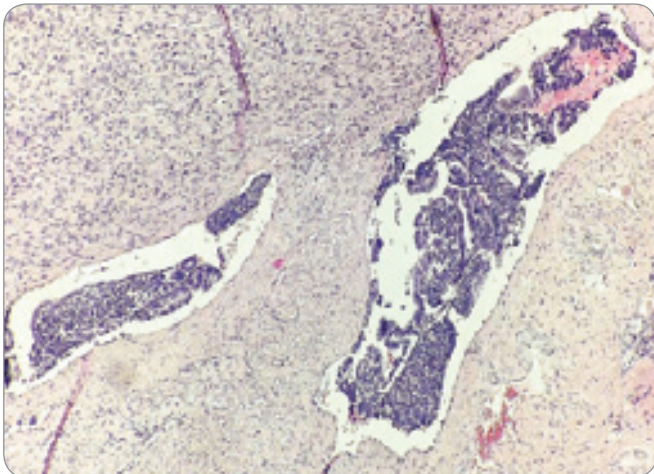
Korporálne endometrium malo atrofizovaný a nepravidelne proliferatívny vzhľad bez bunkových atypii. Najmä v submukózných úsekoch myometria sa vyskytovali ložiská adenomyózy (obr. 1). Veľmi zaujímavý, z histopatologic-



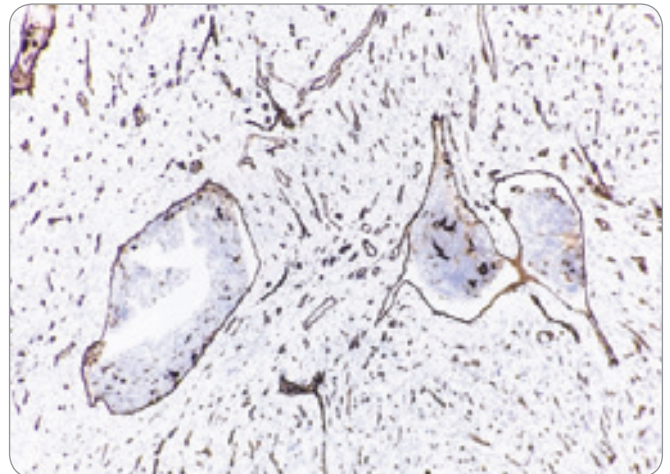
Obr. 1. Atrofizované endometrium (vpravo) s ložiskami adenomyózy v príľahlom myometriu (vľavo). (Farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 40x).



Obr. 2. Agregáty endometriálneho tkaniva v krvných cievach myometria. (Farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 200x).



Obr. 3. Agregáty endometriálneho tkaniva v krvných cievach myometria. (Farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 200x).



Obr. 4. Imunohistochemická pozitivita endotelu ciev obsahujúcich agregáty endometriálneho tkaniva na CD31. (Zväčšenie 200x).

kého hľadiska však znepokojujúci nález v myometriu v tesnej blízkosti fumaráthydratáza-deficientného leiomyómu, ale aj priamo v ňom boli početné tenkostenné krvné cievy obsahujúce v lúmene agregáty endometriálnej strómy a žľazového epitelu (obr. 2–3). Tento nález na prvý pohľad vzbudzoval dojem intravaskulárnej nádorovej propagácie. Endotel ciev bol imunohistochemicky pozitívny na CD31 (obr. 4) a negatívny na marker D2-40, čo potvrdzovalo krvný a nie lymfatický pôvod. Intraluminálne agregáty tkaniva vykazovali charakteristický endometriálny imunofenotyp, epitel pozitívny na PAX-8 a cytokeratín 7 (obr. 5) a stróma pozitívna na CD10 (obr. 6).

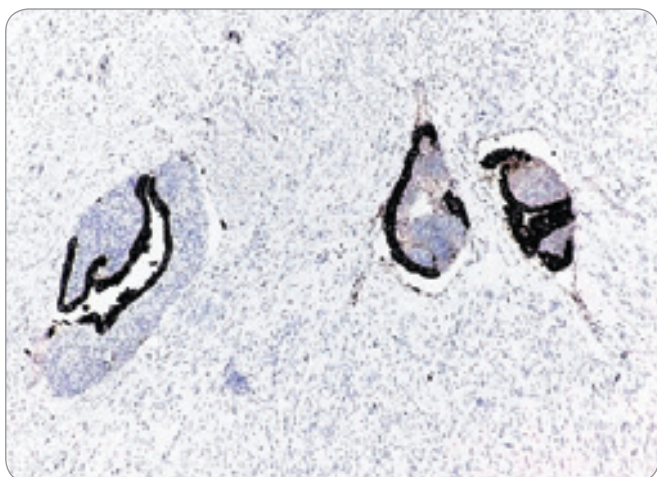
V mnohých cievach endometriálne tkanivo adherovalo k endotelovej výstelke, čo vylučovalo jeho sekundárne занесение do ciev počas laboratórneho spracovania. Žľazový epitel aj stróma v týchto konglomerátoch mali diferencovaný vzhľad, boli bez atypií, bez mitóz a vykazovali len nízku proliferáciu pod 10 % (obr. 7).

Resekát maternice sme makroskopicky opakovane revidovali a tkanivo z endometria, myometria aj leiomyómov mnohonásobne doexcidovávali (celkom spracovaných 24 parafínových blokov). Aj v niektorých nových excíziách sme opätovne zachytili tieto štruktúry, zaujímavé však bolo, že sa vyskytovali iba

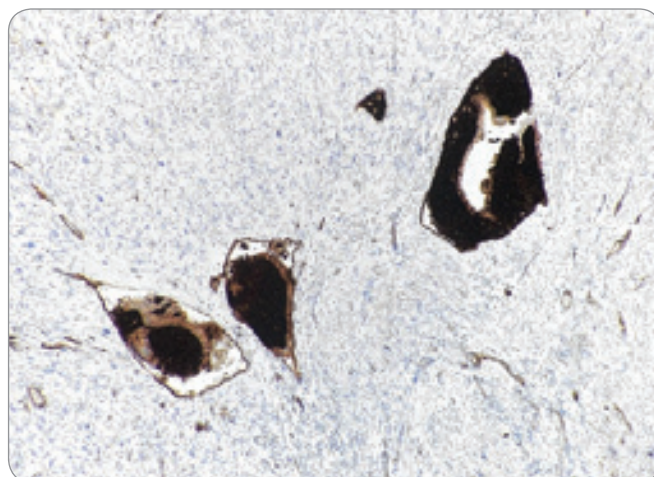
v bezprostrednom okolí jedného z leiomyómov a priamo v ňom, v iných lokalitách sme ich neidentifikovali. Endometrium a taktiež ložiská adenomyózy boli bez bunkových atypií, známky malignej neoplázie sme nepotvrdili. Patológ sa v bioptickom reporte zmienil o tomto náleze, ktorý označil za intravaskulárnu formu adenomyózy. Pacientka je vzhľadom na multisystémovú manifestáciu daného genetického ochorenia klinicky stále sledovaná.

#### Diskusia

V našej kazuistike prezentujeme zriedkavý prípad mladej pacientky s nosičstvom mutácie *FH* s diagnózou uterus



Obr. 5. Imunohistochemická pozitivita endometriálneho žľazového epitelu v cievach na CK 7. (Zväčšenie 200×).



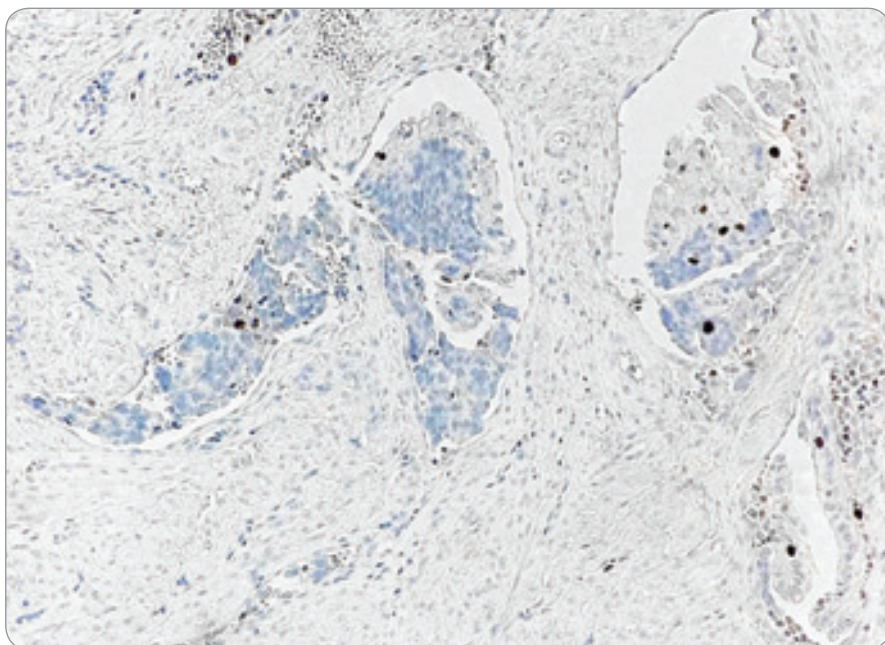
Obr. 6. Imunohistochemická pozitivita endometriálnej strómy v cievach na CD10. (Zväčšenie 200×).

myomatosus. Pri mikroskopickom vyšetrení niektoré uterinné leiomyómy vykazovali viaceré znaky tzv. fumaráthydratáza-deficientných leiomyómov, ku ktorým patria zvýšená celularita, bizarné jadrá vrátane jadier aranžovaných do tvaru retiazky, eozinofilné cytoplazmatické a prominujúce jadrové inklúzie a perinukleárne „halo“ [4]. Tieto atypické črty nútia patológa uvažovať o závažnejšej diagnóze, najmä o hladkosvalovom nádore s neistým malígnym potenciálom (smooth muscle tumor of

uncertain malignant potential – STUMP) a leiomyosarkóme. V našom prípade vzhľadom na absencia nekroz, minimálnu proliferačnú aktivitu a nezvýšenú mitotickú aktivitu nádor nespĺňal znaky malígnej neoplázie.

Najzaujímavejší nález predstavovala intravaskulárna propagácia endometriálneho tkaniva v krvných cievach myometria a leiomyómu, ktorá je zdrojom záujmu kazuistiky. Tento fenomén bol doteraz opísaný vo viacerých literárnych zdrojoch, ale jeho pôvod ostáva nejasný.

Pravdepodobne prvýkrát ho publikoval v roku 1984 Reitzenstein [5] u 55-ročnej ženy, ktorej potvrdil v myometriu v blízkosti ložísk adenomyózy v lúmene vén agregáty endometriálnej strómy a žliaz. Identický obraz dokumentovali vo svojej práci mexickí autori [6] u 35-ročnej a 51-ročnej ženy, taktiež v asociácii s adenomyózou. Doposiaľ boli publikované dve pôvodné štúdie zaoberajúce sa touto problematikou. V staršej práci z roku 1989 Sahin et al. [7] zaznamenali v súbore 277 hysterektómií intravaskulárne fragmenty endometriálneho tkaniva (intravascular endometrial tissue fragments) v 14 prípadoch a všetky v asociácii s adenomyózou, čo v rámci tejto skupiny predstavovalo 17,9 %. V novej štúdii z roku 2010 Meenakshi a McCluggage [8] potvrdili zo súboru 434 prípadov adenomyózy intravaskulárne agregáty v 54 prípadoch (12,4 %). V texte ich označujú termínom intravaskulárna adenomyóza. Vždy išlo o tenkostenné stredne veľké cievy vzhľadom na veľkosť. Agregáty endometriálneho tkaniva v cievach zväčša adherovali k cievnej stene a protrudovali do lúmenu, zriedkavejšie voľne plávali v lúmene. Obidve publikácie konštatujú [7,8], že pri adenomyóze, najmä jej extenzívnej forme postihujúcej aj hlbšie myometrium, ide o relatívne častý nález. Na druhej strane Pérez Buendía et al. [9] zo súboru 68 hysterektómií obsahujúcich adenomyózu zaznamenali tento nález iba v jednom prípade (1,4 %). Bez



Obr. 7. Minimálna proliferačná aktivita (Ki-67 index & 5 %) endometriálneho tkaniva v cievach. (Zväčšenie 200×).

ohľadu na názory jednotlivých autorov je evidentné, že tento fenomén sa vyskytuje iba v koincidencii s adenomyózou a teda s ňou priamo súvisí. Ani jedna doteraz publikovaná práca však nepodáva relevantné vysvetlenie mechanizmu jeho vzniku, autori v diskusii prezentujú iba dohady. Adenomyóza je ochorenie charakteristické výskytom ektopických endometriálnych žliaz a strómy vo vnútri myometria [10]. Postihuje takmer 20 % žien v reprodukčnom veku [10]. Patogenetické mechanizmy jej vzniku sú stále neobjasnené. Podľa najpopulárnejšej teórie bazálne endometrium invaginuje do príľahlej svaloviny, možno v dôsledku slabosti svalových vlákien alebo zvýšeného uterinného tlaku [8]. Iná hypotéza predpokladá, že adenomyóza vzniká primárne v myometriu (a nie z endometria) z multipotentných kmeňových buniek, pravdepodobne pericytov, ktoré obkolesujú cievy. Tieto bunky sa transformujú do endometriálnych stromálnych buniek a tie následne indukujú tvorbu epitelovej zložky. Vytvorené agregáty by mohli následne prerastať do lúmenu príľahlých krvných ciev [8]. Analógom je výskyt endometriálneho tkaniva v cievach mimo maternice, ktorý je opísaný napr. v paraadnexách [12] alebo vo vaječníku [13] a predstavuje formu intravaskulárnej endometriózy. V našom prípade je zaujímavé, že tento nález bol iba ložiskový v okolí jedného leiomyómu a sčasti aj priamo v ňom. Nepozorovali sme koncentráciu ložísk adenomyózy okolo ciev, ani ich priamy kontakt s nimi a teda nemôžeme potvrdiť,

že by išlo o prerastanie adenomyózy do ciev s ich následnou intravaskulárnou propagáciou.

Z praktického hľadiska je dôležité, že intravaskulárny komponent adenomyózy pravdepodobne nemá žiadny klinický význam. Jeho hlavné úskalie však spočíva v tom, že môže byť chybné interpretovaný ako intravaskulárne šírenie malígnej neoplázie. Preto je dôležité, aby bioptik o tomto fenoméne vedel. V praxi môže byť zamenený najmä za low-grade endometriálny stromálny sarkóm [8,9]. K tomu dochádza zvlášť vtedy, keď je postihnutie ciev mnohopočetné a keď má adenomyóza, vrátane intravaskulárneho komponentu, len minimálne množstvo žľazovej zložky – tzv. stromálna adenomyóza. Low-grade endometriálny stromálny sarkóm má síce blandný cytomorfológický vzhľad, ale vykazuje infiltratívny rastový charakter, má zvýšenú proliferáciu a obsahuje aspoň sporadické mitózy [8,9].

### Záver

Propagácia adenomyózy v krvných cievach maternice je zriedkavý histologický nález, ktorý spôsobuje diagnostické rozpaky, pretože pripomína intravaskulárne šírenie malígnej neoplázie. Hoci nejde o nádorové ochorenie, v onkopatologickej praxi predstavuje významnú diferenciálnu diagnózu. Vedomosť bioptika o tomto fenoméne je kľúčová, aby sa predišlo zámene za vaskulárnu dissemináciu malignity. Vždy je nutné extenzívne spracovanie tkaniva resekátu

na odhalenie prípadnej malignity, či už v endometriu, alebo v samotných ložiskách adenomyózy.

### Literatúra

1. Plevová P, Hladíková A, Tesařová M. Hereditární leiomyomatóza a renální karcinom – HLRC/mnohopočetná kožní a děložní leiomyomatóza – MCUL. *Klin Onkol* 2012; 25 (Suppl): S55–S58.
2. Dudková S, Štokr J, Kodet O. Klinický případ: bolestivé noduly na zádech. *Čes-slov Derm* 2017; (92)4: 184–188.
3. Křepelová A. Dědičné formy nádoru ledvín – spektrum predispozičních genu a jejich testování. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 82–84.
4. Batra N, Rekh B, Menon S et al. An octad of fumarate hydratase-deficient intravasalen endometriose: case series with review of literature from a single institution. *Indian J Pathol Microbiol* 2025; 68(1): 69–78.
5. Reitzenstein M. Endometriose „unterwegs“. Fallbeschreibung einer intravasalen endometriose. *Gebunsh. u. Frauenheilk* 1984; 44: 516–517
6. Hernández MA, Estrada HR, Estrada MI et al. Tejido endometrial en vasos del miometrio. Comunicación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76(4): 228–232.
7. Sahin AA, Silvia EG, Landon G et al. Endometrial tissue in myometrial vessels not associated with menstruation. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8(2): 139–146. doi: 10.1097/00004347-198906000-00007.
8. Meenakshi M, McCluggage WG. Vascular involvement in adenomyosis: report of a large series of a common phenomenon with observations on the pathogenesis of adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29(2): 117–121. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181b7018d.
9. Pérez Buendía J, Marín Sánchez MP, Guijarro Campillo AR et al. Intravascular involvement in adenomyosis: an endometriosis dissemination pathway? [online]. Available from: [https://www.sciencerepository.org/intravascular-involvement-in\\_IJSCR-2023-1-103](https://www.sciencerepository.org/intravascular-involvement-in_IJSCR-2023-1-103).
10. Lacheta J. Děložní adenomyóza: patogeneze, diagnostika, symptomatologie a léčba. *Čes Gynekol* 2019; 84(3): 240–246.
11. Souza Filho MLP, Costa TP, Freitas Junior NP et al. The many faces of endometriosis. *Autops Case Rep* 2022; 12: e2021409. doi: 10.4322/acr.2021.409.
12. Ooi K, Valentine R. Intravascular endometrial tissue in an ovary of a patient with abnormal endometrial histology. *Pathology* 1994; 26(2): 212–214. doi: 10.1080/00131029400169501.

# Second recurrence of breast cancer 36 years after initial surgery and 18 years after the first recurrence – an extremely rare case

Druhá rekurence karcinomu prsu 36 let po počátečním chirurgickém výkonu a 18 let po první rekurenci – extrémně vzácný případ

Maezawa Y.<sup>1</sup>, Terada T.<sup>2</sup>, Kobayashi H.<sup>2</sup>, Ohara G.<sup>1</sup>, Saito T.<sup>3</sup>, Takayashiki N.<sup>4</sup>, Satoh H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Mito Kyodo General Hospital, Mito, Japan

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Mito Kyodo General Hospital, Mito, Japan

<sup>3</sup>Department of Breast Surgery, Mito Kyodo General Hospital, Mito, Japan

<sup>4</sup>Department of Pathology, Mito Kyodo General Hospital, Mito, Japan

## Summary

**Background:** Breast cancer is one of the most common causes of cancer death in the world. Late recurrence is a notable characteristic of this disease. **Case:** We experienced an extremely rare case of breast cancer that developed a second recurrence 36 years after the initial surgery and 18 years after the first recurrence, manifesting as bilateral pleural effusion and multiple bone metastases. **Conclusion:** This report highlights that it is important for both patients and doctors to be aware that such patients exist.

## Key words

breast cancer – late recurrence – second recurrence

## Souhrn

**Východiska:** Karcinom prsu patří k nejčastějším příčinám úmrtí na rakovinu na světě. Významnou charakteristikou tohoto onemocnění je pozdní recidiva. **Případ:** Setkali jsme se s extrémně vzácným případem karcinomu prsu, u kterého došlo k druhé recidivě 36 let po původní operaci a 18 let po první recidivě, projevující se oboustranným pleurálním výpotkem a četnými kostními metastázami. **Závěr:** Tento článek zdůrazňuje důležitost toho, aby si jak pacienti, tak lékaři uvědomovali, že tyto případy existují.

## Klíčová slova

karcinom prsu – pozdní rekurence – druhá rekurence

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

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

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

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



Yosuke Maezawa, MD, PhD

Department of Respiratory Medicine  
Mito Kyodo General Hospital  
Mito, Japan

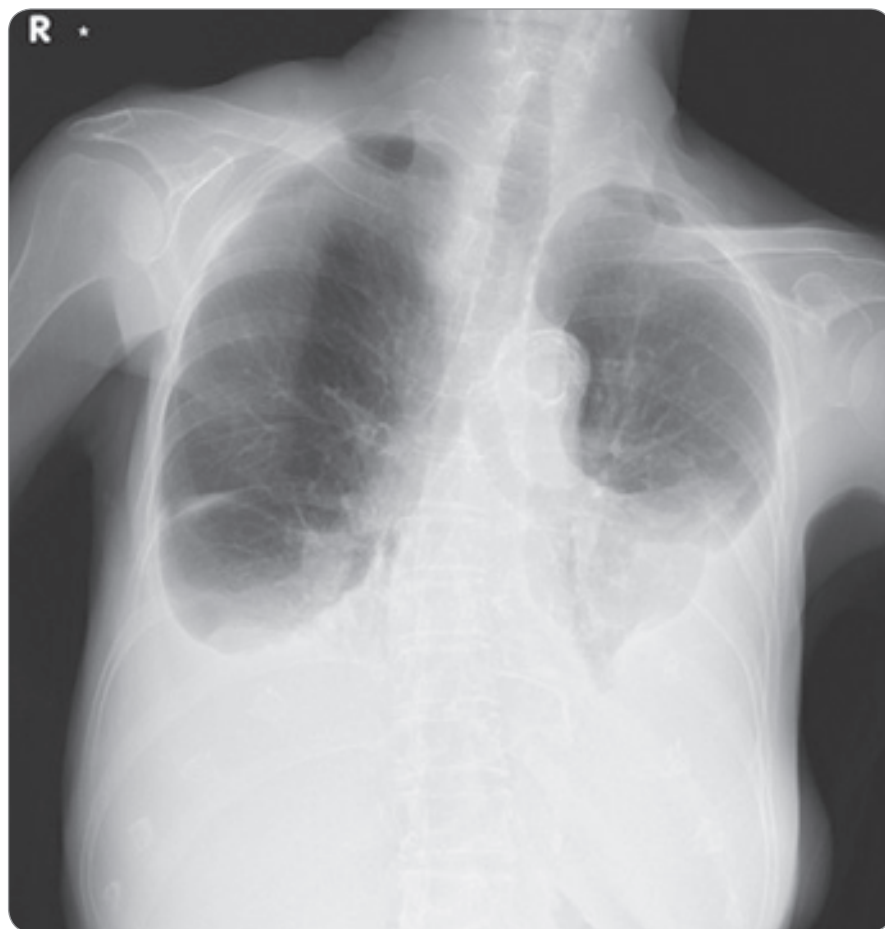
e-mail:

yosuke.maezawa.mito@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 25. 1. 2026

Accepted/Přijato: 22. 3. 2026

doi: 10.48095/ccko2026117



**Fig. 1.** Chest radiograph obtained at presentation to our hospital, showing bilateral pleural effusion.

## Introduction

Breast cancer ranks second in global cancer prevalence after lung cancer and fourth in cancer-related mortality after lung, colorectal, and liver cancers [1]. With particular attention to cancers that occur in women, it is the most frequently diagnosed malignancy, making its epidemiology particularly important.

In surveillance for breast cancer, recommendations for how many years to perform mammograms are unclear. Some reports have suggested that annual mammography is a useful approach [2], although the optimal duration of such surveillance has not been established. The history of breast cancer is itself a risk factor for the development of secondary breast cancer [3], which has been reported to increase the incidence of distant metastases and mortality [4,5]. Consequently, additional imaging modalities such as ultrasono-

graphy or MRI are sometimes employed, although considerable variation exists among patients' staging, treatment, and pathological findings.

Herein, we present a rare case of right breast cancer that recurred 18 years after first recurrence and 36 years after initial surgery, manifesting as bilateral pleural effusion and multiple bone metastases.

## Case report

An 80-year-old woman, who had been followed by her family physician for hypertension and dyslipidemia, was referred to our hospital due to bilateral pleural effusion.

Thirty-six years ago, the patient underwent a right total mastectomy with axillary lymph node dissection for right breast cancer at a hospital other than ours. She was followed for 15 years without recurrence and was subsequently discharged from follow-up. Eighteen

years after surgery, she visited the hospital because of right upper limb edema and was diagnosed with right axillary lymph node recurrence. At that time, information regarding pathological findings, including immunohistochemistry, was not available at the hospital. The tumor was presumed to be hormone receptor-positive based on the extremely late recurrence. She was treated with tamoxifen and concurrent radiotherapy (50 Gy in 25 fractions). After eight years of tamoxifen therapy, the medication was switched to anastrozole, which was continued for an additional five years. Since there was no evidence of recurrence, both endocrine therapy and follow-up were discontinued.

The patient presented to family physician with enlarged right supraclavicular lymph nodes 5 months previously and cervical lymph nodes 1 month before previously. Around the same time, a chest X-ray performed by her local physician revealed bilateral pleural effusion. Diuretic therapy was initiated for presumed heart failure, based on an elevated brain natriuretic peptide (BNP) level of 157 pg/mL, but it was not effective. She was then referred to our hospital for further evaluation and management of the pleural effusion.

Upon presentation to our outpatient clinic, the patient was alert. Her vital signs were as follows: blood pressure, 137/83 mmHg; pulse rate, 81 beats/min; respiratory rate, 24 breaths/min; oxygen saturation, 94% on room air; and body temperature 36.9 °C.

Physical examination revealed decreased breath sounds in both lung fields, pitting edema of both lower extremities, and enlarged lymph nodes in the right clavicular and cervical and left axillary regions.

Laboratory tests showed no elevation of inflammatory markers, and the BNP level was 112.8 pg/mL, consistent with the findings reported by her previous physician. Blood tests also revealed elevated tumor markers, with a carcinoembryonic antigen (CEA) level of 11.8 ng/mL and a cancer antigen 15-3 (CA15-3) level of 56.4 U/mL.

Chest radiography demonstrated bilateral pleural effusion (Fig. 1). Contrast-

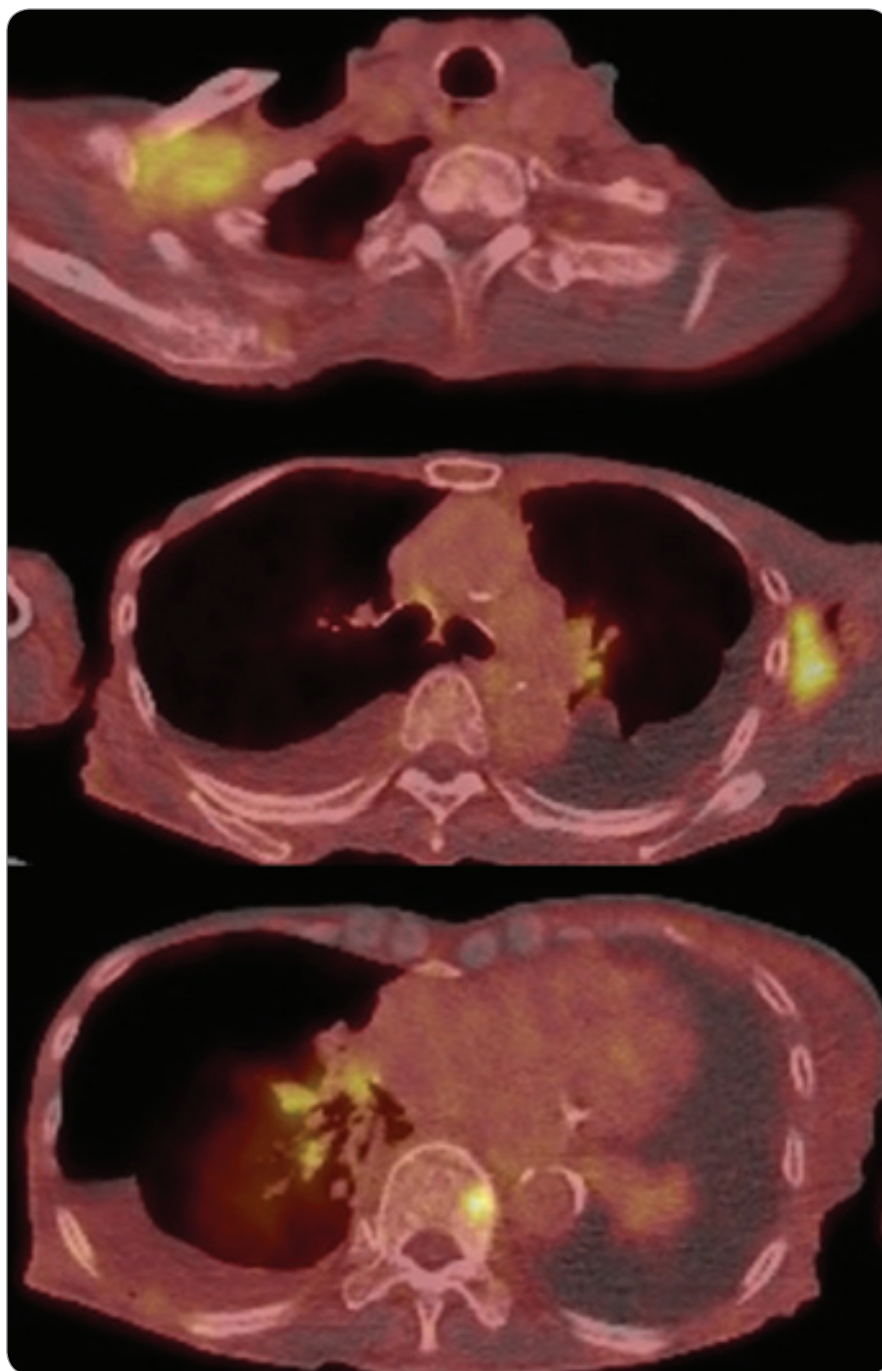
-enhanced CT of the chest and abdomen revealed enlarged lymph nodes in the cervical and right supraclavicular regions, as well as para-aortic lymphadenopathy in abdomen. Passive atelectasis was observed, but there were no apparent lung masses, and no enlargement of hilar or mediastinal lymph nodes was noted.

Transthoracic echocardiography revealed no evidence of heart failure. Right-sided thoracentesis yielded yellowish, clear, exudative pleural fluid. Cytological examination revealed class IV findings, suggestive of adenocarcinoma. Two weeks later, at a follow-up outpatient visit, progression of the pleural effusion was noted, prompting repeat thoracentesis and preparation of the pleural effusion-cell block.

Whole-body evaluation with PET-CT revealed lymphadenopathy with fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in the right cervical, right supraclavicular, and left axillary regions (maximum standardized uptake value (SUVmax) 6.67 in the right supraclavicular region). No mass lesion suspicious for lung cancer was identified (Fig. 2). Bilateral pleural effusion and ascites were also present. Multiple areas of FDG uptake were identified in the thoracic spine, right acetabulum, and right femoral greater trochanter, raising suspicion for bone metastases. No abnormal findings were detected in the liver, biliary system, pancreas, kidneys, or spleen.

Although an outpatient appointment had been scheduled to explain the results, the patient was transported to the emergency department before the scheduled visit due to worsening dyspnea. She was diagnosed with carcinomatous pleuritis, and a chest tube was inserted into the right pleural cavity, followed by hospital admission.

Pathological examination of the pleural effusion cell block revealed columnar atypical cells with enlarged and irregular nuclei and pale eosinophilic cytoplasm proliferating in an acinar pattern. Periodic acid–Schiff (PAS) stain showed faint intracytoplasmic positivity. Immunohistochemical staining showed positivity for cytokeratin-7 (CK7), estrogen receptor (ER), progesterone recep-

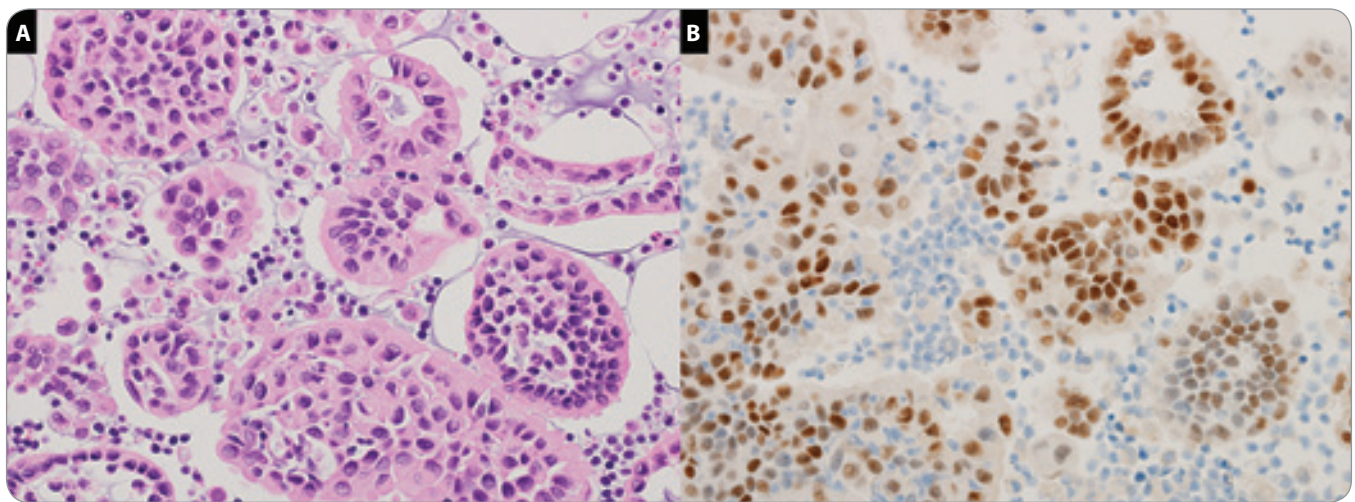


**Fig. 2.** PET-CT revealed lymphadenopathy with increased FDG uptake in the right cervical, right supraclavicular, and left axillary regions, while no abnormal FDG uptake was observed in the lungs or left breast.

FDG – fluorodeoxyglucose

tor (PgR), and gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15), negativity for cytokeratin-20 (CK20) and thyroid transcription factor 1 (TTF-1) (Fig. 3). The pathological findings were consistent with metastatic breast carcinoma. PET-CT showed no abnormal FDG uptake

in the left breast, supporting the diagnosis of postoperative recurrence of right breast cancer. Although initiation of chemotherapy was considered, her poor general condition, worsening oxygenation, and progressive dyspnea led to a best supportive care approach.



**Fig. 3.** Cytological findings of the pleural fluid cell block. (A) Hematoxylin and eosin staining showing clusters of atypical columnar cells with irregularly enlarged nuclei forming glandular structures of varying sizes; (B) immunohistochemical staining showing positive estrogen receptor expression.

The patient died on the eighth day of hospitalization.

### Discussion

Postoperative recurrence of breast cancer most frequently occurs within 5 years after surgery, particularly within the first 1–2 years [6]. Reports of recurrence developed more than 30 years after the initial diagnosis are extremely uncommon [7–11]. Metastatic breast cancer may present with either solitary or diffuse metastatic lesions and can follow various clinical courses [12]. However, most reported cases of recurrence after an interval exceeding 30 years have involved solitary or limited numbers of metastatic sites [7–11], and reports of cases, such as ours, with diffuse metastases throughout the body remain limited. It has been reported that second recurrences of breast cancer usually occur within five years after the first recurrence [13,14]. Therefore, a case such as ours, in which the second recurrence developed 18 years after the first recurrence and 36 years after the initial treatment, is considered extremely rare and exceptional. To our knowledge, this is the first report of a patient with second recurrence long after the first recurrence.

Late recurrence of breast cancer is considered to result from micrometastases or solitary dormant cancer cells that are reactivated and subsequently pro-

liferate [15–17]. Tumor cells that have reached distant organs but have not yet formed clinically detectable metastatic lesions are referred to as disseminated tumor cells (DTCs) [18]. In patients, most detected DTCs exist as quiescent single cells [19]. Among the various organs in which DTCs can be found, particular attention has been paid to the bone marrow, as DTCs in this compartment are largely non-proliferative and can persist for prolonged periods [20]. Since the preoperative detection of DTCs in the bone marrow has been shown to be an independent prognostic marker of late recurrence, investigation of bone marrow DTCs may, in the future, become a standard test in patients with breast cancer [21]. Clear evidence regarding the optimal frequency of postoperative surveillance for breast cancer remains limited. This case suggests that maintaining long-term surveillance, for as long as is feasible, may be beneficial for the early detection of recurrence.

Multivariate analyses have identified ER and PgR positivity as factors associated with the timing of postoperative recurrence, with positive cases showing a significantly greater tendency toward late recurrence [22]. Furthermore, late recurrence has been reported to be more responsive to treatment and to have a better prognosis than early recurrence [23,24]. In the present case, however, approximately 5 months had

elapsed from the time the patient first noticed lymphadenopathy and bilateral pleural effusion to the time she was referred to our hospital, resulting in a delayed diagnosis and the inability to initiate treatment.

In conclusion, we experienced an extremely rare case of breast cancer that developed a second recurrence 36 years after the initial surgery and 18 years after the first recurrence. This case underscores the need to remain vigilant for recurrence at any time in patients with a history of breast cancer and suggests that recurrence should be considered when new symptoms emerge.

### References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3): 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Robertson C, Arcot Ragupathy SK, Boachie C et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15(34): v–vi, 1–322. doi: 10.3310/hta15340.
3. Drukteinis JS, Gombos EC, Raza S et al. MR imaging assessment of the breast after breast conservation therapy: distinguishing benign from malignant lesions. *Radiographics* 2012; 32(1): 219–234. doi: 10.1148/rg.321115016.
4. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five national surgical adjuvant breast and bowel project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15): 2466–2473. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8424.
5. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact

- on distant metastases. *Cancer* 2006; 106(1): 35–41. doi: 10.1002/cncr.21551.
6. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2738–2746. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2738.
  7. Takada K, Kashiwagi S, Kawajiri H et al. Late recurrence of breast cancer 32 years after surgery – a case report. [Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31(4): 678.
  8. Yin D, Zhang G, Zhao L et al. Pulmonary resection and systemic lymph node dissection in a patient with breast cancer WHO had a 33-year disease-free interval. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 150. doi: 10.1186/s12957-015-0565-y.
  9. Okutani D, Andou A, Yamadori I et al. Pulmonary metastasis from breast cancer 38 years after mastectomy; report of a case. [Japanese]. *Kyobu Geka* 2014; 67(7): 592–594.
  10. Tashima Y, Kawano K. A case of local recurrence developing thirty-nine years after mastectomy for breast cancer. [Japanese]. *Gan to Kagaku Ryoho* 2014; 41(3):357–9.
  11. Oshima K, Kikumori K, Yanagawa T et al. A case of late recurrence of breast cancer with chest wall recurrence 43 years after surgery. [Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2021; 48(13): 1846–1848.
  12. Pagani O, Senkus E, Wood W et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(7): 456–463. doi: 10.1093/jnci/djq029.
  13. Lim GH, Alcantara VS, Ng RP et al. Patterns of breast cancer second recurrences in patients after mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 196(3): 583–589. doi: 10.1007/s10549-022-06772-4.
  14. Wapnir IL, Gelber S, Anderson SJ et al. Poor prognosis after second locoregional recurrences in the CALOR trial. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(2): 398–406. doi: 10.1245/s10434-016-5571-y.
  15. Pedersen RN, Mellemkjær L, Ejlersen B et al. Mortality after late breast cancer recurrence in Denmark. *J Clin Oncol* 2022; 40(13): 1450–1463. doi: 10.1200/JCO.21.02062.
  16. Giannakeas V, Narod SA. A generalizable relationship between mortality and time-to-death among breast cancer patients can be explained by tumour dormancy. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 177(3): 691–703. doi: 10.1007/s10549-019-05334-5.
  17. Chen X, Fan Y, Xu B. Distinct characteristics and metastatic behaviors of late recurrence in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: a single institute experience of more than 10 years. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(6): e1353–e1360. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.014.
  18. Kang Y, Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell* 2013; 23(5): 573–581. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.017.
  19. Naumov GN, MacDonald IC, Weinmeister PM et al. Persistence of solitary mammary carcinoma cells in a secondary site: a possible contributor to dormancy. *Cancer Res* 2002; 62(7): 2162–2168.
  20. Ghajar CM, Peinado H, Mori H et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol* 2013; 15(7): 807–817. doi: 10.1038/ncb2767.
  21. Tjensvoll K, Nordgård O, Skjæveland M et al. Detection of disseminated tumor cells in bone marrow predict late recurrences in operable breast cancer patients. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 1131. doi: 10.1186/s12885-019-6268-y.
  22. Takeuchi H, Tsuji K, Ueo H. Prediction of early and late recurrence in patients with breast carcinoma. *Breast Cancer* 2005; 12(3): 161–165. doi: 10.2325/jbcs.12.161.
  23. Courdi A, Largillier R, Ferrero JM et al. Early versus late local recurrences after conservative treatment of breast carcinoma: differences in primary tumor characteristics and patient outcome. *Oncology* 2006; 71 (5–6): 361–368. doi: 10.1159/000107771.
  24. van der Sangen MJC, van de Poll-Franse LV, Roumen RMH et al. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(1): 34–38. doi: 10.1016/j.ejso.2005.10.005.

# FDG-PET/CT: metabolicky aktivní solitární ložisko podkožně gluteálně u pacientky s karcinomem prsu – granulom či metastáza?

FDG-PET/CT: metabolically active solitary lesion in the gluteal region subcutaneously in a patient with breast cancer – granuloma or metastasis?

Řehák Z.<sup>1</sup>, Palácová M.<sup>2</sup>, Soboličová S.<sup>1</sup>, Fabian P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>2</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

<sup>3</sup> Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno

Pacientka (ročník 1981, v době popisovaných vyšetření ve věku 43 let) byla léčena pro tzv. triple pozitivní (HER2+/HR+) karcinom prsu od roku 2015. Onemocnění

bylo diagnostikováno v laktaci. Standardně absolvovala neoadjuvantní chemoterapii a antiHER2 léčbu s následnou operací, adjuvantní radioterapií a ad-

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.

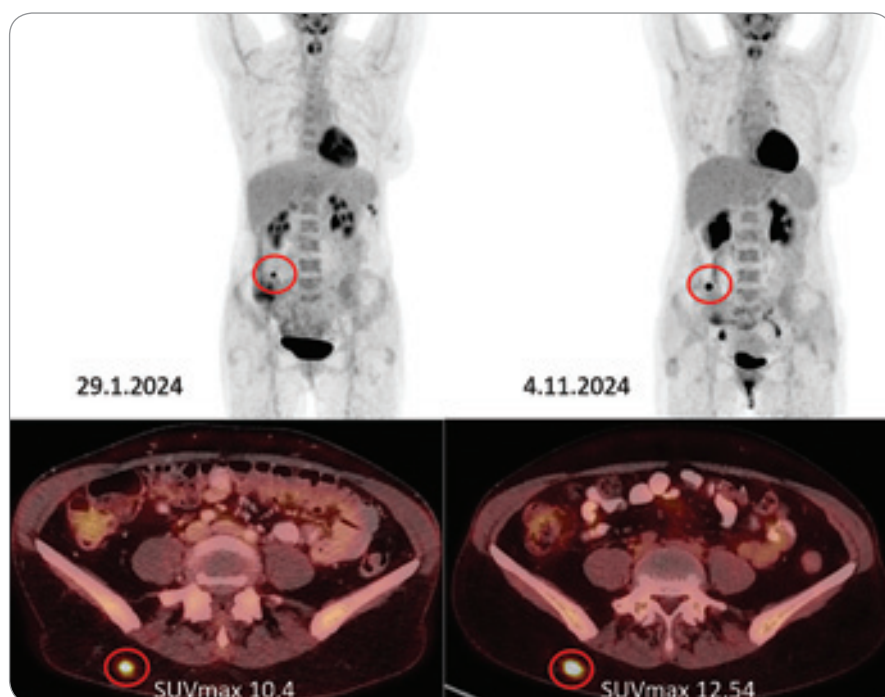


doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.  
Oddělení nukleární medicíny  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: zdenek.rehak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 1. 2026

Přijato/Accepted: 22. 1. 2026

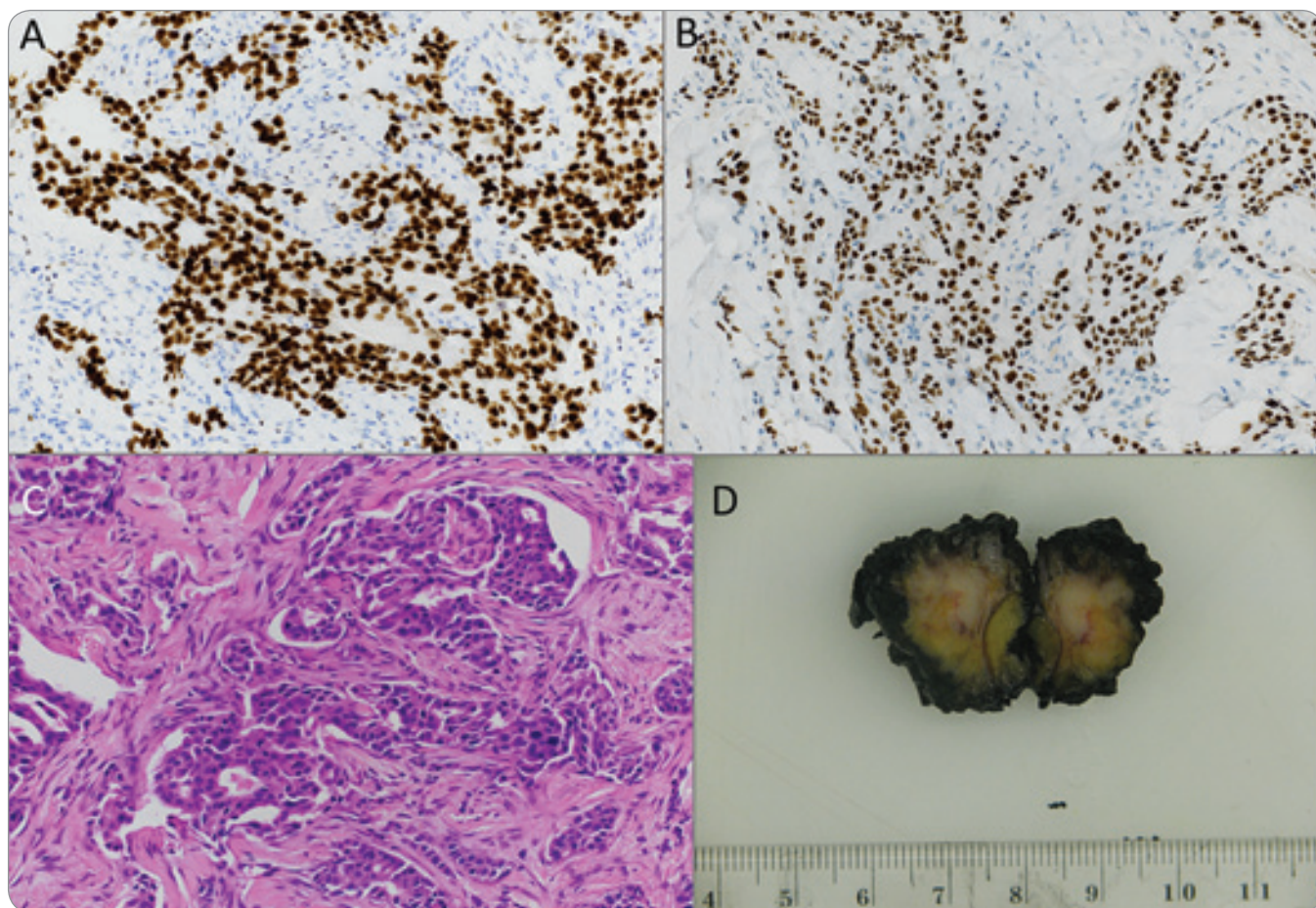
doi: 10.48095/ccko2026122



Obr. 1. Dvě FDG-PET/CT vyšetření u naší pacientky. Nahoře MIP PET obraz v černobílé barevné škále, dole detaily PET/CT v axiálních řezech. Hypermetabolické ložisko (označeno) v čase zvýšilo metabolickou aktivitu, zvětšilo velikost, zůstalo solitární a ve stejné lokalizaci.

FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce s maximální intenzitou signálu

juvantní antiHER2 léčbou trastuzumabem. Dále byla v adjuvanci podávána hormonální léčba – kombinace ovariální ablace a tamoxifenu. Za 3 roky v roce 2018 byla nalezena lokální recidiva, řešeno totální mastektomií (TME) s nálezem karcinomu stejného fenotypu (ER 100 %, PR 50 %, HER2 IHC 3+). V adjuvanci absolvovala kombináční režim paklitaxel/trastuzumab a dále hormonoterapii – anastrozol a ovariální ablací. Druhá lokální recidiva v oblasti jizvy po TME se objevila za rok po ukončení trastuzumabu v roce 2020 a řešena byla ex-



Obr. 2. Punkce ložiska (A–C), makrofoto resekátu ložiska (D). Pozitivita transkripčních faktorů GATA-3 (A) a TRPS-1 (B), jejich simultánní imunohistochemický průkaz svědčí pro mammární origo. Barvení hematoxylin & eozin, zvětšení 200× (C), ER negativní (není zobrazeno). ER – estrogenové receptory

stirpací. Diagnostikován byl nádor stejného fenotypu – tzv. triple pozitivní. V roce 2022 došlo k diseminaci onemocnění – metastázy byly popsány v oblasti uzlin mediastina, jedno ložisko jaterní, vícečetné kožní metastázy a od května 2022 byla léčena kombinací docetaxelu a duální HER2 blokády (trastuzumab + pertuzumab). Pacientka dosáhla (2 roky trvající) kompletní remise nemoci a byla léčena pouze udržovací duální HER2 blokádou. U pacientky byl opakovaně efekt onkologické léčby posuzován pomocí PET/CT vyšetření (v minulosti mívala FDG-avidní nálezy).

V lednu 2024 jsme provedli FDG-PET/CT vyšetření (jako již 8. vyšetření) a při něm se zachytilo podkožní FDG-avidní ložisko vpravo gluteálně, které bylo nodulární, velikosti 9 mm v průměru. Ložisko bylo solitérní. Možnost granulomu se jevila jako velmi pravdě-

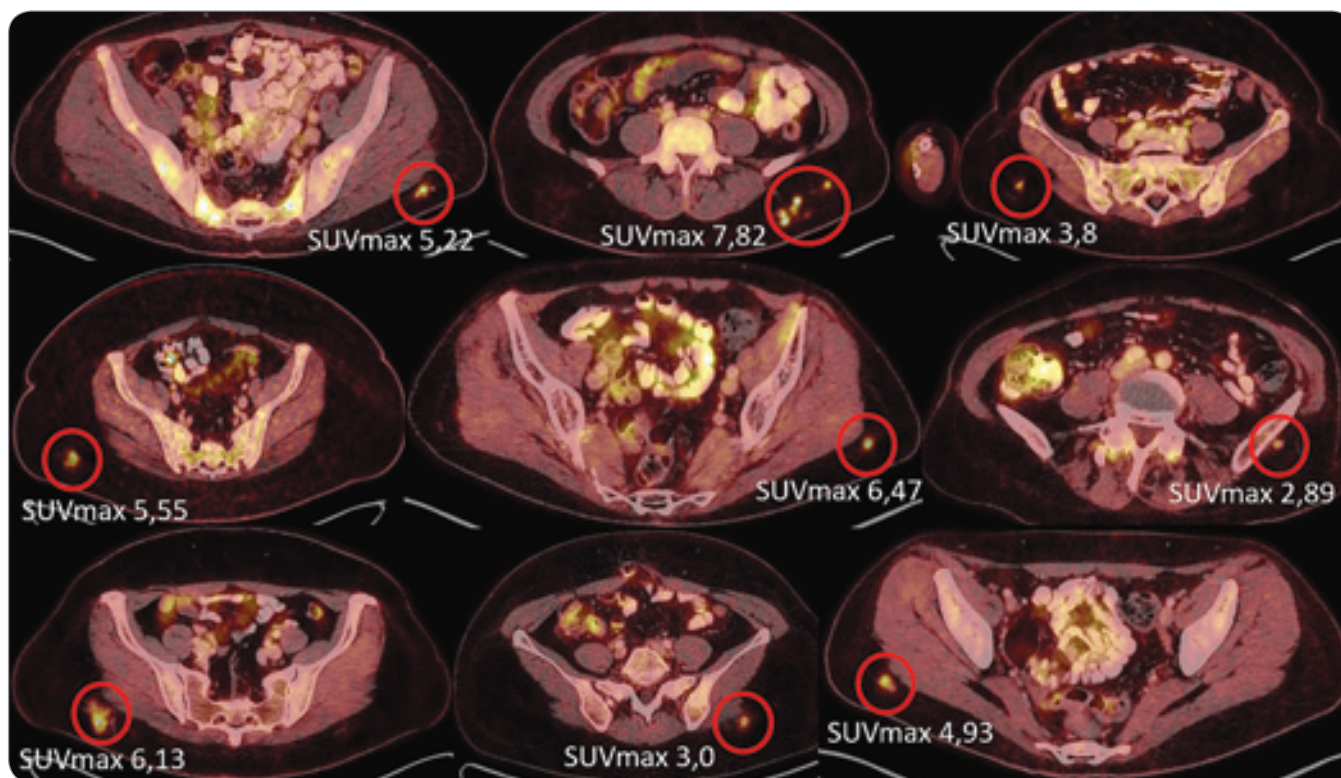
podobná. Pro běžný granulom po léčivých mohla svědčit typická lokalizace, absence jiných FDG-avidních nálezů podezřelých z diseminace a skutečnost, že pacientka mívala subkutánní aplikace goserelinu (obvykle aplikace ale do podkoží břicha) a u praktického lékaře absolvovala injekční kúru analgetik. Klinicky byl nález asymptomatický.

Další kontrolní FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno v listopadu 2024, kde se ale zvýšila metabolická aktivita ložiska a zvětšila velikost z 9 mm na 14 × 11 mm. Nález jsme proto došetřili ultrasonograficky a indikovali jsme jeho extirpaci. Histologicky byla potvrzena metastáza karcinomu prsu, ale již se změnou fenotypu – zůstala HER2 pozitivita, ale došlo k negativizaci hormonálních receptorů (obr. 2).

U pacientky jsme nejprve nepomýšleli na metastatickou etiologii nálezu, spíše na granulom. Ale při hodnocení

dynamiky bychom u granulomu očekávali vymizení či alespoň pokles akumulace FDG, změnu charakteru ložiska (ztrátu nodulárního charakteru) nebo další podobná ložiska po dalších aplikacích léčiv i v jiných místech. Na druhou stranu ložiska, která by svědčila pro diseminovaný karcinom prsu se ale nezobrazovala.

FDG-PET/CT je dnes rutinním vyšetřením u velké většiny onkologických onemocnění. Fluorodeoxyglukóza (FDG) ale není tumor-specifická látka a celá řada zánětlivých onemocnění vykazuje rovněž akumulace FDG. To je samozřejmě nevýhoda pro zobrazování v onkologických indikacích, ale zase výhoda pro zobrazování některých vybraných zánětlivých nemocí jako jsou sarkoidóza, vaskulitidy, infekční komplikace po cévních, kloubních nebo kardiovaskulárních náhradách, ale i mnoha dalších [1].



Obr. 3. Příklady běžných podkožních gluteálních granulomů po aplikaci léčiv, všechny se projevují jako FDG-avidní ložiska, všechny příklady jsou z vyšetření pacientek s karcinodem prsu (kazuistika vlevo nahoře i s diseminací do skeletu pánve).  
FDG – fluorodeoxyglukóza

FDG-pozitivita granulomů (v širším slova smyslu) je relativně dobře známa a může být někdy falešně pozitivním nálezem komplikující hodnocení FDG-PET/CT vyšetření u onkologických pacientů, a to zvláště pokud je takové ložisko, granulom, solitárním nálezem [2]. U pacientů během onkologické léčby jsou granulomy často kolem šicího materiálu, kolem nejrůznějších cizích těles (carbo, talek, sítky) i kolem nejrůznějších implantátů (někdy i bizarních). Velmi častým a zcela běžným typem FDG-avidních granulomů jsou ty, které vznikají po aplikaci vakcín i léčiv ve svalech nebo v podkoží podbřišku, gluteálně nebo na stehnech [3]. I běžné granulomy po aplikaci léčiv jsou ale rozmanité, od solitárních po mnohočetné, jednostranné i oboustranné, pokud máme kontrolní FDG-PET/CT vyšetření v čase, pak se zpravidla mění jejich akumulace FDG nebo charakter. Některé granulomy mizí, akumulují méně, jiné naopak přibývají či vznikají nově. Vzhledem mohou být nodulární i cárovité, ale mohou měnit charakter a tvar. Míra akumulace FDG, vyjá-

dřená jako maximální standardizovaná hodnota utilizace ( $SUV_{max}$ ) či jiným parametrem, není jasným kritériem a nepomůže v odlišení malignity od granulomu. Jsou známy případy vysoce metabolicky aktivních granulomů přesahující akumulace nádorových ložisek při PET/CT vyšetření.

Solitární benigní podkožní nádory, které bývají provázeny zvýšenou akumulací FDG (např. pilomatrixom, neurofibrom, dermatofibrom, apod.) [4,5] jsme diferenciatně diagnosticky spíše vyloučili, protože na předchozích, starších FDG-PET/CT vyšetřeních nic takového nebylo.

Zánětlivý kožní fokus nebyl pravděpodobný ani na základě CT obrazu ložiska, ale ani pro absenci zarudnutí, reakci kůže nebo symptomů.

Solitární metastáza karcinomu prsu v gluteální oblasti se zdála být nepravděpodobná. Nicméně u pacientek s karcinodem prsu jsou již popsány raritní případy solitárních gluteálních metastáz (přímo v gluteálním svalu, ne podkoží gluteálně) [6,7].

Kazuistika dokumentuje neobvyklou lokalizaci metastazování a byla pro nás překvapením.

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ 00209805).

#### Literatura

1. Glaudemans, AW, de Vries EF, Galli F et al. The use of 18F-FDG-PET/CT for diagnosis and treatment monitoring of inflammatory and infectious diseases. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 623036. doi: 10.1155/2013/623036.
2. Řehák Z, Szturz P, Krejčí E et al. FDG-PET-positive foreign-body granuloma mimicking residual germinal tumor infiltration. *Clin Nucl Med* 2012; 37(8): 790–792. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182485291.
3. Liu B, Chan S, Servaes S et al. Multiple FDG-avid injection site granulomas due to lovenox injection. *Clin Nucl Med* 2014; 39(3): 308–311. doi: 10.1097/RLU.0000000000000353.
4. Metser U, Tau N. Benign cutaneous and subcutaneous lesions on FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2017; 47(4): 352–361. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.02.007.
5. Szturz P, Řehák Z, Koukalová R et al. FDG-PET positive pilomatrixoma – reconsidering multicentricity in Langerhans cell histiocytosis. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2014; 17(2): 94–96. doi: 10.5603/NMR.2014.0024.
6. Lee JY, Kang HW, Jung SN. Solitary gluteus maximus muscle metastasis in a breast cancer patient. *Arch Plast Surg* 2015; 42(5): 661–663. doi: 10.5999/aps.2015.42.5.661.
7. Roh S, Xu L. Breast cancer metastatic to gluteus maximus: a case report. *J Breast Dis* 2023; 11(1): 30–33. doi: 10.14449/jbd.2023.11.1.30.



Brněnské onkologické dny  
Konference pro nelékařské  
zdravotnické pracovníky

[www.onkologickedny.cz](http://www.onkologickedny.cz)

# 50. Brněnské onkologické dny

## 40. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

Zasílejte své  
postery a volná  
sdělení do  
25. 5. 2026

**9.—11. 9. 2026**

**Výstaviště Brno  
Pavilon E**

**Zasílejte volná sdělení na témata:**

karcinom prsu, gastrointestinální nádory,  
uroonkologie, onkochirurgie aj.

**Pořadatel**

Masarykův onkologický ústav

**Registrace aktivní účasti**

do 25. 5. 2026



# Cancer patients admitted to intensive care unit

Uchiyama M.<sup>1</sup>, Maezawa Y.<sup>2</sup>, Satoh H.<sup>2</sup>, Hasegawa R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care Medicine, Dokkyo Medical University, Saitama Medical Center, Koshigaya, Japan

<sup>2</sup>Division of Internal Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito, Kyodo General Hospital, Mito, Japan

Dear Editor,

We read with interest the article by Kraft Rovere et al. published in the October 2025 issue of *Klinická onkologie* on cancer patients admitted to intensive care unit – a six-year retrospective analysis [1]. We agree with you that it is difficult to determine whether a seriously ill cancer patient should be admitted to the ICU. When deciding whether to admit cancer patients to the ICU for intensive therapy, it is necessary to consider not only whether their life can be saved, but also whether cancer treatment can be continued after ICU treatment. We would appreciate if you could let us know about this point in the cancer patients examined in this study. In particular, as you pointed out, how has the aging population affected ICU therapy for cancer patients? Have there been any changes over time? Please let us know about these points. As the au-

thors described at the end of the discussion, we do agree with your opinion that evaluation of the anti-cancer treatment being administered, the response to treatment, the patient's prognosis considering the cancer, and the reversibility of the acute illness are important for admission of IUC therapy in cancer patients. Future studies investigating these items will likely be published. Such information will be important for evaluating the quality of medical care at facilities and for maintaining that quality in the future. We would appreciate if you could build on your results and tell us how else these important findings can be used.

## Reference

1. Kraft Rovere R, Pires de Souza ME, Rodrigues Chamse Ddine Y et al. Cancer patients admitted to intensive care unit – a six-year retrospective analysis. *Klin Onkol* 2025; 38(5): 381–385. doi: 10.48095/ccko2025381.

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

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

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

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



**Hiroaki Satoh, MD, PhD**  
Division of Respiratory Medicine  
Mito Medical Center  
University of Tsukuba-Mito Kyodo  
General Hospital  
3-2-7 Miya-machi, Mito  
Ibaraki, 310-0015  
e-mail: 0809hirosato@gmail.com

Submitted: 25. 1. 2026

Accepted: 28. 1. 2026

doi: 10.48095/ccko2026126

# Nádory GIT – chemoterapie a precizní léčba se synergicky doplňují

**Ronald Reagan, Sharon Osbourne, Pelé, Patrick Swayze nebo Luciano Pavarotti. Všechny tyto známé osobnosti si prošly léčbou nádorů trávicího traktu (GIT) v pokročilém stadiu a jejich jména zazněla při zahájení satelitního sympozia společnosti Servier, které bylo součástí lednového 17. ročníku mezioborového onkologického kolokvia PragueOnco. Cílem sympozia bylo nabídnout pohled na možnosti léčby metastatického kolorektálního karcinomu, adenokarcinomu pankreatu a cholangiocelulárního karcinomu v éře precizní onkologie.**

Je zřejmé, že klíčovou roli v současnosti sehrává včasné molekulární testování, které může identifikovat aberace, na které lze cílit léčbu. Nicméně u značné části pacientů takové cíle přítomny nejsou, a léčba tak stále stojí na robustních základech systémové chemoterapie, jejíž přínos je možné v dobře zvolených sekvencích dále posilovat.

Jak úvodem konstatoval MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D, z Onkologické a radioterapeutické kliniky LF UK a FN Plzeň, který sympoziu spolupředsedal, do roku 2050 se očekává celosvětově téměř dvojnásobný nárůst incidence a mortality u všech typů nádorů GIT – konkrétně v Evropě o 38 až 45 % (Danpanichkul et al., *Cancer*. 2026). „Víme, že z těchto onemocnění mají nejlepší prognózu pacienti s kolorektálním karcinomem, naopak nejhorší jedinci s adenokarcinomem pankreatu nebo cholangiocelulárním karcinomem. Naším úkolem je najít tu nejpřímější cestu k tomu, jak jim prospět – zlepšit jejich prognózu a řadu z nich i kompletně vyléčit,“ dodal MUDr. Svoboda.

Spolupředsedající prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK, VFN a ÚVN Praha, v této souvislosti dodal, že onkologie se již posouvá do éry ultra-precizní medicíny, která se týká zejména biliárních malignit a do budoucna patrně i karcinomu pankreatu. Současně ale upozornil, že navzdory rychlému rozvoji cílených léčiv a imunoterapie bude chemoterapie ještě dlouho nepostradatelnou léčebnou modalitou.

## FTD/TPI + bevacizumab ve třetí linii pro všechny molekulární podtypy mCRC

Tomu, proč chemoterapie zůstává hlavním pilířem léčby nádorů GIT, se věno-

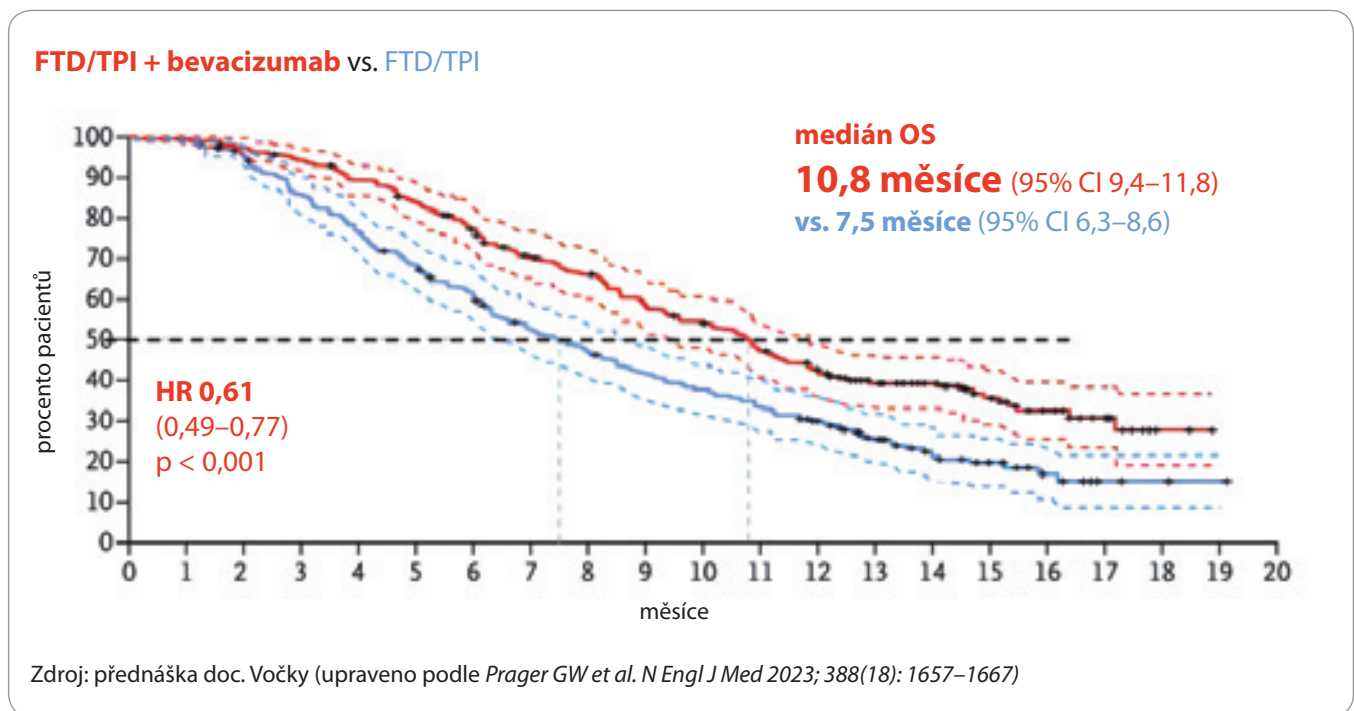
val doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D., z Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Co se týká kolorektálního karcinomu (CRC), z dat Portálu epidemiologie novotvarů ČR vyplývá, že incidence i mortalita u této malignity v posledních letech klesá, podíl generalizovaných onemocnění však nikoli, pohybuje se mezi 20–25 %. Aktuální guidelines ESMO 2025 pro metastatický CRC (mCRC) akcentují potřebu molekulárního vyšetření na začátku léčby a následnou volbu specifické terapie. Ať už jde o pacienty s mutací *BRAF V600E* (zhruba 8–12 % jedinců), u kterých je standardem první linie kombinace enkorafenibu s cetuximabem a režimem FOLFOX. Pro pacienty s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou či deficitem systému opravy chybného párování bází (MSI-H/dMMR; zhruba 4–5 %) je k dispozici kombinace nivolumabu a ipilimumabu, v případě mutací *KRAS<sup>G12C</sup>* (zhruba 3–4 %) se pak nabízejí kombinace sotorasibu s panitumumabem nebo adagrasibu s cetuximabem.

„Nicméně stále máme velkou část pacientů s mCRC, kteří jsou bez jakéhokoli prediktoru a pro něž je zásadní modalitou chemoterapie,“ konstatoval doc. Vočka s tím, že ve třetí linii má s ohledem na bezpečnost i účinnost své pevné místo trifluridin/tipiracil (FTD/TPI). Zmínil se přitom o klinické studii fáze III RECURSE (Mayer et al., *NEJM* 2015), která prokázala statisticky významné prodloužení mediánu přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS) při podávání FTD/TPI oproti placebo – konkrétně 2 vs. 1,7 měsíce (poměr rizik HR 0,48;  $p < 0,001$ ) a 7,1 vs. 5,3 měsíce (HR 0,68;  $p < 0,001$ ). Z nežádoucích účinků se objevily zejména hematologické

abnormality, jako jsou anemie, neutropenie, leukopenie či trombocytopenie, které však pacienta v běžném životě příliš zásadně nelimitují. Z *post-hoc* analýzy studie RECURSE (Yoshino et al., *Ann Oncol* 2020) podle sdělení doc. Vočky zase vyplynulo, že rozvoj neutropenie je spojen s vyšším přínosem terapie FTD/TPI a že pokud dojde k normalizaci počtu bílých krvinek do 7 dnů, není doporučeno redukovat dávku.

Zásadní změnu klinické praxe následně přinesla publikace výsledků klinické studie fáze III SUNLIGHT (Prager et al., *NEJM* 2023), do níž bylo zařazeno 492 dospělých jedinců s histologicky potvrzeným mCRC, kteří měli výkonostní stav ECOG PS 0–1, známý status *RAS* a nepodstoupili více než dvě předchozí linie léčby zahrnující fluorouracil, oxaliplatinu, irinotekan, anti-VEGF terapii a u *RAS* wild-type také anti-EGFR protilátky. „Jedná se tedy o značně předléčené pacienty, přičemž se ukázalo, že při podávání FTD/TPI v kombinaci s bevacizumabem došlo ke statisticky významnému, více než dvojnásobnému prodloužení mediánu PFS oproti monoterapii FTD/TPI – 5,6 vs. 2,4 měsíce při HR 0,44,“ komentoval výsledky doc. Vočka a dodal, že pacienti profitovali z kombinované terapie i z hlediska mediánu OS, který činil 10,8 vs. 7,5 měsíce (HR 0,61;  $p < 0,001$ ) (obr. 1).

Pro management mCRC je podle něj v současnosti podstatné, že chemoterapie tvoří základ léčby ve všech třech liniích. „Kombinace FTD/TPI s bevacizumabem, pokud není kontraindikován, je pak jednoznačně preferovanou volbou v linii třetí,“ shrnul doc. Vočka. To se ostatně odráží i v aktuálních guidelines ESMO, která tuto kombinaci uvádějí u všech mole-



**Obr. 1. Studie SUNLIGHT – přežití pacientů s mCRC léčených ve 3. linii FTD/TPI s bevacizumabem.**  
FTD/TPI – trifluridin/tipiracil, mCRC – metastatický kolorektální karcinom

kulárních podtypů mCRC jako standard třetí linie s vysokou úrovní důkazů a vysokým skóre klinického přínosu dosahujícím hodnoty 4.

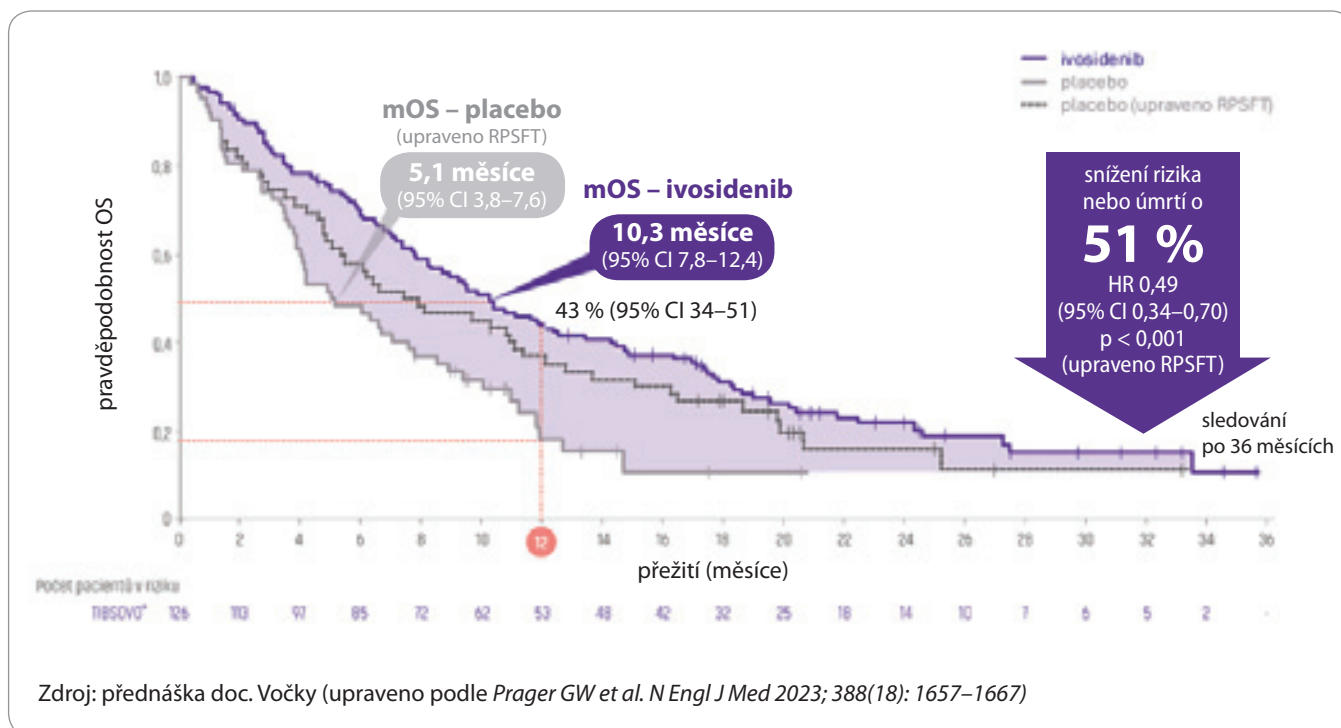
### Jen pětina karcinomů pankreatu má targetabilní změny

Pokud jde o nádory slinivky břišní, doc. Vočka připomněl, že přes 90 % tvoří adenokarcinomy, přičemž křivky incidence a mortality běží paralelně – to znamená, že většinu pacientů se nedaří vyléčit. Podíl generalizovaných, resp. lokálně pokročilých onemocnění neklesá a blíží se 50 %, resp. 10–15 % případů, jak dokládají údaje Portálu epidemiologie novotvarů ČR. Upozornil zároveň, že u adenokarcinomů pankreatu se targetabilní změny vyskytují ještě méně než u CRC, přibližně u pětiny nemocných (*Fivaz et al., BMJ Open Gastroenterol 2025*), v běžné praxi je to reálně spíše kolem 10 %. „Často totiž není k dispozici dostatečné množství biotického materiálu nebo klinický stav neumožní opakované odběry,“ konstatoval doc. Vočka s tím, že pro mnoho nemocných je tak klíčovou léčebnou modalitou chemoterapie.

V první linii lze zvažovat režim FOLFIRINOX, nebo kombinaci gemcitabinu s nab-paklitaxelem, které nabízejí srovnatelné výsledky s ohledem na OS a PFS. Co se týká druhé linie, doc. Vočka upozornil na klinickou studii fáze III NAPOLI-1 (*Wang-Gillamová et al., Lancet 2016; Wang-Gillamová et al., Eur J Cancer 2019*), která testovala účinnost a bezpečnost pegylovaného lipozomálního irinotekanu (nalIRI) podávaného v kombinaci s 5-fluoruracilem/leukovorinem (5-FU/LV) oproti samotnému režimu 5-FU/LV. Zařazeno do ní bylo 417 pacientů s metastatickým duktálním adenokarcinomem pankreatu, u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě založené na gemcitabinu. Výsledky ukázaly dvojnásobné prodloužení mediánu PFS (3,1 vs. 1,5 měsíce; HR 0,57) a také významné prodloužení mediánu OS (6,2 vs. 4,2 měsíce; HR 0,75) ve prospěch kombinované terapie. Z nežádoucích účinků převládaly neutropenie, leukopenie, průjem a únava. „Ve druhé linii léčby metastatického karcinomu pankreatu se tedy standardem stala léčba nal-IRI plus 5-FU/LV,“ konstatoval doc. Vočka.

### Až u poloviny cholangiocelulárních karcinomů lze najít terapeuticky ovlivnitelné cíle

V poslední části svého vystoupení se doc. Vočka zaměřil na nádory žlučníku a žlučových cest (přes 95 % z nich tvoří adenokarcinomy), u kterých obdobně jako u karcinomu pankreatu křivka mortality těsně kopíruje křivku incidence. Stejně tak se podle tuzemských dat nedaří snižovat podíl generalizovaných ani lokálně pokročilých onemocnění, která se vyskytují u 35–40 %, resp. 15–20 % všech případů. „Z pohledu precizní medicíny je však mnohem zajímavější, že až u poloviny pacientů s cholangiocelulárním karcinomem, zejména intrahepatálním, jsme schopni najít targetabilní změnu – jedná se zejména o alterace FGFR2, mutace IDH1 a alterace HER2. Proto je vhodné hned zpočátku provést molekulární testování nádoru, aby bylo možné včas identifikovat pacienty, kteří by mohli z tohoto přístupu profitovat,“ uvedl doc. Vočka. Podle aktuálních guidelines ESMO 2024 pro management nádorů biliárního traktu je v první linii, bez ohledu na molekulární profil, doporučeno podávání ci-



**Obr. 2. Studie ClarIDHy – zdvojnásobení mediánu OS u pacientů s CCA IDH1MUT léčených ve 2. linii ivosidenibem.**

CCA IDH1MUT – cholangiocelulární adenokarcinome s mutací *IDH1R132*, OS – celkové přežití, RPSFT – data očištěná od zkreslení (rank-preserving structural failure time)

splatinu s gemcitabinem v kombinaci s imunoterapií. Ve druhé linii by pak měla být léčba zvolena podle molekulárního cíle – pokud není identifikován, měl by být nasazen režim FOLFOX.

Za jednu z klíčových terapeutických možností druhé linie označil doc. Vočka ivosidenib u pacientů s mutací *IDH1*, která se vyskytuje u cca 15–20 % nemocných. Zmínil přitom klinickou studii fáze III ClarIDHy (Abou-Alfa et al., *Lancet Oncol* 2020; Zhu et al., *JAMA Oncol* 2021), do níž bylo zařazeno 187 jedinců s pokročilým nebo metastatickým cholangiocelulárním adenokarcinomem (CCA) s mutací *IDH1<sup>R132</sup>*, u nichž selhala předchozí terapie. Z výsledků vyplynulo, že v porovnání s placebem vedlo podávání ivosidenibu k signifikantnímu zdvojnásobení prodloužení mediánu OS – konkrétně 5,1 vs. 10,3 měsíce (HR 0,49;  $p < 0,001$ ) (obr. 2). „V rámci velkého studijního souboru pak byla identifikována podskupina 26 pacientů, kteří měli z léčby ivosidenibem mimořádný benefit a jejichž medián OS činil 16,6 měsíce. Zatím ale nevíme, podle čeho tyto dlouhodobě profitující jedince předem identifikovat,“ komentoval doc. Vočka.

Své vystoupení shrnul dvěma konstatováními. Za prvé, že precizní onkologie je pro mnoho pacientů klíčová, její přínos je však podmíněn kvalitním biotickým materiálem a včasným molekulárním vyšetřením. To vede k „rozmělnění“ velkých diagnóz do menších podskupin – a právě zde mohou cílené přístupy dramaticky změnit prognózu části nemocných. A za druhé, že „stará, dobrá, jednoduchá“ chemoterapie vede k výraznému prodloužení přežití u většiny diagnóz a zůstává páteří léčby napříč různými nádory gastrointestinálního traktu.

#### KAZUISTIKA 1 mCRC s RAS wild-type, mutací BRAF a MSI-H...

Co nabídnout pacientům s mCRC ve třetí linii, kteří mají za sebou limitovaný benefit předchozích léčebných strategií, ale zároveň si udržují dobrý výkonnostní stav a potenciál k dalším liniím terapie, demonstroval na kazuistice z vlastní praxe MUDr. Marián Liberko, Ph.D., z Onkologické kliniky 3. LF UK a FNKV, Praha. Jednalo se o ženu, ročník narození 1948,

s pozitivní rodinnou anamnézou, která byla po excizi melanomu na levé horní končetině v červnu 2022. „Pacientka byla aktivní a v dobrém stavu, diagnóza metastatického onemocnění u ní byla odhalena relativně nenápadně po pozitivním testu na okultní krvácení do stolice,“ komentoval MUDr. Liberko s tím, že kolonoskopické vyšetření bylo komplikováno iatrogenní perforací tlustého střeva. V prosinci 2022 následovala semiakutní operace s rozsáhlejším perioperačním nálezem – expanzí v oblasti pravého tračníku, appendixu a ovarií. Rekonvalescence po rozsáhlém výkonu byla složitá a protrahovaná, přičemž ani histologický nález nebyl příznivý, neboť se jednalo o high-grade mucinózní adenokarcinom appendixu s histologicky verifikovanými metastatickými ložisky v ovariích, omentu a peritoneu (pT4bpN1b(2/7)pM1c), s nejistými resekčními okraji.

Z důvodu komplikovaného hojení absolvovala pacientka první kontrolu na spádové onkologii až 3 měsíce po výkonu, tedy v březnu 2023. Kontrolní CT vyšetření bylo bez makrosko-

pických známek relapsu. O dva měsíce později pak pacientka podstoupila za-noření ileostomie, opět s komplikacemi. Standardní laboratorní odběry v říjnu 2023 prokázaly elevaci nádorových markerů a CT vyšetření poukázalo na nejasnou expanzi v oblasti pánve. „Vaginální ultrazvuk potvrdil, že po stranách dělohy jsou v místě původních adnex prokrvené cystické formace, velmi suspektní na metastatické postižení,“ upřesnil s tím, že stagingové PET/CT potvrdilo několik centrálně ametabolických cystoidů s nehomogenně vyšší aktivitou periferně v malé pánvi mezikličkově, v místě předpokládaného uložení ovarií, a dále několik ložisek v oblasti peritonea a kapsuly jater a sleziny. Nález byl bez lymfadenopatie a bez orgánových metastáz.

### ... a dlouhodobý přínos FTD/TPI + bevacizumabu ve třetí linii

„Na naše pracoviště se pacientka dostala v listopadu 2023, to znamená v době, kdy jí bylo 75 let a měla výkonnostní stav PS 1. Testování prediktivních markerů prokázalo mutaci BRAF a mikrosatelitovou instabilitu,“ konstatoval MUDr. Liberko s tím, že v první linii léčby mCRC (wtRAS, mtBRAF, MSI-H) byla zvolena imunoterapie pembrolizumabem. Přestože pacientka byla klinicky bez významných symptomů, kontrolní CT vyšetření postupně prokázala progresi, celkově PFS trvalo 6 měsíců. Ve druhé linii byla indikována kombinace enkorafenibu s cetuximabem, kterou zahájila v červenci 2024, nicméně efekt byl, slovy MUDr. Liberka, „velmi nedobry“. Již první kontrolní CT poukázalo na primární progresi s výrazným rozsevem v peritoneu. Dominantní bylo pánevní ložisko o velikosti až 12 × 11 cm, recidiva v oblasti anastomózy a ložiska infiltrující břišní stěnu. „Šlo tedy o jasnou progresi a selhání léčby s PFS pouze 3 měsíce,“ komentoval MUDr. Liberko s tím, že pacientka byla stále asymptomatická a onemocnění bylo klinicky němé. „Ve třetí linii, která byla zahájena v říjnu 2024, jsme se rozhodli podat kombinaci FTD/TPI s bevacizumabem. Přes rozsáhlé peritoneální postižení zůstává onemocnění podle opakovaných restagingových CT vyšetření stabilní, bez nových ložisek, a pacientka si udržuje výkonnostní stav PS 1. Letos v lednu již absolvovala 14. cyklus léčby,

kterou toleruje dobře, což je velmi pozitivní výsledek,“ shrnul MUDr. Liberko.

Pokud se týká nežádoucích účinků, během více než 15 měsíců terapie FTD/TPI plus bevacizumabem se u pacientky objevila očekávaná hematologická toxicita (anemie, neutropenie, většinou stupně 1–2). Zpočátku se potýkala s průjmy, nauzeou a zvracením, které se však podařilo řešit režimovými a symptomatickými opatřeními. „Jako ženu ji samozřejmě nejvíce obtěžuje alopecie,“ uzavřel kazuistiku MUDr. Liberko.

### V Praze na Vinohradech jako ve studii SUNLIGHT – výsledky FTD/TPI u mCRC se shodují

V závěrečné části svého vystoupení pak představil soubor zhruba dvou desítek pacientů z jeho pracoviště léčených režimem FTD/TPI plus bevacizumab, kteří absolvovali alespoň jedno kontrolní CT vyšetření. Medián věku činil 71 let, okolo 70 % tvořily ženy, polovina jedinců byla primárně metastatických a druhá polovina zrelabovala po adjuvanci. Z hlediska prediktivních markerů převažovaly nádory wtRAS, pouze u dvou pacientů byla detekována mutace BRAF a u jedné pacientky (z prezentované kazuistiky) MSI-H. Ve dvou třetinách případů byl režim FTD/TPI plus bevacizumab použit ve třetí linii. Více než 60 % jedinců patřilo do špatné prognostické skupiny, takže se do třetí linie dostali za dobu kratší než 18 měsíců a měli tři a více orgánových postižení. Medián PFS v souboru dosáhl 6,06 měsíce. „Pokud jde o PFS, ukazuje se, že asi třetina pacientů z našeho souboru na léčbě FTD/TPI s bevacizumabem setrvává dlouhodobě, déle než 10 měsíců, přičemž v jednom případě to jsou dokonce dva roky. Další třetina byla bez progresie zhruba 6 měsíců, což odpovídá výsledkům studie SUNLIGHT, a zbývající třetina měla primární progresi a léčba u nich musela být ukončena,“ komentoval MUDr. Liberko s tím, že obdobný trend je pozorován i v případě OS. „Pokud bychom se podívali na celkové přežití od první linie léčby, zjistíme, že u části pacientů se dostáváme na 4–4,5 roku, což je vynikající. Naproti tomu ale část umírá velmi rychle, do 1–1,5 roku, bez ohledu na to, jakou léčbu dostanou,“ upozornil.

Závěrem pak MUDr. Liberko shrnul, že kombinace FTD/TPI s bevacizumabem

je preferovanou volbou třetí linie léčby mCRC s nejvyšším stupněm doporučení bez ohledu na molekulární charakteristiku nádoru. „Měli bychom o ní uvažovat u všech pacientů, kteří nemají kontraindikaci k antiangiogenní terapii – a těch mnoho nebude. Výhodou je, že tento režim je dobře tolerovaný, s převážně laboratorní toxicitou, a umožňuje udržení dobrého výkonnostního stavu s možností léčby další linie,“ konstatoval s tím, že data z reálné praxe jeho pracoviště odpovídají výsledkům studie SUNLIGHT.

### KAZUISTIKA 2 Metastatický karcinom pankreatu u pacientky v dobrém stavu...

Kazuistiku pacientky léčené pro generalizovaný tumor slinivky břišní v dalším vystoupení prezentoval MUDr. Stanislav John, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové. Žena, ročník narození 1957, byla v dobrém celkovém stavu (PS 0), nicméně na jaře 2022 se u ní objevilo hubnutí, bolesti zad a nadbřišku. Následující ultrazvukové a CT vyšetření prokázalo nádor těla pankreatu (cT3cN1M0), zároveň byla detekována vysoká hodnota onkomarkeru iCA 19-9 (7846 kU/l), bez známek obstrukce žlučových cest. Přítomny byly mnohočetné cysty jater a ledvin, které dle interpretace zjevně nesouvisely s metastatickým šířením. „Protože se jednalo o lokální a resekabilní tumor, pacientka podstoupila operaci, kterou zvládla dobře,“ komentoval MUDr. John s tím, že se jednalo o levostrannou resekci pankreatu s rekonstrukcí portální žíly. Histologicky šlo o nález pT3pN2M0, se dvěma ložisky až nízcí diferencovaného duktálního adenokarcinomu, vaskulární infiltrací a 11 pozitivními uzlinami z 33.

V adjuvanci byla zvolena intenzivní léčba režimem mFOLFIRINOX, a to na základě dat ze studie PRODIGE 24 (Conroy et al., NEJM 2018). „Pacientka tuto léčbu nicméně netolerovala, měla průjmy, neutropenii a celkově byla hodně vyčerpaná. Absolvovala tedy pouze 6 cyklů, a poté jsme chemoterapii ukončili a přistoupili k observaci, přičemž byla dispenzarizována až do září 2023, kdy došlo k progresi v oblasti retroperitonea a jaterního hilu,“ zrekapituloval MUDr. John.

V první linii paliativní terapie byla nemocná léčena režimem nab-paklitaxel + gemcitabin. Nicméně po 6 cyklech došlo k lokální progresi, takže byla indikována analgetická radioterapie paraaortální oblasti, jejíž efekt byl dobrý. Na kontrolním CT vyšetření v červnu 2024 bylo ovšem detekováno nové jaterní metastatické ložisko a navíc došlo ke zvýšení hodnot onkomarkerů.

### ... a velmi efektivní léčba nal-IRI + 5-FU/LV ve druhé linii

„Protože byla pacientka stále v poměrně dobrém výkonnostním stavu, na základě guidelines jsme ve druhé linii paliace bez obav zvolili kombinaci nal-IRI plus 5-FU/LV, která výborně navazuje na předchozí léčebnou sekvenci,“ konstatoval MUDr. John. Připomněl v této souvislosti studii NAPOLI-1, jež u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, kteří absolvovali alespoň 80 % z plánované léčby, potvrdila statisticky významné prodloužení mediánu OS při podávání kombinace nal-IRI plus 5-FU/LV oproti 5-FU/LV – konkrétně 8,9 vs. 5,1 měsíce (HR 0,57;  $p = 0,011$ ). Zároveň poukázala na dobrou tolerabilitu kombinované terapie a zachování kvality života (Wang-Gillam et al., *Lancet* 2016; Wang-Gillam et al., *Eur J Cancer* 2019); Hubner et al., *Eur J Cancer* 2019).

„Iz vlastní klinické praxe máme ověřeno, že nal-IRI působí mnohem méně toxicky,“ podotknul MUDr. John s tím, že jde o jednu z mála molekul, která u pankreatického duktálního karcinomu v posledních deseti letech prokázala účinnost ve dvou klinických studiích (NAPOLI-1, NAPOLI-3) a vedla k jeho schválení ve dvou indikacích.

„Naše pacientka na kombinaci nal-IRI plus 5-FU/LV zareagovala s velmi dobrým výsledkem – metastatické ložisko vymizelo, lokální infiltrát neprogredoval a hodnoty onkomarkerů poklesly. Domluvili jsme se proto na ‚terapeutických prázdninách‘, které trvaly až do října loňského roku, kdy se metastáza nejen znovu objevila, ale dokonce zvětšila,“ komentoval MUDr. John a dodal, že byla obnovena léčba nal-IRI plus 5-FU/LV, přičemž další kontrolní CT vyšetření bylo plánováno na únor 2026. Molekulárně gene-

tické testování neprokázalo žádnou targetabilní změnu.

Závěrem MUDr. John potvrdil slova doc. Vočky, že chemoterapie stále zůstává základem léčby metastatického karcinomu slinivky ve všech fázích, přičemž nal-IRI nachází uplatnění v první i dalších liniích. „Standardem je ve druhé linii u pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu,“ dodal s tím, že určení vhodného terapeutického režimu je u jedinců s karcinomem pankreatu často obtížné a vždy je nutné zvážení klinického hodnocení. Svou roli sehrává i molekulární testování, které může pomoci rozšířit možnosti léčby.

### KAZUISTIKA 3

#### Metastatický CCA s mutací IDH1...

Problematikou karcinomu žlučových cest se v závěrečné přednášce zabýval MUDr. Zdeněk Linke, primář Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha. Jak připomněl, cholangiokarcinom (CCA) patří mezi nádory s trvale nepříznivou prognózou, zejména v metastatickém stadiu, nicméně u části pacientů lze při správně zvolené sekvenci léčby dosáhnout klinicky významného prodloužení přežití a současně zachovat kvalitu života. Zásadním předpokladem je přítom časné molekulární testování při diagnóze nebo v první linii léčby, neboť u tohoto zhoubného onemocnění existuje relativně vysoký podíl cílitelných alterací. Mezi nejběžnější genetické změny se řadí mutace IDH1 a FGFR2, které se společně vyskytují u přibližně 30–40 % případů intrahepatálního CCA (Lamarca et al., *Journal of Hepatol* 2020; Kendre et al., *Journal of Hepatol* 2023). „Jak jsme již slyšeli, v první linii zůstává standardem paliativní chemoterapie na bázi platiny a gemcitabinu. Nicméně už v této době je vhodné nastítnit algoritmus dalšího postupu, abychom při progresi byli připraveni na případné nasazení vhodné cílené terapie,“ poznamenal prim. Linke s tím, že ivosidenib, který ve studii ClarIDHy (Zhu et al., *JAMA Oncol.* 2021) u pacientů s CCA a mutací IDH1<sup>R132</sup> prokázal při hodnocení po cross-over dvojnásobné prodloužení mediánu OS v porovnání s placebem, by měl ideálně směřovat hned do druhé linie. V ČR je ivosidenib v indikaci

CCA dostupný od listopadu 2023, zatím pouze na tzv. paragraf 16, přičemž byl doposud využit u 18 jedinců. „U většiny z nich byl nasazen právě ve druhé linii,“ konstatoval s tím, že aktuálně je na této léčbě 5 pacientů.

Následně již prim. Linke prezentoval kazuistiku ženy, ročník narození 1955, s primárně metastatickým CCA diagnostikovaným v listopadu 2021. V době diagnózy šlo o multifokální postižení jater s plicními metastázami a uzlinovým postižením v podjaterní krajině, podle imunohistochemie HER2-negativní, MSS, PD-L1 pozitivní a FGFR bez aktivační mutace. „V té době se u nás mutace IDH ne-testovala, protože na ni nebyla ještě cílená léčba,“ poznamenal prim. Linke s tím, že v první linii byla nasazena kombinace cisplatiny s gemcitabinem, která vedla k dosažení parciální remise, bez kumulativní toxicity s výjimkou anemie.

Na této terapii pacientka s určitými redukcemi setrvala bezmála dva roky, tedy až do října 2023, kdy se objevila nová jaterní ložiska a došlo k růstu plicních metastáz. „S ohledem na pozitivitu PD-L1 jsme požádali revizního lékaře o schválení nivolumabu, který bohužel efektivní nebyl. Již po pěti aplikacích bylo zaznamenáno zvětšení jaterních ložisek a zmenšení plicních metastáz, což bylo zprvu hodnoceno jako možná pseudo-progrese. Kontrolní CT vyšetření v únoru 2024 ale nakonec progresi potvrdilo,“ konstatoval prim. Linke.

### ... a 12 měsíců kvalitního života při léčbě ivosidenibem

Následně byla indikována paliativní chemoterapie FOLFOX a souběžně bylo požádáno o molekulárně genetické vyšetření nádoru, které identifikovalo mutaci IDH1<sup>R132</sup>. „Uvažovali jsme tedy o tom, že pokud by došlo k další progresi onemocnění, budeme žádat o úhradu ivosidenibu,“ naznačil s tím, že k progresi došlo velmi rychle, již po 3 měsících.

Terapie ivosidenibem ve standardní dávce 500 mg denně pak byla revizním lékařem schválena v červenci 2024, přičemž byla pozorována téměř nulová toxicita. „Pacientka neměla průjmy, nezaznamenali jsme žádné prodloužení intervalu QTc na EKG ani žádnou hematotoxicitu. Přetrvávala pouze laboratorní

anemie stupně 1, která byla klinicky němá a nevyžadovala transfuze či jiné intervence,“ konstatoval prim. Linke.

První kontrolní PET/CT vyšetření po 3 měsících léčby prokázalo, že většina jaterních ložisek byla v morfologické i metabolické regresi, plicní a uzlinové metastázy byly beze změny, což bylo hodnoceno jako jasná parciální remise. Následující PET/CT vyšetření v lednu 2025 pak potvrdilo trvalý parciální remisi, s významným poklesem metabolické aktivity. „Je však třeba si uvědomit, že se jedná o pokračování choroby s nepříznivou prognózou. A bohužel, na konci června ložského roku, to znamená po 12 měsících léčby ivosidenibem, které byly naplněny velice kvalitním životem

s nulovou toxicitou, došlo k progresi a objevila se nová jaterní, plicní i uzlinová ložiska,“ uvedl prim. Linke s tím, že dále byla indikována paliativní chemoterapie FOLFIRI, která byla ovšem bez efektu a již po čtyřech cyklech byla prokázána primární progresi nemoci. Proto byla od konce září 2025 nastavena optimální podpůrná péče a při poslední kontrole v prosinci téhož roku pak byla po dohodě s pacientkou a podle jejích preferencí nasazena salvage terapie kapecitabinem.

Na závěr svého vystoupení prim. Linke shrnul, že kazuistika pacientky s pokročilým CCA a mutací *IDH1* jednoznačně potvrdila, že i ve čtvrté linii přinesla léčba ivosidenibem významný

benefit – konkrétně 12 měsíců přežití bez progresi, s minimální toxicitou a při zachování kvality života, která je pro pacienty v konečném důsledku tím nejpodstatnějším.

Celé setkání pak uzavřeli MUDr. Svoboda a prof. Petruželka konstatováním, že chemoterapie zůstává páteří léčby nádorů GIT a precizní léčba ji nenahrazuje, ale doplňuje. Obě tyto terapeutické modalitativy jsou součástí individualizovaného přístupu k pacientovi, který jediný dává naději na vyléčení nebo co nejdelší přežití při zachování kvality života.

Redakce kongresového zpravodajství  
Care Comm s.r.o.

## Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**SLOŽENÍ\*:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE\*:** V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací *IDH1* R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\*:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře s zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace *IDH1* R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. **Doporučená dávka u AML:** 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně 1.–28. den každého cyklu. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. **Doporučená dávka u cholangiokarcinomu:** 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívána perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačního syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE\*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfni komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\*:** **Diferenční syndrom u pacientů s AML:** Bez léčby může být diferenční syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenčního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušete léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. **Prodloužení intervalu QTc:** Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furosemidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenčního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálními rozmezími nebo mají podváhu. **Těžká porucha funkce ledvin:** Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. **Porucha funkce jater:** U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). **Pomocné látky:** laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE\*:** Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. **Nedoporučuje se:** Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itrakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. **Opatření:** hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA\* TĚHOTENSTVÍ\*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ\*:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE\*:** Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\*:** Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závrať. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\*:** **U AML:** *Velmi časté:* Diferenční syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závrať, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. *Časté:* Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu:** *Velmi časté:* Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté:* Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\*:** Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu *IDH1*. Mutantní *IDH1* přeměňuje alfa-ketoglutarát ( $\alpha$ -KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\*:** Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v době uzavření lahvičky, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ\*:** 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 24.2.2026. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florencii 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

## Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal®:

**SOLOŽENÍ\*:** ONIVYDE pegylyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecani sucrososofatum v pegylované lipozomální formě). **INDIKACE\*:** Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal je indikován v kombinaci s oxaliplatinou, fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu\*\*, nebo v kombinaci s 5-FU a LV k léčbě metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\*:** Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal není ekvivalentem nelipozomálních forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal se nemá podávat v monoterapii a má se podávat až do progresie onemocnění nebo do doby, kdy ho pacient přestane tolerovat. \*\* Doporučená dávka přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal v kombinaci s oxaliplatinou, 5-FU a LV je 50 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 90 minut, následuje oxaliplatinu v dávce 60 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 120 minut, poté LV v dávce 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU v dávce 2 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 46 hodin. \*\* Tento režim se má podávat každé 2 týdny. \*\* Doporučená úvodní dávka přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty pro alelu UGT1A1\*28, se nemění. \*\* Pokud není oxaliplatinu dobře tolerována, lze ji vysadit a pokračovat v léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV. \*\* Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal v kombinaci s 5-FU a LV je 70 mg/m<sup>2</sup> intravenózně (i.v.) po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> i.v. po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Sníženou počáteční dávkou přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1\*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal na 70 mg/m<sup>2</sup>, pokud je tolerována. **PREMEDIKACE\*:** Doporučuje se standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicity souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. **Porucha funkce jater:** přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávek. **Přípravky se nedoporučují** u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE\*:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotecan nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\*:** *Myelosuprese/neutropenie:* Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Pacienty je třeba informovat o riziku neutropenie a významných horeček. Febrilní neutropenii je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. U pacientů, u nichž došlo k závažným hematologickým příhodám, se doporučuje snížit dávku nebo léčbu ukončit. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. Předchozí ozařování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie u léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. U pacientů s ozařováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal podáván způsobem ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. U pacientů s nedostatečnou glukuronidací bilirubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. *Imunosupresivní účinky a vakcíny:* Je nutné vyvarovat se vakcinaci živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snížena. *Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:* lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. ONIVYDE pegylyated liposomal se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. *Průjem:* Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal může způsobit závažný a život ohrožující průjem. \*\* Nesmí být podáván pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zátlavým onemocněním střev. \*\* U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu průjmu (nástup během ≤ 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal) nebo cholinergním symptomům \*\*, je třeba zvážit terapeutické nebo profylaktické podávání atropinu, pokud není kontraindikováno. Pacienty je třeba informovat o riziku opožděného průjmu (> 24 hodin), který může být vysilující a ve vzácných případech život ohrožující. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle (nejvýše 16 mg/den). \*\* Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez průjmu. K zabránění těžkému průjmu je třeba přestat používat všechny výrobky obsahující laktózu, udržovat hydrataci a konzumovat stravu s nízkým obsahem tuku. \*\* Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid déle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Nový léčebný cyklus se nemá zahajovat, dokud průjem neustoupí na stupeň ≤ 1 (o 2-3 stolice/den více než byla frekvence před léčbou). \*\* *Cholinergní reakce:* Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou řítiada, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mióza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. *Hypersenzitivní reakce\*\* včetně akutních reakcí souvisejících s infuzí:* V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal ukončit. *Předchozí tromboembolismus:* Pro odhalení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. *Plicní toxicita:* U pacientů léčených nelipozomálním irinotecanem se vyskytly příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Mezi rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal i během ni. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózouILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. *Porucha funkce jater:* Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. *Pomocné látky:* obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce. **INTERAKCE\*:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikonvulziva, rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná) **může snížit** systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klaritromycinem, indinavirem, regorafenibem, itraconazolem, lopinavirem, nefazodone, neflavinem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenibem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Současné podávání s cytostatickými látkami (včetně flucytosinu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. **FERTILITA\*:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal zvažte možnost poučít pacienty o zachování pohlavních buněk. **TĚHOTENSTVÍ\*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ\*:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE\*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\*:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\*:** V kombinaci s oxaliplatinou/5-FU/LV\*\*:  
*Velmi časté:* anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypokalémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, dysgeuzie, parestezie, průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha/břišní diskomfort, stomatitida, astenie, zánět sliznic, snížení tělesné hmotnosti. Časté: sepe, infekce močových cest, kandidóza, nasofaryngitida, febrilní neutropenie, leukopenie, lymfopenie, dehydratace, hyponatremie, hypofosfatemie, hypomagnezemie, hypokalémie, hypokalémie, těs, neurotoxicita, dyssezie, cholinergní syndrom, bolest hlavy, závrať, rozmazané vidění, tachykardie, hypotenze, tromboembolické příhody, plicní embolie, škytávka, dyspnoe, epistaxe, kolitida, enterokolitida, zácpa, sucho v ústech, flatulence, distenze břicha, dyspezie, gastroezofageální refluxní choroba, hemoroidy, dysagie, hyperbilirubinemie, suchá kůže, syndrom palmo-plantární erytrodysestázie, vyrážka, hyperpigmentace kůže, svalová slabost, myalgie, svalové křeče, akutní poškození ledvin, pyrexie, edém, zimnice, zvýšené ALI, AST, ALP a GGT v krvi, zvýšený kreatinin v krvi, reakce související s infuzí. *Méně časté:* divertikulitida, pneumonie, anální absces, febrilní infekce, gastroenteritida, slizniční infekce, orální mykotická infekce, infekce *Clostridium difficile*, konjunktivitida, furunkl, infekce *Herpes simplex*, laryngitida, paradentóza, pustulózní vyrážka, sinusitida, zubní infekce, vulvovaginální mykotická infekce, peritumorální edém, pancytopenie, hemolytická anémie, hypersenzitivita, porucha rovnováhy elektrolytů, hyperkalcemie, buněčná smrt, hypochloremie, dna, hyperglykemie, hyperkalcemie, deficece železa, podvýživa, insomnie, stav zmatenosti, deprese, neuroza, epileptický záchvat, cerebrální krvácení, cerebrální ischemie, ischemická cévní mozková příhoda, anosmie, ageúsie, porucha rovnováhy, hypersomnie, hypestezie, intelektuální postižení, letargie, porucha paměti, presynkopa, synkopa, tranzitorní ischemická ataka, podráždění očí, snížená zraková ostrost, vertigo, angina pectoris, akutní infarkt myokardu, palpitace, hypertenze, chlad na okrajových částech těla, hematom, flebitida, bolest orofaryngu, kašel, hyperoxie, zánět nosu, atelektáza, dysfonie, pneumonitida, gastrointestinální toxicita, duodenální obstrukce, anální inkontinence, aftózní vřed, orální dyssestázie, bolest v ústech, porucha jazyka, anální fisura, angulární cheilitida, dyschezie, parestezie v ústech, zubní kaz, erukace, gastrická porucha, gastritida, porucha dásní, bolest dásní, hematochezie, hyperstezie zubů, paralytický ileus, otok rtů, vědy v ústech, spasmus jícnu, paradentóza, rektální hemoragie, kolangitida, toxická hepatitida, cholestáza, jaterní cytolýza, pruritus, hyperhidróza, bulózní dermatitida, generalizovaná exfoliativní dermatitida, erytém, toxicita v oblasti nehtů, papula, petechie, psoriáza, citlivá kůže, kožní exfoliace, kožní léze, teleangiektázie, kopřivka, artralgie, bolest zad, bolest kostí, bolest končetin, polyartritida, porucha funkce ledvin, selhání ledvin, dysurie, proteinurie, vulvovaginální suchost, malátnost, celkové zhoršení tělesného zdraví, zánět, syndrom multiorgánové dysfunkce, onemocnění podobné chřipce, nekardiální bolest na hrudi, bolest v podpaží, bolest na hrudi, hypotermie, bolest, otok obličej, intolerance tepla, xeróza, zvýšený INR, snížený celkový protein, snížená renální clearance kreatininu, prodloužený interval QT na EKG, zvýšený počet monocytů, zvýšený troponin I. V kombinaci s 5-FU/LV: *Velmi časté:* neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalémie, hypomagnezemie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrať, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. Časté: septický šok, sepe, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze, plicní embolie, tromboembolické příhody\*\*, dyspnoe, dysfonie, kolitida, pruritus, hemoroidy, hypokalémie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšené aminotransferázy (ALT a AST), zvýšení INR. *Méně časté:* biliární sepe, hypersenzitivita, hypoxie, intersticiální plicní proces (včetně pneumonitidy) \*\*, ezofagitida, proktitida, kopřivka, vyrážka, diskolorace nehtu. *Není známo:* anafylaktická/anafylaktoidní reakce, angioedém, erytém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\*:** Irinotecan (inhibitor topoisomerázy I) zapouzdřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisomerázy I. Irinotecan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoisomeráza I-DNA a indukují jednořetězcové léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisomerázy I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hladovců přibližně 1000krát silnější než irinotecan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\*:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ\*:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 19. 9. 2024. **Registrační číslo:** EU/116/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. 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 kombinaci s 5-FU a LV k léčbě metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu a není hrazen v kombinaci s oxaliplatinou, 5-FU a LV k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sul.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-leviv/seznam-leviv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdravotniho-pojisteni/>. Přípravek je 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.

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

\*\* Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal

# Snižování škod rizikového chování v onkologické prevenci

**„Dnešní téma je podle mého názoru poměrně zásadní pro budoucnost nejenom onkologie, ale celé medicíny. Tzv. harm reduction neboli snižování zátěže škodami způsobenými expozicí populace rizikovým faktorům povede nepochybně nejenom ke zlepšení přežívání jedinců v riziku, ale doufejme také k výrazné ekonomické úspoře v celém zdravotním systému.“**

Těmito slovy předznamenal program paralelní lékařské sekce pořádané 29. ledna v rámci programu mezioborového onkologického kolokvia PragueONCO doc. MUDr. Jiří Votruba, Ph.D., přednosta I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN v Praze, který jí předsedal společně s prof. MUDr. Lubošem Petruželkou, CSc., přednostou Onkologické kliniky 1. LF UK, ÚVN a VFN v Praze.

Doc. Votruba zároveň vsadil téma harm reduction do souvislosti s longevity – konceptem, který dlouho zůstával stranou zájmu „klasické“ medicíny a který v moderním pojetí znamená nejen dlouhověkost, ale především prodloužení života ve zdraví a zpomalení biologického stárnutí, to vše na základě vědeckých poznatků.

## Harm reduction jako integrální součást ultraprecizní onkologie

Prof. Petruželka v úvodní přednášce demonstroval, že strategii harm reduction lze uplatňovat napříč celým kontinuem medicíny – tedy nejen v prevenci onemocnění, ale i při snižování škod na zdraví v průběhu léčby.

*„V posledních dvou desetiletích došlo k zásadnímu posunu paradigmatu léčby zhoubných nádorů. Tradiční přístup ‚one-size-fits-all‘, tedy stejná léčba pro všechny, založený na histologii a standardních terapeutických režimech, byl transformován konceptem precizní onkologie. Tento termín dnes označuje léčebnou strategii, která využívá genetickou a molekulární charakterizaci nádoru k výběru cílené terapie či imunoterapie pro konkrétního pacienta. Molekulární profilování nádoru je tak již standardní součástí péče u řady nádorů, např. u karcinomů plic, tlustého střeva a konečníku či hematologických malignit, kde identifikace prediktivních*

*biomarkerů ovlivňuje výběr terapie,“* uvedl prof. Petruželka.

Ačkoli je koncept precizní medicíny revoluční, naráží na řadu limitů daných např. heterogenitou nádoru v čase a prostoru, různorodou odpověď hostitele či omezenou predikční silou izolovaných genomických markerů. V praxi se proto prosazuje nové paradigma tzv. ultraprecizní onkologie, jež přesahuje pouhou molekulární klasifikaci a integruje rozsáhlejší biologická a klinická data s cílem maximalizovat léčebný přínos a minimalizovat škody, tedy dosáhnout skutečně personalizace péče.

Jak dále připomněl prof. Petruželka, v tradičním onkologickém paradigmatu byla toxicita léčby často považována za nevyhnutelnou cenu za dosažení léčebného efektu. Ultraprecizní onkologie tento pohled zásadně přehodnocuje. Koncept harm reduction zde neznamená snižování ambicí léčby, ale optimalizaci poměru přínosu a rizika na individuální úrovni. V praxi to znamená deeskalaci léčby u pacientů s příznivým biologickým profilem, vynechání léčby s nízkou pravděpodobností přínosu, časnou identifikaci pacientů s vysokým rizikem toxicity a aktivní prevenci dlouhodobých následků protinádorové terapie.

Ultraprecizní onkologie poskytuje nástroje, které umožňují uplatňovat koncept snižování škod prediktivně, nikoli až reaktivně po rozvoji komplikací. Harm reduction v tomto kontextu není alternativou k efektivní léčbě, ale jejím přirozeným a nezbytným doplňkem.

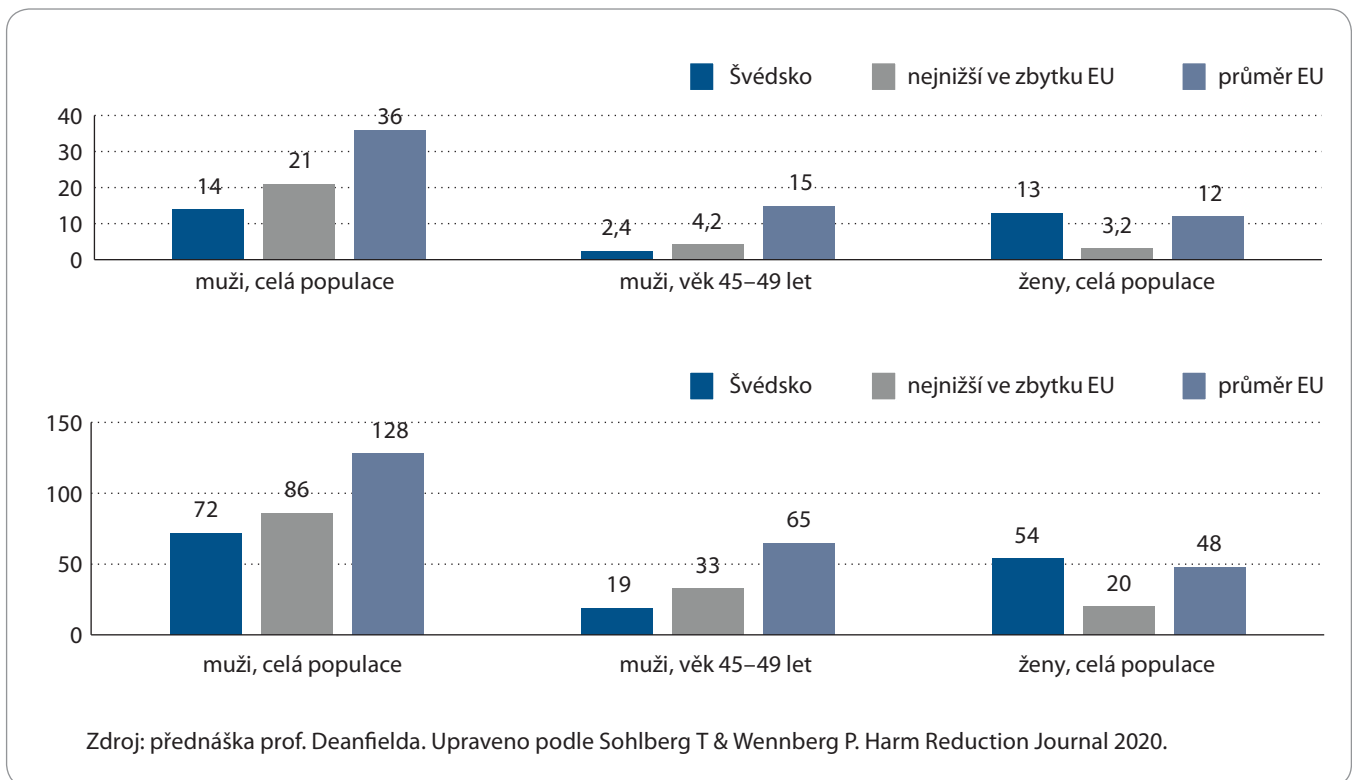
## Snižování škod a veřejné zdraví

Doc. Dr. Ranko Stevanović, PhD, prezident Chorvatské společnosti pro snižování škod a veřejné zdraví (HARPH), ve svém sdělení zdůraznil, že nemoci ne-

vznikají izolovaně samy od sebe – jsou ovlivňovány mj. chováním, prostředím a sociálními podmínkami. Koncept harm reduction se ve zdravotnictví a medicíně uplatňuje již od počátku 80. let minulého století, kdy tehdejší britská premiérka Margaret Thatcherová v zájmu prevence přenosu HIV/AIDS a infekčních virových hepatitid mezi uživateli drog úspěšně zavedla program výměny použitých injekčních jehel za nové.

*„Odborná veřejnost i politické reprezentace se často mylně domnívají, že koncept harm reduction vlastně jen podporuje rizikové chování, znamená rezignaci na prevenci a popírá význam abstinence od kouření, alkoholu a podobně,“* uvedl doc. Stevanović a pokračoval: *„Ve skutečnosti existují vědecké důkazy o tom, že strategie snižování škod v důsledku nižší expozice rizikovým faktorům snižuje morbiditu, je nedílnou součástí prevence a často je cestou k trvalé abstinenci.“*

Doc. Stevanović uvedl několik příkladů z oblasti snižování škod v souvislosti s užíváním tabáku, resp. nikotinu. Připomněl práci (Moscone, *British Journal of Healthcare Management* 2023) zabývající se analýzou zdravotních a ekonomických dopadů přechodu kuřáků od klasických cigaret k výrobkům se sníženým rizikem (elektronické cigarety či nahříváný tabák). Vyplývá z ní, že pokud by 50 % kuřáků v Anglii vyměnilo klasické cigarety za bezdýmnné produkty, systém britské Národní zdravotní služby (NHS) by mohl ročně ušetřit přibližně 518 milionů liber za léčbu onemocnění spojených s kouřením. Zároveň by klesl počet hospitalizací z důvodu těchto onemocnění až o 13 %. Největší přínos by pocítily regiony s nejvyšší prevalencí kouření, jako je severovýchod Anglie nebo Yorkshire.



Graf 1. Švédská zkušenost s alternativami v reálném světě.

V celé Velké Británii se podle vládních statistik snížila od roku 2011 prevalence kouření cigaret v populaci na polovinu, do velké míry to bylo dáno přechodem části kuřáků k užívání elektronických cigaret – v rozmezí pěti let tak učinily tři miliony britských kuřáků. NHS proto podporuje elektronické cigarety jako nástroj k odvykání kouření.

„Strategie harm reduction je podpořená vědeckými důkazy, zachraňuje životy a měla by být obecně akceptovanou součástí prevence. Zaměřuje se na skutečné lidi v reálném světě, nikoli na dokonalého člověka s ideálním chováním. V oblasti veřejného zdraví je totiž důležitější dělat věci aspoň o něco lépe již dnes, než dělat je dokonale až zítra,“ zakončil své sdělení doc. Stevanović.

### Harm reduction – přístupy v kardiologické a onkologické prevenci se překrývají

Sdělení dalšího ze zahraničních přednášejících, prof. Johna Deanfielda z University College London a Barts Heart Centre London, Velká Británie, vyslechli účastníci paralelní lékařské sekce ze záznamu.

Prof. Deanfield úvodem zdůraznil, že celosvětově se průměrná délka života v uplynulých desetiletích sice významně prodloužila o 19 let (z 54 let v roce 1960 na 73 let v roce 2019), ale podíl času stráveného ve vyšším věku ve špatném zdravotním stavu se nezměnil.

„Myslím, že je důležité uvědomit si, co se v medicíně ve skutečnosti děje – prodlužujeme lidem život, ale nezlepšujeme jejich zdraví. Vytvořili jsme populaci, která stárne s mnoha nemocemi, což stojí zdravotní systémy po celém světě nemalé náklady a postupně je to dovádí k bankrotu... V tom nemůžeme pokračovat, nesmíme jen čekat, až k nám do ordinací přijdou pacienti s nemocemi způsobenými padesáti lety špatného životního stylu. Stárnutí bychom měli vnímat jako biologický, nikoli pouze chronologický proces – a zdravé stárnutí znamená snižovat expozici rizikovým faktorům v průběhu celého života. Osobně jsem přesvědčen, že všechny nemoci spojené se stárnutím mají společnou biologii a lze jim předcházet včasným řízením rizik.“

Podobně jako doc. Stevanović, i prof. Deanfield zdůraznil, že pohled na

prevenci je třeba změnit a namísto přístupu „všechno, nebo nic“ uznat, že každé zlepšení má význam a že i malé snížení expozice rizikovým faktorům přináší významné benefity, pokud je dlouhodobě udržováno.

„V kardiologii známe příčinné rizikové faktory onemocnění srdce a cév a ze studií víme, že každé drobné snížení např. LDL cholesterolu či krevního tlaku má příznivý kumulativní účinek, pokud k němu dojde včas a trvale. Investice do zdraví vlastních tepen lze přirovnat ke spoření si na důchod – čím dříve s ním člověk začne, tím vyššího zisku dosáhne. Pokud začne až po šedesátce, už si toho mnoho nenaspoří...“ uvedl prof. Deanfield. Připomněl, že data z rozsáhlého britského programu UK Biobank (Ference et al., Eur Heart J 2017) prokazují, že osoby, které měly díky své genetické výbavě po celý život mírně nižší hladiny LDL cholesterolu či nižší krevní tlak, měly téměř o 80 % nižší riziko kardiiovaskulárních příhod oproti běžné populaci.

Populační studie z Jižokorejské republiky a individuální kohortová studie USA prokázaly, že prakticky každý sledovaný

pacient (více než 99 %), u kterého se vyvinulo kardiovaskulární onemocnění, byl v průběhu svého života vystaven působení alespoň jednoho z rizikových faktorů, který by bylo možno intervencí ovlivnit – systolický tlak  $\geq 120$  mm Hg nebo diastolický tlak  $\geq 80$  mm Hg, triglyceridy  $\geq 200$  mg/dl, glykemie na lačno  $\geq 100$  mg/dl nebo kouření cigaret (Lee et al., JACC 2025).

„Kardiologie jako obor je tedy velmi dobře připravena na přístup harm reduction, a kouření tabáku může sloužit jako dobrý příklad,“ pokračoval prof. Deanfield. „Kuřáci, kteří začali kouřit v raném věku, ztrácejí přibližně 12 let očekávané délky života. Pokud kouření zanechají brzy, před 40. rokem věku, získají z hlediska budoucího rizika téměř celou tuto ztracenou dobu zpět. Bezprostřední přínos se navíc projeví poměrně rychle. Když Spojené království začalo zakazovat kouření na veřejných místech, učinilo tak nejprve ve Skotsku, až později v Anglii. Již během prvních měsíců došlo ve Skotsku ke snížení výskytu akutních koronárních syndromů ve srovnání s Anglií, kde zákaz vstoupil v platnost o několik měsíců později.“

Pokud nelze riziko zcela eliminovat, jeví se být účinným a prospěšným i snižování míry, v jaké jsou mu lidé vystaveni. Působivou zkušenost se snižováním škod spojených s užíváním tabáku podle prof. Deanfielda nabízí Švédsko. Prevalence kouření je v této zemi nejnižší v EU (aktuálně se již blíží 5 %), přičemž ale spotřeba tabáku na hlavu je srovnatelná s ostatními zeměmi. Ve Švédsku ale převládá užívání bezdýmných forem tabáku/nikotinu, především čištěného a pasterizovaného orálního tabáku snus. V roce 2020 jej užívalo 13,6 % Švédů (22,6 % mužů a 4,6 % žen). Švédští muži užívající snus namísto cigaret mají v celé EU nejnižší úmrtnost na nemoci související s kouřením včetně karcinomů plic. To neplatí pro ženy, které si snus obecně neoblíbily a více zůstávají u klasických cigaret (graf 1).

Prof. Deanfield dále připomněl, že kuřáků klasických cigaret celosvětově sice postupně ubývá, na vzestupu je ale jiná zdravotní hrozba, a to obezita – vedle kouření další z významných rizikových faktorů, které jsou společně kardiovaskulárním i onkologickým onemocněním.

Jedná se o další z cílů pro uplatnění strategie harm reduction, protože aktuálně jsou již k dispozici léky, především agonisté receptoru glukagon-like peptidu (GLP-1 RAs), které mají potenciál trvale a udržitelně tělesnou hmotnost snižovat a které byly původně vyvinuty pro léčbu diabetu.

Jejich účinek se ale neomezuje jen na redukci hmotnosti a ovlivnění glykemie. Jak uvedl prof. Deanfield, ve studii SELECT se semaglutidem bylo pozorováno 20% snížení rizika závažných kardiovaskulárních příhod u osob s nadváhou nebo obezitou bez diabetu, které měly již přítomno kardiovaskulární onemocnění. Benefit nezávisel na tom, jak výrazně účastníci ve studii snížili svou hmotnost (Deanfield et al., prezentováno v programu ECO 2024).

Na pleiotropní účinky GLP-1 RAs poukázala i nedávná práce (Xie et al., Nat Med 2025) sledující více než 2,5 milionu pacientů s diabetem mellitem 2. typu z americké databáze US Veteran Affairs, z nichž 215 970 užívalo GLP-1 RAs a byli porovnáváni s kontrolní skupinou užívající jinou standardní léčbu. Užívání GLP-1 RAs bylo spojeno s nižším rizikem 34 ze 175 událostí (19,43 %), včetně pneumonie, poruchy užívání alkoholu, respiračního selhání, chronické obstrukční plicní nemoci či sebevražedných myšlenek.

„Zdá se tedy, že pokud se nám podaří zaměřit se na společné biologické mechanismy, které stojí za řadou onemocněním podmíněných stárnutím, dosáhneme významného přínosu pro celou populaci. Víme, že onkologická i kardiovaskulární onemocnění, diabetes nebo dokonce demence jsou výsledkem společných biologických procesů zahrnujících systémový zánět a oxidační stres. GLP-1 RAs se zdají být zaměřeny právě na tyto společné biologické procesy a zapadají do konceptu snižování škod díky možnosti včasné a dlouhodobé intervence,“ zdůraznil prof. Deanfield. Připomněl dále, že užívání GLP-1 RAs má i řad původně neočekávaných benefitů. Podle Morgan Stanley Research – North American Insight (2023) pacienti s GLP-1 RAS například významně změnili svůj životní styl a stravovací návyky. Konzumují o 46 % více ovoce a zeleniny a o 31 % více ryb a drů-

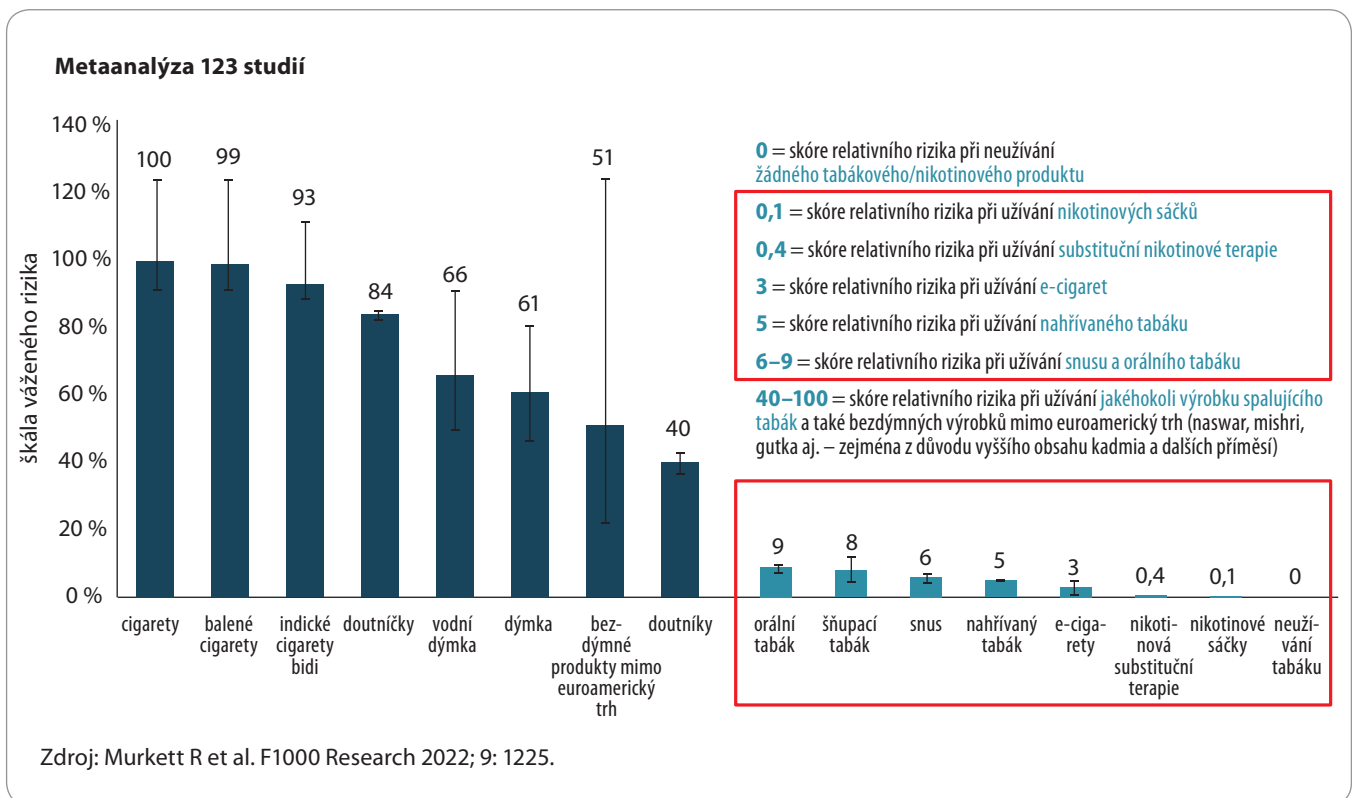
beže, naopak o 25 % méně červeného masa, o 41 % méně instantních a konzervovaných potravin, o 45 % méně mražených jídel a o 62 % méně alkoholu. Je u nich i nižší míra relapsů kouření tabáku (Wang et al., Ann Intern Med 2024).

Prof. Deanfield zakončil své sdělení s tím, že 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 nemoci, 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. V tomto smyslu je třeba motivovat veřejnost, aby převzala odpovědnost za své zdraví, a odlehčila tak systému péče o nemocné. K tomu je ale třeba každému jedinci poskytnout odpovídající nástroje, podporu a úplně a pravdivé informace potřebné pro jeho rozhodování.

### Snižování škod rizikového chování spojeného se závislostmi

Závěrečné přednášky se ujal doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D., adiktolog, ředitel Kliniky Podané ruce, s.r.o. Připomněl že v oblasti léčby závislosti je harm reduction definováno jako „koncepte, programy a činnosti, které směřují primárně k minimalizaci nepříznivých zdravotních, sociálních a ekonomických dopadů užívání legálních a nelegálních psychoaktivních látek, aniž by nutně docházelo ke snižování jejich spotřeby, a které jsou prospěšné pro uživatele, jejich rodiny i celou společnost“.

V podstatě se jedná o princip snižování potenciálních škod, který se uplatňuje i v běžném životě – proto se na kole jezdí s přílbou a v autě s bezpečnostními pásy, při práci se používají ochranné pomůcky a podobně.



**Graf 2. Relativní riziko užívání tabákových/nikotinových produktů.**

V adiktologii se koncept harm reduction již osvědčil jako jeden z pilířů (vedle výměny použitých jehel a stříkaček zahrnuje např. metadonový substituční program, želatinové kapsle nebo „šňupátka“ namísto injekční aplikace, naloxon ve spreji pro případ předávkování, možnost nechat si v terénu otestovat bezpečnost zakoupené drogy a další). I proto má ČR jednu z nejnižších úrovní rozšíření infekce HIV či virové hepatitidy typu C mezi injekčními uživateli drog a také nízký výskyt smrtelných předávkování drogami.

Jak připomněl doc. Mravčík, uplatňování principu harm reduction ve vztahu k tabáku stále rozděljuje odbornou veřejnost. A to přesto, že pokles kuřáků výrazně zpomaluje a cíl dosáhnout v zemích EU prevalence kouření tabáku v populaci pod 5 % do roku 2040 se nám aktuálně vzdaluje. Proti argumentům, že strategie harm reduction má potenciál nahradit spalovaný tabák a snížit zdravotní dopady kouření, se staví mj. to, že legitimizuje závislost na nikotinu a že otevírá cestu ke kouření tabáku mladým.

„Lidé kouří kvůli nikotinu, ale umírají kvůli dehtu z cigaretového kouře,“ připomněl doc. Mravčík známý výrok prof. Michela Russella. Nejlepší dostupné důkazy s rostoucí jistotou ukazují, že alternativní výrobky umožňující příjem nikotinu bez kouře (elektronické cigarety, nahříváný tabák a perorální produkty jako např. nikotinové sáčky) obsahují mnohem méně škodlivých a potenciálně škodlivých látek než konvenční cigarety, a to až o dva, v některých případech o tři řády (graf 2).

Pokud jde o nikotin, jeho toxicita je nižší, než se donedávna předpokládalo. Jak dále zrekapituloval doc. Mravčík, v onkologii může nikotin inhibovat protinádorovou imunitní odpověď, ale podle současného stavu poznání není kancerogenní (Sanner & Grimsrud, 2015). Metabolizací nikotinu *in vivo* vznikají vysoce karcinogenní nitrosaminy odvozené od nikotinu (NNN a NNK), ale v extrémně nízkých a klinicky nevýznamných koncentracích (Stepanov et al., 2009). Z hlediska kardiologie je čistý účinek akutní expozice nikotinu na koronární průtok pravděpodobně neut-

rální. Navíc při dlouhodobém užívání nikotinu dochází k desenzitizaci a adaptaci na něj (Benowitz & Burbank, 2016). I proto se v praxi při odvykání od kouření standardně používá náhradní nikotinová terapie protože neexistují důkazy o zvýšení rizika infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí v důsledku jejího užívání (Royal College of Physicians, 2016).

Data ukazují, že alternativy spíše nahrazují kouření a fungují jako odklon od něj, než aby byly „vstupní branou“ ke kouření. V populacích, kde roste užívání alternativ (např. v již zmíněném Švédsku nebo na Novém Zélandu), prevalence kouření naopak klesá.

V Cochranově databázi je od roku 2024 k dispozici systematický přehled s důkazy, že elektronické cigarety jsou účinné i při odvykání od kouření – dokonce jsou v tomto ohledu účinnější než standardní náhradní nikotinová terapie.

Jak závěrem shrnul doc. Mravčík, alternativní produkty užívání tabáku/nikotinu obsahují podle nejlepších dostupných důkazů mnohem méně škodlivých látek než konvenční cigarety (minimálně

o řád, některé až o tři řády). Fungují jako biologické a ekonomické substituty konvenčních cigaret a odklánějí kuřáky od spalovaného tabáku. Jsou účinným prostředkem odvykání pro kuřáky, kteří nemohou, nedokážou nebo nechtějí přestat kouřit. Veřejnost, včetně kuřáků, je často mylně informována o rizicích a přínosech alternativních výrobků. Stavět alternativy na roveň konvenčních cigaret nebo oproti nim znevýhodňovat není žádoucí. Naopak, alternativní výrobky

je potřeba vzít v úvahu v klinické praxi i v politice kontroly tabáku.

Jak v závěrečné diskusi uvedla prof. MUDr. Eva Králíková, CSc., vedoucí Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze, zanechání kouření po onkologické diagnóze může prodloužit život pacienta více než některé léky. Kouření má také řadu farmakologických interakcí s onkologickými léky a psychofarmaky. Nabídka léčby závislosti na tabáku by se proto měla stát

standardní součástí onkologické péče. Zdůraznila, že k pacientům-kuřákům je nutný empatický přístup, protože se často stydí přiznat, že kouří, a bojí se odsouzení. „Pokud pacient není schopen zcela přestat, je třeba zvážit i přechod na méně škodlivé alternativy užívání tabáku, resp. nikotinu,“ podpořila strategii harm reduction prof. Králíková.

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

## Nová mezinárodní expertní platforma pro harm reduction

Na pozvání prof. MUDr. Luboše Petruželky, CSc., a doc. MUDr. Jiřího Votruby, Ph.D., se u příležitosti kongresu Prague-ONCO mimo hlavní program sešli v Praze odborníci z Bulharska, ČR, Chorvatska, Rakouska, Slovinska a Srbska na ustavujícím jednání nově založené expertní koalice zemí střední a východní Evropy, pracovně pojmenované CEE Harm Reduction Platform.

V přijatém konsenzu konstatovali, že země střední a východní Evropy čelí spolu s ostatními státy světa společným zdravotním a epidemiologickým výzvám spojenými s nárůstem incidence a prevalence nepřenositelných onemocnění. Podmínkou udržitelného financování zdravotní péče je změna medicínského pohledu od léčby již manifestních onemocnění k jejich prevenci, a to celoživotní. Úplná eliminace rizikových faktorů pro vznik nepřenositelných onemocnění není v životě jedince za všech okolností možná. Nedílnou součástí preventivních strategií musí být i koncept snižování škod způsobených expozicí rizikovým faktorům. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům vzniku kardiovaskulárních, onkologických, metabolických i mnoha dalších onemocnění patří kouření tabáku, konzumace alkoholu a obezita. Strategie harm reduction se však vztahuje i k celé řadě dalších rizik, jako jsou nezdravá strava, fyzická inaktivita, infekce, expozice UV a ionizujícímu záření či vystavení vlivu chemických látek a pesticidů v prostředí. Jednotlivé rizikové faktory se v průběhu života jedince překrývají a kumulují. Koncept harm reduction se tedy nevztahuje jen na některé oblasti, ale musí být uplatňován komplexně.

Založením CEE Harm Reduction Platform deklarovali zúčastnění odborníci ze zemí střední a východní Evropy svou vůli vytvořit silnou alianci, která na základě důkazů posílí vnímání harm reduction jako moderního, realistického a na pacienta zaměřeného přístupu k prevenci v oblasti veřejného zdraví. Členství v alianci je otevřeno i odborníkům z dalších zemí.





# Care Comm

we care...

**Vaše vydavatelství  
odborných titulů**



[carecomm.cz](http://carecomm.cz)

 [carecomm.cz](http://carecomm.cz)

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

## Repression of miR-29 via MYC leads to increased CD40 signaling in transformed follicular lymphoma

Filip D, Litzmanova K, Michaelou A, ... Mraz M.

*Leukemia* 2026; [in print]. doi: 10.1038/s41375-026-02868-8.



Pacienti s folikulárním lymfomem (FL) jsou ohroženi transformací onemocnění do agresivního vysokostupňového lymfomu (tFL). Přestože je s transformací FL spojena řada genetických změn, role interakcí v nádorovém mikroprostředí a posttranskripční regulace zprostředkované nekódujícími RNA zůstávaly dosud nedostatečně objasněny.

Autoři provedli první párovou analýzu exprese mRNA a krátkých nekódujících RNA (miRNA) u odpovídajících vzorků pacientů s FL před transformací do tFL a po ní (n = 11 párů). Analýza odhalila diferenciální expresi 1 075 mRNA a 19 miRNA, včetně represe celé rodiny miR-29 (miR-29a/b/c) v tFL. Další analýzy ukázaly, že MYC v tFL přímo transkripčně potlačuje expresi miR-29, což vede k upregulaci jejího cílového genu TRAF4. Zvýšená exprese TRAF4 přispívá k výrazné aktivaci signalizace přes receptor CD40 v tFL a podporuje proliferaci maligních B-lymfocytů.

Pozoruhodné je, že zvýšená aktivita CD40 signální dráhy byla zjištěna u 90 % případů tFL, a to navzdory sníženému počtu T-lymfocytů v nádorovém mikroprostředí tFL. Osa MYC–miR-29–TRAF4 a zvýšená predispozice k aktivaci signalizace CD40 tak mohou představovat adaptační mechanismus buněk tFL na sníženou dostupnost CD40L-pozitivních T-lymfocytů.

Nížší hladiny všech členů rodiny miR-29 (miR-29a/b/c) byly navíc u pacientů s FL (n = 185) spojeny s kratším celkovým přežitím i kratším přežitím bez progresu, a to i v multivariační analýze. Nízká exprese miR-29c byla rovněž asociována s kratším celkovým přežitím ve validační kohortě pacientů (n = 92) ze studie 1. linie léčby režimem R-CHOP (klinické studie SWOG S0016, NCT00006721).

## Long-term prognostic value of cytokeratin 20 mRNA-positive cells in blood and bone marrow of patients with localized colorectal cancer

Srovnal J, Skalicky P, Prokopova A, ... Hajduch M.

*Surg Oncol* 2026; 65: 102367. doi: 10.1016/j.suronc.2026.102367.



Cílem publikované studie bylo zhodnotit, zda přítomnost cirkulujících nádorových buněk (circulating tumor cells – CTCs) a diseminovaných nádorových buněk (disseminated tumor cells – DTCs) v periferní krvi, tumor-drénující krvi a kostní dřeni představuje negativní prognostický ukazatel dlouhodobého nádorově specifického přežití u pacientů s lokalizovaným kolorektálním karcinomem (colorectal carcinoma – CRC). Současně byly analyzovány souvislosti mezi detekcí CTCs/DTCs a klinickými i patologickými charakteristikami onemocnění.

Do analýzy bylo zařazeno 188 pacientů s lokalizovaným CRC, u nichž byly vzorky odebírány před operací, bezprostředně po operaci a jeden měsíc po chirurgickém výkonu. Detekce CTCs/DTCs byla provedena pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce zaměřené na mRNA cytokeratinu 20 (CK20), epiteliálního biomarkeru přítomného v cirkulujících nádorových buňkách.

Během mediánu sledování 116,5 měsíce zemřelo 81 ze 149 pacientů (54,7 %) s CRC ve stadiu I–III. Detekce CTCs/DTCs byla významně asociována s vyšším stadiem nádorového onemocnění a s přítomností mutací genu KRAS. Přítomnost CTCs v periferní krvi jeden měsíc po operaci byla spojena s významně kratším přežitím bez známek onemocnění, celkovým přežitím i nádorově specifickým přežitím (log-rank p = 0,026; 0,003; 0,012). Podobně pacienti s přítomností DTCs v kostní dřeni jeden měsíc po operaci vykazovali významně kratší přežití bez známek onemocnění a nádorově specifické přežití (log-rank p = 0,027; 0,017).

Autoři studie uzavírají, že detekce CTCs/DTCs v periferní krvi a/nebo kostní dřeni jeden měsíc po chirurgické resekci představuje nezávislý negativní prognostický faktor dlouhodobého přežití bez známek onemocnění i nádorově specifického přežití u pacientů s nemetastatickým kolorektálním karcinomem.

## Single cell RNA transcriptomics of mantle cell lymphoma reveals the presence of treatment-resistant subclones at the time of diagnosis

Manakov D, Klanova M, ..., Trneny M, Klener P.

*Am J Hematol* 2026; [in print]. doi: 10.1002/ajh.70270.



Lymfom z pláštových buněk (mantle cell lymphoma – MCL) je B-buněčné maligní onemocnění charakterizované chronicky relabujícím průběhem a výraznou genetickou heterogenitou. Za účelem objasnění klonální dynamiky vedoucí k časnému relapsu onemocnění byla provedena single-cell RNA sekvenace párových nádorových vzorků odebraných při stanovení diagnózy

a při prvním relapsu. Analýza variant počtu kopií (copy number variants – CNV) identifikovala v obou časových bodech několik subklonálních klastrů. Ve všech případech byl již při diagnóze přítomen minoritní subklon s profilem CNV vysoce shodným s dominantním klonem při relapsu, což naznačuje, že již v době diagnózy existovaly subklony rezistentní vůči léčbě. Analýza obohacení genových sad porovnávající klony rezistentní a klony citlivé k léčbě odhalila značnou interindividuální variabilitu transkripčních programů spojených s terapeutickou rezistencí. Navzdory této heterogenitě se u všech pacientů jako společný rys ukázala konvergentní dysregulace kontrolních drah buněčného cyklu.

Autoři dále analyzovali případ SOX11-negativního indolentního MCL (iMCL) s pozdním relapsem charakterizovaným rozsáhlou extranodální diseminací včetně leukemizace periferní krve a přítomnosti střevních nádorových mas. Zatímco buňky MCL pocházející z kostní dřeně a periferní krve si zachovaly negativitu SOX11 a do značné míry stabilní transkriptomický profil, střevní buňky MCL vykazovaly blastoidní morfologii, expresi SOX11, výraznou remodelaci CNV a získání několika dalších driver mutací.

Výsledky naznačují, že časný relaps MCL vychází z minoritních subklonů rezistentních k léčbě, které jsou přítomny již v době diagnózy a následně selektovány pod terapeutickým tlakem. Progrese onemocnění u iMCL může být navíc podmíněna prostorově omezenou klonální evolucí, při níž v různých anatomických kompartmentech vznikají agresivnější molekulární charakteristiky. Studie tak přináší nové mechanistické poznatky o klonální evoluci a biologii relapsu MCL.

**ZENTIVA**

**TRADICE, PODPORA  
A SOUČÁST  
ČESKÉ EKONOMIKY**

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

**ZENTIVA**

# 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 Nenučil, CSc.

MUDr. Jiří Novák  
RNDr. Bc. Iveta Selingerová, Ph.D.  
MUDr. Martin Štork, 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 Cwiertka, Ph.D., Olomouc  
MUDr. Petr Čoupek, Brno  
doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha  
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň  
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc  
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava  
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno  
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

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

Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville  
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Bratislava  
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](http://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](mailto: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](mailto:předplatne@carecomm.cz).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Jan Laitl, e-mail: [jan.laitl@carecomm.cz](mailto: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](mailto: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](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu.

Toto číslo vychází 15. 4. 2026

# Kurativní léčba resektabilního GC/GEJC OBJEVTE NOVÝ STANDARD v PŘEŽITÍ PACIENTŮ<sup>1-3</sup>

## REŽIM MATTERHORN\*

(Perioperační kombinace IMFINZI + FLOT následovaná adjuvantní léčbou IMFINZI)



### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMFINZI® 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje durvalumab 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentrátu obsahuje durvalumab 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje durvalumab 500 mg. **Terapeutické indikace:** Přípravek IMFINZI je indikován • v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 na  $\geq 1\%$  nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny • v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v limitovaném stadiu (LS-SCLC), u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemoradiační léčbě na bázi platiny • v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny k léčbě první linie u dospělých pacientů s metastazujícím NSCLC bez senzibilizujících mutací EGFR nebo přítomnosti mutací ALK • v kombinaci s etoposidem a buďto s karboplatinou nebo s cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC) • v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny jako neoadjuvantní léčba, po níž následuje přípravek IMFINZI v monoterapii jako adjuvantní léčba, je indikován k léčbě dospělých pacientů s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy a bez mutací EGFR nebo ALK • v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem žlučových cest (biliary tract cancer, BTC) • v monoterapii k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) • v kombinaci s tremelimumabem k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým nebo neresekovatelným hepatocelulárním karcinomem (HCC) • v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem k první linii léčby dospělých pacientek s primárně pokročilým nebo rekurentním karcinomem endometria, které jsou kandidátkami na systémovou terapii, po níž následuje buď udržovací léčba přípravkem v monoterapii u karcinomu endometria, který je mismatch repair deficientní (dMMR) nebo kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria, který je mismatch repair proficientní (pMMR) • v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou jako neoadjuvantní léčba, následovaná léčbou přípravkem IMFINZI v monoterapii jako adjuvantní léčba po radikální cystektomii k léčbě dospělých pacientů s resekovatelným invazivním karcinomem močového měchýře (MIBC) • v kombinaci s chemoterapií FLOT jako neoadjuvantní a adjuvantní léčba, následovaná adjuvantní monoterapií přípravkem IMFINZI, je indikován k léčbě dospělých pacientů s resekovatelným adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junctury. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku IMFINZI • v monoterapii (lokálně pokročilý NSCLC) 10 mg/kg podaná jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 2 týdny nebo 1500 mg každé 4 týdny až do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity nebo maximálně 12 měsíců • v monoterapii (HCC, LS-SCLC) 1500 mg každé 4 týdny až do progresce nebo nepříjemné toxicity (v případě LS-SCLC maximálně 24 měsíců) • během chemoterapie na bázi platiny (metastazující NSCLC) 1500 mg v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, po chemoterapii na bázi platiny 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity a udržovací léčba metemredem založená na histologii každé 4 týdny, pátá dávka tremelimumabu 75 mg má být podána v 16. týdnu souběžně s přípravkem IMFINZI • v kombinaci s chemoterapií (ES-SCLC) 1500 mg každé 3 týdny ve 4 cyklech, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny (resekovatelný NSCLC) 1500 mg každé 3 týdny po dobu až 4 cyklů před operací (nebo do progresce onemocnění vylučující definitivní operaci či nepříjemné toxicity), následně 1500 mg v monoterapii každé 4 týdny po dobu až 12 cyklů po operaci (nebo do recidivy či nepříjemné toxicity) • v kombinaci s chemoterapií (BTC) 1500 mg každé 3 týdny až 8 cyklů, následně 1500 mg každé 4 týdny v monoterapii do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s 300 mg tremelimumabu (HCC) v jedné dávce v cyklu 1/den 1 1500 mg, následně jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (karcinom endometria) 1 120 mg každé 3 týdny po dobu min. 4 a max. 6 cyklů a následně 1 500 mg každé 4 týdny bud v monoterapii (dMMR pacientky) nebo v kombinaci s olaparibem 300 mg dvakrát denně (pMMR pacientky), oboje do progresce onemocnění nebo nepříjemné toxicity • v kombinaci s chemoterapií (MIBC) 1500 mg každé 3 týdny po dobu 4 cyklů před operací a následně 1500 mg každé 4 týdny jako monoterapie do max. 8 cyklů po operaci • v kombinaci s chemoterapií FLOT (GC/GEJC) 1500 mg každé 4 týdny po dobu až 2 cyklů před operací, následováno 1500 mg s chemoterapií FLOT každé 4 týdny po dobu až 2 cyklů a poté jako monoterapie 1500 mg každé 4 týdny po dobu až 10 cyklů, celkem až 12 cyklů po operaci. Přípravek IMFINZI se podává jako intravenózní infuze po dobu 1 hodiny. Zvýšení nebo snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti pacienta může být žádoucí přerušit nebo ukončit léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována přípravkem IMFINZI v monoterapii nebo kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem byly pozorovány • imunitně podmíněná pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění vyžadující použití systémových kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny • pneumonitida a radiační pneumonitida, často pozorována u pacientů podstupujících radioterapii. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky pneumonitidy nebo radiační pneumonitidy. Suspektní pneumonitida má být potvrzena radiograficky a mají být vyloučeny jiné infekce a další etiologie související s onemocněním. U pacientů používajících přípravek IMFINZI samostatně nebo v kombinaci s tremelimumabem byly pozorovány • imunitně podmíněná hepatitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. Před zahájením léčby a před každou další infuzí sledujte hladinu alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST), celkové bilirubinu a alkalické fosfatázy. Na základě klinického hodnocení je třeba zvážit další sledování • imunitně podmíněná kolitida vyžadující systémové podání kortikosteroidů bez jasné alternativní příčiny, byly hlášeny nežádoucí účinky perforace střeva a perforace tlustého střeva. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky kolitidy / průjmu a perforace střeva. Pokud máte podezření na perforaci střeva JAKÉHOKOLÍ stupně, ihned se poradte s chirurgem • imunitně podmíněné endokrinopatie, imunitně podmíněná hypotyreóza, hypertyreóza a tyroiditida. Hypotyreóza může být pokračováním hypertyreózy. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce štítné žlázy před léčbou a pravidelně během léčby a podle potřeby na základě klinického stavu • imunitně podmíněná adrenální insuficience. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy adrenální nedostatečnosti • imunitně podmíněný diabetes mellitus 1. typu, který se může nejprve projevit jako diabetická ketoacidóza, i fatální, pokud není detekována včas. U pacientů je třeba sledovat klinické příznaky a projevy diabetu 1. typu • imunitně podmíněná hypofyzitida / hypopituitarismus. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky hypofyzitidy nebo hypopituitarismu • imunitně podmíněná nefritida vyžadující použití systémových kortikosteroidů a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat abnormální výsledky testů funkce ledvin před léčbou a pravidelně během léčby • imunitně podmíněná vyrážka nebo dermatitida (včetně pemfigoidu) vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy a bez jasné alternativní příčiny. U pacientů je třeba sledovat klinické známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy • imunitně podmíněná myokarditida, která může být fatální. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné myokarditidy • imunitně podmíněná pankreatitida ve vysoké v kombinaci s chemoterapií, je třeba sledovat známky a příznaky imunitně podmíněné pankreatitidy • jiné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. Byly pozorovány následující imunitně podmíněné nežádoucí účinky: myasthenia gravis, transverzální myelitida, myozitida, polymyozitida, rhabdomyolýza, meningitida, encefalitida, Guillainův Barrého syndrom, imunitní trombocytopenie, imunitně podmíněná artritida, uveitida, nefrické cystitidy, revmatická polyomyalgie. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky • reakce související s podáním infuze • již existující autoimunitní onemocnění (AID). U pacientů s již existujícím AID údaje naznačují zvýšené riziko s imunitou souvisejících nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunity ve srovnání s pacienty bez již existujících AID. Dále často nastalo vzplanutí již existujících AID - cholangitida a infekce žlučových cest (opatření specifická pro BTC) nejsou u pacientů s pokročilým BTC neobvyklé. Pacienti s BTC (zejména se žlučovými stenty) mají být před zahájením léčby a pravidelně během léčby sledováni z hlediska rozvoje cholangitidy nebo infekcí žlučových cest • u starších pacientů ( $\geq 75$  let) s metastazujícím NSCLC léčených přípravkem IMFINZI v kombinaci s tremelimumabem a chemoterapií na bázi platiny se doporučuje pečlivě individuální zvážení potenciálního přínosu / rizika tohoto režimu. V kombinaci s olaparibem u karcinomu endometria byla pozorována hematologická toxicita čistá aplazie červené krvinky řady (PRCA) a autoimunitní hemolytická anemie (AIHA). Pokud se PRCA nebo AIHA potvrdí, léčba přípravkem IMFINZI a olaparibem má být přerušena. **Interakce:** Použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv před zahájením léčby durvalumabem, kromě fyziologické dávky systémových kortikosteroidů ( $\leq 10$  mg/den prednisolonu nebo ekvivalentu), se nedoporučuje vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti durvalumabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby durvalumabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Tehotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby durvalumabem a nejméně 3 měsíce po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit či zdržet se léčby durvalumabem. **Nežádoucí účinky:** Podávání přípravku IMFINZI je spojeno s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Většina z nich, včetně závažných nežádoucích účinků, odezlná po zahájení vhodné léčebné intervence nebo po úpravě léčby. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v monoterapii v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny nebo 20 mg/kg každé 4 týdny nebo 1500 mg každé 4 týdny: nejčastější nežádoucí účinky byly kašel, průjem, vyrážka, artralgie, pyrexie, bolest břicha, infekce horních cest dýchacích, svědění a hypotyreóza. Nejčastější nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  byly pneumonie a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI v monoterapii u pacientů s HCC: nejčastější nežádoucí účinky byly zvýšení AST / ALT, bolest břicha, průjem, svědění a vyrážka. Nejčastější nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  byly zvýšení AST / ALT a bolest břicha. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií u pacientů se SCLC, NSCLC, BTC, karcinomu endometria, a GC/GEJC: nejčastější nežádoucí účinky byly neutropenie, únava, nauzea, anémie, zácpa, alopecie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, vyrážka, periferní neuropatie, průjem, leukopenie, zvracení, bolest břicha, kašel, pruritus, artralgie, hypotyreóza, pyrexie a zvýšení AST nebo ALT. Nejčastější nežádoucí účinky stupně  $>3$  byly neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, únava, pneumonie, febrilní neutropenie a průjem. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s tremelimumabem v dávce 75 mg a chemoterapií u pacientů s metastazujícím NSCLC: nejčastější nežádoucí účinky byly anémie, nauzea, neutropenie, únava, vyrážka, trombocytopenie a průjem. Nejčastější nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, anémie, pneumonie, trombocytopenie, leukopenie, únava, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, febrilní neutropenie, kolitida a zvýšení AST / ALT. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s jednorázovou dávkou tremelimumabu 300 mg u pacientů s HCC: nejčastější nežádoucí účinky byly vyrážka, pruritus, průjem, bolest břicha, zvýšení AST / ALT, pyrexie, hypotyreóza, kašel, periferní edém a zvýšená lipáza. Nejčastější závažnými nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly zvýšení AST / ALT, zvýšení lipázy, zvýšení amylázy a průjem. Nejčastější závažnými nežádoucími účinky byly kolitida, průjem, pneumonie a hepatitida. Bezpečnost přípravku IMFINZI podávaného v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, která je následována kombinací přípravku IMFINZI s olaparibem v dávce 300 mg dvakrát denně: nejčastější nežádoucí účinky byly anémie, nauzea, únava, periferní neuropatie, alopecie, neutropenie, zácpa, trombocytopenie, průjem, zvracení, artralgie, vyrážka, bolest břicha, snížená chuť k jídlu a leukopenie. Nejčastější závažnými nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly neutropenie, anémie, leukopenie, trombocytopenie, únava, febrilní neutropenie, únava, nauzea, zvýšení AST / ALT a periferní neuropatie. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 3 roky. Naladěný roztok: Chemická a fyzikální stabilita naladěného roztoku byla prokázána po dobu až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a až po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) od okamžiku přípravy roztoku. Z mikrobiologického hlediska má být naladěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po nalázení před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo 12 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C), pokud řešení neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. **Balení přípravku:** 2,4 ml, resp. 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce. Balení po 1 lahvičce. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1322/001-002. **Datum revize textu SPC:** 12.03.2026. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 na  $\geq 1\%$  nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny a pro léčbu první linie dospělých pacientů s malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stadiu (ES-SCLC). V dalších indikacích zatím léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Všechny změny v prosím informujte a zkrácené informace o přípravku: Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, na [www.astrazeneca.cz](http://www.astrazeneca.cz) nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Registrovaná ochranná známka IMFINZI je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2026

\*Režim MATTERHORN je definován jako neoadjuvantní léčba IMFINZI + FLOT následovaná chirurgickým zákrokem, poté adjuvantní léčba IMFINZI + FLOT následovaná adjuvantní monoterapií IMFINZI.

**Zkratky:** 1L, první linie; CI, interval spolehlivosti; EFS, přežití bez příhod; FLOT, fluorouracil, leucovorin, oxalplatin, docetaxel; GC, karcinom žaludku; GEJC, karcinom gastroezofageální junctury; HR, poměr rizik; IQ, imunoterapie; IQR, mezikvartilový rozsah; NE, nedosaženo.

**Reference:** 1. IMFINZI, Souhm údajů o přípravku, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). 2. Janjigian YY, et al. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med. 2025;393(3):217-230. Zahmující protokol a supplementary appendix; 3. Tabernero J, et al. Final overall survival and the association of pathological outcomes with event-free survival in MATTERHORN: a randomised, Phase 3 study of durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxalplatin and docetaxel in resectable gastric / gastroesophageal junction adenocarcinoma. Presented at: 2025 ESMO Congress, October 17-21, 2025, Berlin, Germany, Session LBA81.



**Lonsurf**<sup>®</sup>  
trifluridin/tipiracil

**Moving forward**

## Otevírá nové obzory ve 3. linii mCRC

**CELKOVÉ PŘEŽITÍ  
VÍCE NEŽ 10 MĚSÍCŮ<sup>1</sup>**

Kombinace Lonsurf<sup>®</sup> 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.<sup>1</sup>

### Zkrácená informace o přípravku Lonsurf<sup>®</sup>

**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 žládu včetně adenokarcinomu gastroesofageálního junctce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ\***: Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m<sup>2</sup>/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 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/m<sup>2</sup> dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávána jednou za 2 týdny\*\*. **KONTRAINDIKACE\***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ\***: Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l, počet trombocytů < 75 × 10<sup>9</sup>/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou hematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita**: antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadující dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater**: Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie**: doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického průrozu 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 kryokonzervace vajíček nebo spermií\*\*. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ\***: Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE\***: Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE\***: může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY\***: Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anemie,

trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, 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, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, 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, glositida, onemocnění zubu, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárné-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné, hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, 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, dysestezie, hyperstezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápch z úst, buklální poly, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, bilární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů. **Post-marketingové zkušenosti**: hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ\* VLASTNOSTI\***: Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ\***: Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **BALENÍ\***: Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v monoterapii v indikaci kolorektální karcinom, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem v indikaci kolorektální karcinom a není hrazen v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://sukl.gov.cz/>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

**SERVIER**  
moved by you