

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Histiocytární choroby dospělých – pestrost jejich klinických projevů vyžaduje spolupráci lékařů mnoha oborů

Druhá a vyšší linie systémové léčby karcinomu endometria – zkušenosti z reálné klinické praxe

Od progresu ke kompletní remisi – kazuistika úspěšné léčby pemigatinibem u pacienta s metastazujícím FGFR2+ cholangiokarcinomem





Jaký časopis Klinická onkologie chceme?

Slavíme leccos a slavit se má pořád. Byť jen to, že se člověk nebo časopis kdysi narodil, že se při vědomí dožil, že se dílo daří, nebo pouze v naději, že se dále dařit bude. Následující iritační filipikou, možná ze sešlosti věkem jen plachou polemikou, chci nejen oslavit padesátiny plátku Klinická onkologie, původně formátu A5, rozeného v Brně od roku 1976, pak jeho čtyřicátiny, od prvního čísla v pokročilejším formátu A4, s celostátním dosahem z roku 1986, ale i jeho vývoj podrobně popsany před desetiletím v článku Z historie časopisu Klinická onkologie [1]. Netřeba tvrdit, že stojíme na nějaké osudové křižovatce. Vykračujeme si zvolna na navyklé procházce již známým parčíkem, nyní už bez vichřic a polomů. Ale cosi jakoby nového k zamýšlení zde přes cestičku přesto náhle leží a nutí se tázat: Jaký časopis Klinická onkologie vlastně dále chceme?

Vše v naší lidovládné zemi se prý děje a má dít jen z vůle či ze zvůle lidu, a tak i v onkologickém časopise. V něm jsou formovacím plénem čtenáři, autoři do časopisu přispívající, redakční rada pracovní i čestná, případně tlak poměrů marketingových i finančních a také krok pokroku. Podmínkou pro naplnění aktuálních představ však je, že vůbec nějaké představy či vize existují a je ochota o nich se zájmem hovořit. Proto téma předkládám kolektivnímu rozumu mraveniště, aby se zadumalo, co ze svých instinktů a tužeb pracovitých mravenců vydestilovat, jak konat lépe, prospěšněji, radostněji, udržitelněji, anebo nic a jako dosud.

Připomeňme zde nadčasově znějící záměry otců zakladatelů, abychom si uvědomili, zda je umíme následovat a máme-li co aktualizovat. Ihned po zrození časopisu Klinická onkologie jako onkologického občasníku v 70. letech minulého století v Brně ho prof. Jan Kovařík za redakci uvedl jako „*odbornou neperiodickou účelovou tiskovinu, která vznikla z potřeby šířit nejnovější poznatky, zkušenosti, metodická doporučení, také prevenci a statě o sociální a psychologické re-*

habilitaci nemocných. Rovněž má sloužit jako odborné fórum pro publikaci výsledků státních a rezortních výzkumů a pro jejich rychlý přenos do praxe.“ Naplníme tuto ideu? Částečně, jaksí, nově, málo. A proč?

V 80. letech minulého století pronikla idea československého onkologického časopisu dále na západ a získala podporu až v Praze. Objevil se už oficiálnější celostátní formát časopisu v gesci České onkologické společnosti, jejíž tehdejší předseda doc. Vladimír Kubec shrnul úkoly takto: „*Odstraňovat informační roztržičnost, aktuálně informovat a nevynechávat žádnou z oblastí onkologického zájmu – epidemiologii nádorů, sekundární prevenci, screeningové metody, klinickou diagnostiku, léčbu chirurgickou, radio- a chemoterapii, dispenzární metody, rehabilitaci i problémy sociální onkologie.*“

Nyní jako bychom byli v šíři nasazení pro tuzemské cíle z oněch dvou citací let 70. a 80. spíše oligotematičtí, skromnější až rezervovanější, možná globalizovanější. Do reprezentativního salonu zdejšího onkologického nám více vstoupily nabízené novinky a produkty světa, domácí výtvarníky se spíše choulí v předstínané bez ambicí strhávat pozornost, asi stačí pobýt v suchu a teple.

Devadesátá a další léta byla zasvěcena pokusům o westernizaci časopisu. Z náhlého nadšení nad velikostí světa se projevovalo vlastenecké pojetí, jako obvykle poněkud naivně vnímající věhlas a wliv vlasti (nespisovná „w“ si vypůjčuji z vícerozměrného románu Čokoládová krev Radky Denemarkové, která takto ironicky vyjádřila nasazení mnohých vlastenců v době obrození s přečeňováním vlastního buditelského významu a wlivu, diskutujících přirozeně německy). Cílem nové etapy časopisu mělo být ideálně dobytí, minimálně oslovení velkého světa tuzemským onkologickým děním produkty v angličtině, nebo alespoň anglickými abstrakty, a přivodit naše rozpoznání za Atlantikem pro příznání impakt faktoru exotickému časopisu. Debaty i korespondence byly opa-

kované až nekonečné, úsilí a výsledky konečné. Sen o impakt faktoru ve světě předbíhal potřebný tah za impakt vektorem, tedy vliv časopisu na posun praxe z bodu A do bodu B zde ve vlasti.

Čeština i slovenština jsou jistě jazyky tvárné, barvitě a krásné, nejsou-li przněny novořečí internetu, Evropské unie a sociálních sítí. Přesto (třeba společně s maďarštinou, finštinou, amharštinou a dalšími převelice krásnými jazyky) neovládou svět ani širší euroregion a poddaly se již i s nadějnější španělštinou, němčinou, italštinou či francouzštinou angličtině jako univerzálnímu jazyku vědy a medicíny. Je to výhoda pro rodilé Brity, Severoameričany a Australany, v Evropské unii pak jen pro Iry. Ostatní se učí, přizpůsobují se angličtině, ale angličtinu pohříchu také přizpůsobují sobě, jak si stěžují někteří tradiční absolventi Oxfordu nebo Cambridge. Pokud bychom chtěli mít Klinickou onkologii časopisem věhlasným a mezinárodně wlivným, museli bychom asi redakci přestěhovat aspoň za Kanál, lépe až za Atlantik.

Nicméně snaha o internacionalizaci zde byla a kultivačně prospěla, byť spíše easternizací než westernizací. Dostáváme nyní překvapivě příspěvky z exotického východu, z Turecka, Iránu, dokonce Japonska, a divíme se, kde všude nás na mapách onkopoznání vůbec našli.

Avšak nyní to podstatné! Časopisu Klinická onkologie se začíná dramaticky nedostávat původních prací! Nikoliv prací přehledových, ty se naopak kupí. Poslední poměr byl dvě původní práce na 14 prací přehledových. Není to jen momentální stav, rýsuje se už v poslední době jako nový trend. Má se s tím něco dělat? Mají se nekonečně vyzývat řešitelé grantových výzkumných projektů, aby nás seznamovali s výsledky svých jistě původních úspěšných prací a projektů? Mají se od četných doktorandů silou vymáhat také výsledky jejich vlastní práce a ne jen jakási zvyková povinnost zaslat jednu přehledovou práci,

kteřou jejich snažení zpravidla začíná? Má být Klinická onkologie spíše edukačním materiálem a shrnovat, co se vyčte nebo už i „vygoogluje“ jinde? Některé obory si už ze svých oborových časopisů po dohodě udělaly regulérní vzdělávací materiál pro specializační atestace, případně monotematické tráveniny (digesty) načteného. Má být publikace v českém časopise jen obtěžující vlasteneckou povinností před disertacemi s vědomím, že „se to stejně moc nepočítá“ a rozhoduje impakt faktor přiznaný za oceánem? A co onkologické dění organizační, které může reálně zachraňovat i stovky či tisíce životů, nebo alespoň přispívat kvalitě péče? Hodí se to i bez nároků na impakt faktor ve světě, když je zde jen impakt vektor čili dopad

ve vlasti? A co prostá sdělení názorů na stav a vývoj onkologie a polemiky k nim? Hodí se do časopisu Klinická onkologie, nebo si raději všichni poslechneme ideově sjednocené prezentace v šótech v médiích? Vyvíjí se nám časopis, nebo jsme jen spokojeni, jak hezky se vyvíjíme i bez pohledu do zrcadla? Vyplývá touha přispět do tuzemského časopisu z primární vůle a potřeby lékaře vyjádřit se, projevít názor či pochlubit se jím, nebo k tomu snad má být proti svým lidským právům na ochranu osobnosti darebně nucen nadřazeným?

Netvrdím, že se musí teď hned něco zásadního stát. Vycházejí z vícevýznamově milé češtiny lze zažertovat slovní hříčkou, že má-li se něco stát, tak asi konat, jako vždy koná stát, tedy být sil-

ným před slabými a slabým před silnými [2]. Má osoby slabší nutit, nebo se podbízet těm slovnitým? Tož nevím. Ale když už jsme nyní majoritně přehledoví, držme si aspoň přehled a proměny nepřehlížejme.

Asi bude muset zatím stačit, když se při tom našem slavení pospolu zamyslíme, zejména zde na blízkém východě, tedy v trvalém sídle výkonné redakce již 50letého časopisu Klinická onkologie v Brně.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Literatura

1. Linhartová V, Svoboda M, Fait V. Z historie časopisu Klinická onkologie. *Klin Onkol* 2017; 30(2): 83–85.
2. Keller J. Hybridní politika. Praha: ID 2020. 160 stran.

Obsah | Contents

Jaký časopis Klinická onkologie chceme?	147
PŘEHLEDY REVIEWS	
Histiocytární choroby dospělých – pestrost jejich klinických projevů vyžaduje spolupráci lékařů mnoha oborů	150
Clinical presentations of the most common histiocytic disorders Adam Z., Eid M., Řehák Z., Kubeš V., Horváth T., Doubková M., Starý K., Šlampa P., Čermák A., Fadrus P., Adamová Z., Vaniček J., Nebeský T., Kamarádová K., Boichuk I., Pour L.	
Chronicky zvýšená teplota či horečka s nevelkou lymfadenopatií může být Castlemanova choroba, pokud se neprokáže maligní, autoimunitní anebo infekční příčina lymfadenopatie	169
Chronic low-grade fever or fever with mild lymphadenopathy may indicate Castleman disease if no malignant, autoimmune, or infectious cause of the lymphadenopathy is identified Adam Z., Kamarádová K., Doubková M., Řehák Z., Koukalová R., Křivanová A., Horváth T., Čermák A., Boichuk I., Štok M., Sandecká V., Adamová Z., Pour L.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLE	
Druhá a vyšší linie systémové léčby karcinomu endometria – zkušenosti z reálné klinické praxe	184
Second and subsequent lines of systemic therapy in endometrial cancer – a real-life clinical experience Bednaříková M., Koblížková M., Ovesná P., Hausnerová J., Ehrlichová L., Felsing M., Tomková M., Minář L., Weinberger V.	
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Od progresu ke kompletní remisi – kazuistika úspěšné léčby pemigatinibem u pacienta s metastazujícím FGFR2⁺ cholangiokarcinomem	195
From progression to complete remission – a case study of successful pemigatinib treatment in a patient with metastatic FGFR2 ⁺ cholangiocarcinoma Bohuňovská K.	
Rozdíly v zobrazení Erdheimovy-Chesterovy choroby FDG-PET/CT, NaF-PET/CT vyšetřením a scintigrafií skeletu. Ústup nemoci po léčbě cladribinem s cyklofosfamidem a anakinrou	199
Differences in the imaging of Erdheim-Chester disease using FDG-PET/CT, NaF-PET/CT examinations, and skeletal, scintigraphy. Regression of the disease after treatment with cladribine combined with cyclophosphamide and anakinra Řehák Z., Stejskal V., Adam Z., Kamarádová K., Štěpánková P., Sobolichová S., Ošmera P., Starý K., Nehyba S., Čermák A., Standara M., Pour L.	
ONKOLOGIE V OBRAZECH ONCOLOGY IN PICTURES	
⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT – příklad dvou synchronních nádorových onemocnění s vysokou expresí somatostatinových receptorů	212
⁶⁸ Ga-DOTATOC PET/CT – a case report of synchronous oncological duplicity with high expression of somatostatin receptors Řehák Z., Brychta J., Bencsiková B., Hendrych M., Balážová Z., Jančálek R.	
PERSONALIA	
Významné životné jubileum doc. MUDr. Juraja Kaušitza, CSc. – 80 roků	217
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY REPORTS	
Léčba 1. linie metastatického karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce podle prediktivních markerů – zolbetuximab u CLDN18.2 pozitivních nádorů	221
AKTUALITY Z NÚVR NUVR REPORTS	224

Histiocytární choroby dospělých – pestrost jejich klinických projevů vyžaduje spolupráci lékařů mnoha oborů

Clinical presentations of the most common histiocytic disorders

Adam Z.¹, Eid M.^{1,2}, Řehák Z.³, Kubeš V.⁴, Horváth T.⁵, Doubková M.⁶, Starý K.⁷, Šlampa P.⁸, Čermák A.⁹, Fadrus P.¹⁰, Adamová Z.¹¹, Vaníček J.¹², Nebeský T.¹³, Kamarádová K.¹⁴, Boichuk I.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Centrum precizní medicíny, FN Brno

³ Ústav nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

⁵ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁶ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁷ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁸ Klinika radiační onkologie, MOÚ Brno

⁹ Urologické klinika LF MU a FN Brno

¹⁰ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

¹¹ Chirurgické oddělení, Moravskoslezská nemocnice Frýdek-Místek

¹² Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

¹³ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a Brno

¹⁴ Fingerlandův ústav patologie, LF UK v Hradci Králové

Souhrn

Východiska: Histiocytární choroby jsou podstatně vzácnější než nemoci odvozené z linie lymfocytární, plazmocytární či myeloidní, a proto se s nimi v hematologických a onkologických ambulancích setkáváme výjimečně. Nejčastější je histiocytóza z Langerhansových buněk, která u dospělých má incidenci 1–2 případy na 1 milion, ostatní jsou podstatně vzácnější a jejich výskyt je udáván jen počtem popsaných případů, nikoliv incidencí či prevalencí. Jejich vzácnost způsobuje prodlžení při stanovení správné diagnózy. **Cíl:** Do skupiny histiocytárních chorob je řazeno sedm klinických jednotek – histiocytóza z Langerhansových buněk, histiocytóza z indeterminovaných dendritických buněk, choroby ze skupiny juvenilního xantogranulomu, Erdheimova-Chesterova choroba, Rosaiova-Dorfmanova choroba, ALK-pozitivní histiocytóza a histiocytární sarkom. Každá z popsaných chorob má specifické projevy, které ji odlišují od projevů ostatních maligních krevních chorob. Cílem následujícího textu je tyto projevy připomenout obrázky i textem, a přispět tak k časnému rozpoznání těchto vzácných chorob. **Závěr:** Léčebné postupy se prudce vyvíjejí, ale klinické obrazy těchto nemocí zůstávají stejné. Obrázky chorob uvedené v této publikaci by měly pomoci k jejich včasné diagnostice, a tím pádem i a včasné léčbě.

Klíčové slovo

histiocytóza

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

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

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

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



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: 11. 10. 2025

Přijato/Accepted: 19. 11. 2025

doi: 10.48095/ccko2026150

Summary

Background: Histiocytic diseases are significantly rarer than diseases derived from lymphocytic, plasmacytic, or myeloid lineages, and thus are encountered infrequently in hematology and oncology clinics. The most common form is Langerhans cell histiocytosis, which in adults has an incidence of 1–2 cases per 1 million; the others are considerably rarer, with their occurrence reported only by the number of described cases rather than through incidence or prevalence. Their rarity leads to delays in establishing an accurate diagnosis. **Objective:** The group of histiocytic diseases includes seven clinical units: Langerhans cell histiocytosis, indeterminate dendritic cell histiocytosis, diseases from the juvenile xantho-granuloma group, Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease, ALK-positive histiocytosis, and histiocytic sarcoma. Each of the described diseases has specific manifestations that distinguish it from the manifestations of other malignant blood disorders. The aim of this article is to remind the reader of these manifestations through images and text, thereby contributing to the timely recognition of these rare diseases. **Conclusion:** Treatment procedures are rapidly evolving, but the clinical presentations of these diseases remain unchanged. The disease profiles presented in this publication should aid in their early diagnosis and consequently in timely treatment.

Key word

histiocytosis

Úvod

V roce 2024 vyšel v časopise Klinická onkologie článek věnující se klasifikaci histiocytárních a dendritických chorob [1]. V něm jsou uvedeny změny, které přinesla nová WHO klasifikace těchto chorob ve srovnání s klasifikací starší [2]. V citovaném článku je také uvedena klasifikace dle Histiocyte Society, protože obě jsou stále používány [3]. Klasifikace WHO a Histiocyte Society se od sebe mírně liší. Klasifikace Histiocyte Society obsahuje i reaktivní histiocytární choroby a pro kožní formy histiocytózy má podstatně více termínů [3]. Proto její termíny patologové stále často používají.

V tomto textu se chceme k tématu vrátit, navázat na citovanou publikaci a zaměřit se na klinické obrazy těchto chorob a stručný text doplnit velmi četnými vyobrazeními, která jsme na našem pracovišti za posledních 35 let nasbírali. Histiocytární choroby jsou podstatně vzácnější než choroby odvozené z lymfocytární či myeloidní linie. Epidemiologické údaje typu incidence či prevalence lze dohledat pouze pro nejčastější z nich, histiocytózu z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH).

Ve Velké Británii byla v letech 2013–2019 incidence LCH u dětí < 15 let 4,46/1 milion dětí, zatímco u osob ≥ 15 let byla incidence 1,06/1 milion obyvatel.

Další analýza je z Řecka, kde stanovili incidenci u osob > 18 let na 1,58/1 milion obyvatel. Tato data korespondují s analýzami před rokem 2000, kdy Baugartner uváděl incidenci LCH

u osob > 18 let mezi jedním až dvěma případy na 1 milion obyvatel [4,5].

Ostatní histiocytární choroby jsou podstatně vzácnější, u Erdheimovy-Chesterovy choroby (Erdheim-Chester disease – ECD) se nově uvádí incidence kolem 3 případů na 10 milionů obyvatel a u dalších jen počet popsaných případů.

Ze sporadického výskytu těchto chorob vyplývají problémy s jejich časným a správným rozpoznáním. Proto se v této kapitole zaměříme hlavně na jejich klinický obraz, který je neměnný, zatímco v jejich léčbě dochází k rychlému vývoji. Informace o projevech těchto chorob neztratí v průběhu času nic na své platnosti, a proto je tento text doplněn četnými obrázky, které by měly napomoci k jejich správnému a časnému rozpoznání. Léčba se však bude neustále vyvíjet, a tak aktuálnost léčby bude čtenář muset vždy zkontrolovat v nějakém aktuálním zdroji.

Obrazy histiocytárních chorob jsou odlišné od obrazů chorob lymfoidní a myeloidní řady a vyžadují spolupráci širší skupiny odborníků. Základem pracovní skupiny pro histiocytózy je vždy patolog, který má možnost doplnit své histomorfologické vyšetření analýzou přítomnosti léčebně využitelných mutací. Odběry vzorků jsou doménou spolupracujících chirurgů. V případech plicních forem těchto chorob je nutná spolupráce s hrudními chirurgy, provedení plicní biopsie. Do kompetence hrudních chirurgů pak spadá léčba spontánních pneumotoraxů pacientů s histiocytózami. Diagnózu plicních forem LCH

však mohou stanovit i plicní odborníci metodou bronchoalveolární laváže s vyšetřením počtu CD1a pozitivních buněk. U histiocytóz postihujících centrální nervovou soustavu (CNS) a mozkové obaly je nutná spolupráce s neurochirurgy. V případech s infiltráty v retroperitoneu, což je typické pro diseminovanou xantho-granulomatózu – ECD, ale také pro chorobu asociovanou s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-related disease), je nutný urologický diagnostický výkon, ale i případná léčba neprůchodnosti ureterů. Pro stanovení rozsahu choroby je zapotřebí zobrazovacích specialistů a velkou výhodou je zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Naše spolupracující pracoviště na Masarykově onkologickém ústavu vyvinulo a ověřilo novou metodu hodnocení aktivity plicní formy LCH pomocí FDG-PET/CT. Vývoj této formy choroby je jinými metodami stanovitelný jen nepřesně [6,7].

Nepostradatelným spolupracovníkem je vždy endokrinolog, protože alterace tvorby hypotalamo-hypofyzárních hormonů je u této skupiny nemocí častá, pokud není zřejmá v době stanovení diagnózy, tak se může vyvinout v průběhu času. A dalším nepostradatelným spolupracovníkem je radioterapeut obeznámený s možnostmi radioterapie popsaných chorob.

Cílem tohoto textu, na němž se podíleli všichni lékaři, kteří se podílejí na diagnostice a léčbě těchto chorob, je předložit čtenáři stručnou charakteristiku diagnóz a informovat o léčbě dle mezinárodních doporučení zveřejněných do léta 2025.

Tab. 1. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých [2].

Postižení jednoho systému

lokalizované postižení jednoho systému	monoostotické kostní ložisko izolované kožní postižení izolované postižení lymfatické uzliny
mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému	polyostotické postižení mnohočetné postižení lymfatických uzlin plicní forma
lokalizace nemoci spojené s vysokým rizikem následného postižení CNS	postižení obličejových kostí, sinusů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoideální, zygomatické kosti a orbitální krajiny s propagací tumoru do nitra lebky

Multisystémová choroba

nízké riziko	diseminované postižení více orgánů, ale nejsou postiženy rizikové orgány
vysoké riziko	diseminované postižení více orgánů s postižením alespoň jednoho rizikového orgánu (hematopoetický systém, plíce, játra, slezina)

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)**Morfologická podstata**

LCH je odvozena od Langerhansových dendritických buněk. Pro nemoc jsou charakteristická granulomatózní zánětlivá ložiska obsahující eozinofily, lymfocyty a dendritické Langerhansovy buňky. Nemoc může postihnout kterýkoliv orgán či tkáň. Pro přítomnost četných eozinofilů v kostních ložiscích se dříve používal termín „eozinofilní kostní granulom“.

Diagnózu LCH lze stanovit pouze histologickým vyšetřením. Mezi charakteristické znaky patří přítomnost proteinu S-100 v dendritických buňkách, exprese CD1a antigenu. Dalším typickým znakem je langerin (CD207), což je charakteristický protein pro Langerhansovy buňky, podílející se na tvorbě Birbeckových granulí. Uvedené znaky představují vysoce specifické markery této nemoci.

Stanovení správné diagnózy mohou komplikovat změny probíhající v čase. Nejvíce patologických dendritických buněk je přítomno v době vzniku ložiska. V průběhu času dochází k fibrotizaci, jizvení a počet patologických dendritických buněk klesá, což komplikuje správné histologické zařazení [1–3].

Zkušenosti našeho pracoviště

V roce 2010 jsme popsali soubor 22 pacientů s touto nemocí, od té doby se počet pacientů s touto nemocí registrovaných na našem pracovišti zvýšil na 37. V pěti případech se jednalo o osoby s diagnózou zjištěnou a léčenou v dětském věku, tyto pacienti nám byli předáni z pediatrického pracoviště. U jednoho z nich se rozvíjí pozdní komplikace – atrofie mozečku a bazálních ganglií s projevy ataxie a dysartrie [8–11].

Jednotlivé klinické projevy

Po stanovení histologické diagnózy je jako u každé onkologické choroby třeba stanovit rozsah nemoci. Pro správné stanovení rozsahu nemoci je však nutné znát pestré projevy této nemoci a cíleně po nich pátrat. Klasifikaci rozsahu této nemoci uvádí tab. 1.

Kostní projevy LCH

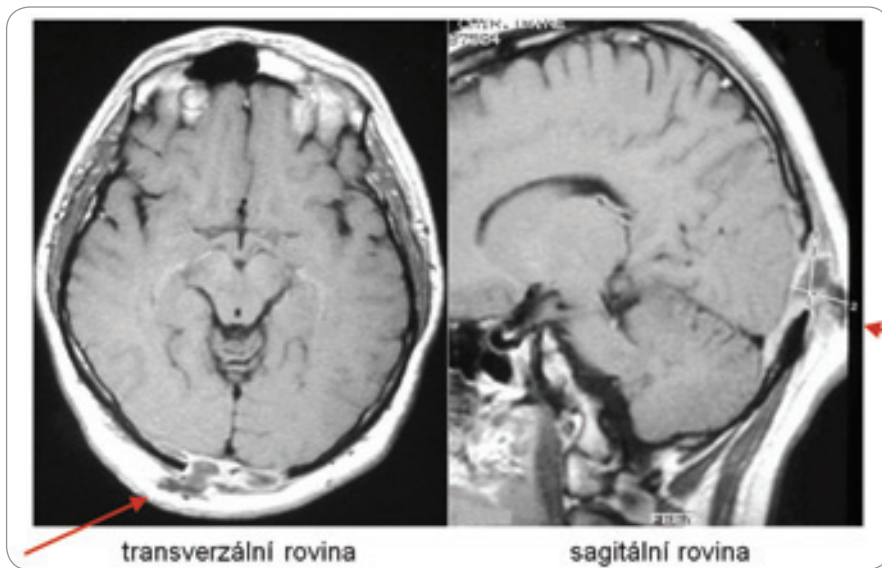
LCH v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska, podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu. U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Ne všechna musí bolet. Zduření tkání přiléhajících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy zduření nad kostí upozorní na ložisko. Klasickou metodou průkazu ložisek je rentgenový snímek. Kostní ložiska mohou, ale nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezi, takže, podobně jako mnohočetný myelom, nemusí být detekovatelná scintigrafii skeletu pomocí technecium-pyrophosfátu, zato ¹⁸FDG-PET/CT je vykreslí vždy. Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považovány kostní defekty v oblasti orbitální se supraorbitálními infiltráty a obecně postižení obličejových kostí. Uvedené postižení je spojené s vyšší pravděpodobností pozdějšího postižení CNS [12]. Postižení kalvy chorobou ilustruje obr. 1.

hájících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy zduření nad kostí upozorní na ložisko. Klasickou metodou průkazu ložisek je rentgenový snímek. Kostní ložiska mohou, ale nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezi, takže, podobně jako mnohočetný myelom, nemusí být detekovatelná scintigrafii skeletu pomocí technecium-pyrophosfátu, zato ¹⁸FDG-PET/CT je vykreslí vždy. Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považovány kostní defekty v oblasti orbitální se supraorbitálními infiltráty a obecně postižení obličejových kostí. Uvedené postižení je spojené s vyšší pravděpodobností pozdějšího postižení CNS [12]. Postižení kalvy chorobou ilustruje obr. 1.

Kožní projevy LCH

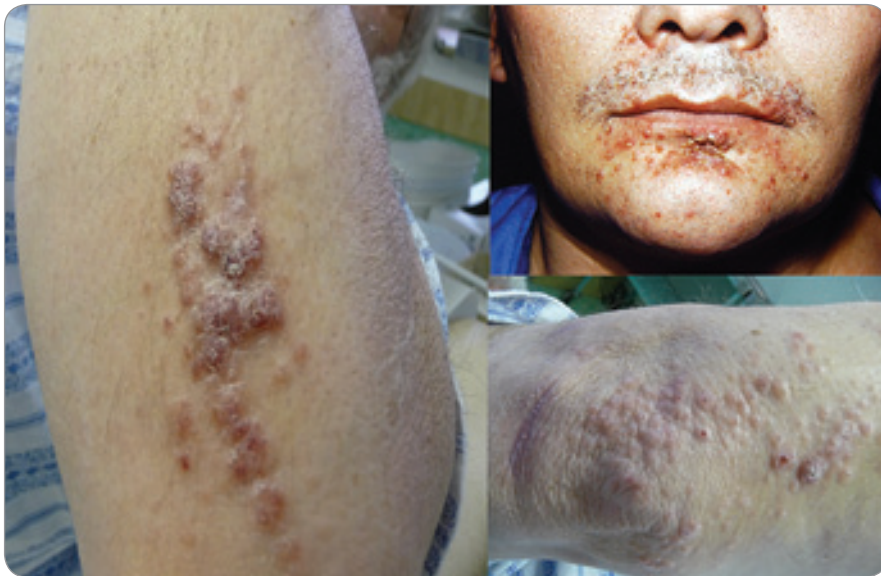
Kožní manifestace jsou u LCH velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytitelnými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami LCH často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek). Zvláště postižení vulvy dělá diferenciálně diagnostické problémy, protože připadají v úvahu jiné kožní neoplazie či záněty. Tento typ postižení byl opakovaně v domácí literatuře popsán, naposledy Mlynčekem et al. [13].

Typická kožní morfa tvořená buňkami této nemoci je hnědorůžová papula



Obr. 1. LCH postihuje velmi často lebeční kosti, ale může postihnout kteroukoliv kost v těle. Kostní ložiska LCH mají osteolytický charakter, ale tumorózní hmoty mohou expandovat do okolí kosti a způsobovat hmatné zduření, pokud expandují zevně. Na MR zobrazení je zřetelný osteolytický proces okcipitálně, který expandoval jak vně kosti (pacient udával v tom místě hmatné zduření), tak do nitra kalvy a komprimoval šedou kůru mozkovou v oblasti zřetelného centra, což se projevilo poruchou zraku. Po léčbě kladribinem je vše v normě a pacient je > 10 let v remisi. K podobné osteolýze s expanzí zevně i dovnitř může dojít v kterékoliv lebeční kosti.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk



Obr. 2. Kožní formy LCH, u nichž až histologické vyšetření prokázalo tuto diagnózu.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

velikosti 1–5 mm s tendencí ke splývání. Zvláště v oblasti kůže křtice se objevuje i tvorba šupinek (šupení). Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící se plošky jsou zaměňovány za seboroickou dermati-

tidu, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté části hlavy.

Kožní forma LCH může mít také klinický obraz nehojícího se atopického ekzému. To, že jde o kožní projev LCH, nelze rozpoznat při makroskopickém pohledu, pro rozpoznání je vždy potřeba provést



Obr. 3. Perianální změny připomínající condylooma accuminatum. Biopsie těchto útvarů a jejich histologické vyšetření prokázalo LCH.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

excizi a histologické hodnocení vzorku, jak popisují Mecherová et al. [14].

Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje [15] (obr. 2, 3).

Ale i jiné histiocytární choroby mohou postihovat kůži, např. multicentrická retikulohistocytóza, tedy histiocytární onemocnění, které patologové pojmenovali termínem z klasifikace Histiocyte Society (obr. 4).

Plicní projevy LCH

Klinické projevy a příznaky LCH se s výjimkou plicních komplikací vyvíjejí pozvolna, pouze pneumotorax je akutním problémem. Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100 % pacientů s plicní formou jsou kuřáci. Incidence plicního postižení mezi všemi pacienty s LCH se udává kolem 20 %. Pacienti přicházejí s dušností a bolestí na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti, jak v domácí literatuře opakovaně popisují Doubková et al. [10].

Infiltrace plic vyvolává restriktivní změny, které předcházejí rentgenologickým

změnám. Radiografický nález je tvořen cystami a intersticiálními nodulárními opacitami, uloženými obvykle blíže hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT (high-resolution computed tomography), které velmi dobře zobrazí tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou častěji v horních lalocích, méně jich je ve středních lalocích a vynechávají kostodiafragmatický úhel. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně. Velmi podrobné informace o plicní formě LCH zveřejnila nedávno francouzská pracovní skupina vedená prof. Tazi, která se touto chorobou dlouhodobě a systematicky zabývá [16]. Prof. Tazi je i spoluautorem posledního léčebného doporučení pro LCH.

Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobují spontánní pneumotorax. Cysty představují problém i pro cestování letadlem, protože při sníženém tlaku mohou prasknout a způsobit pneumotorax [10,17,18].

Plicní formu LCH znázorňují obr. 5, 6. Plicní formu lze diagnostikovat nejen histologicky po odběru vzorku torakoskopicky, ale také metodou bronchoalveolární laváže s flowcytometrickou detekcí patologických buněk exprimujících znaky CD1a, ale i protein S-100.

Postižení endokrinního systému a CNS u LCH

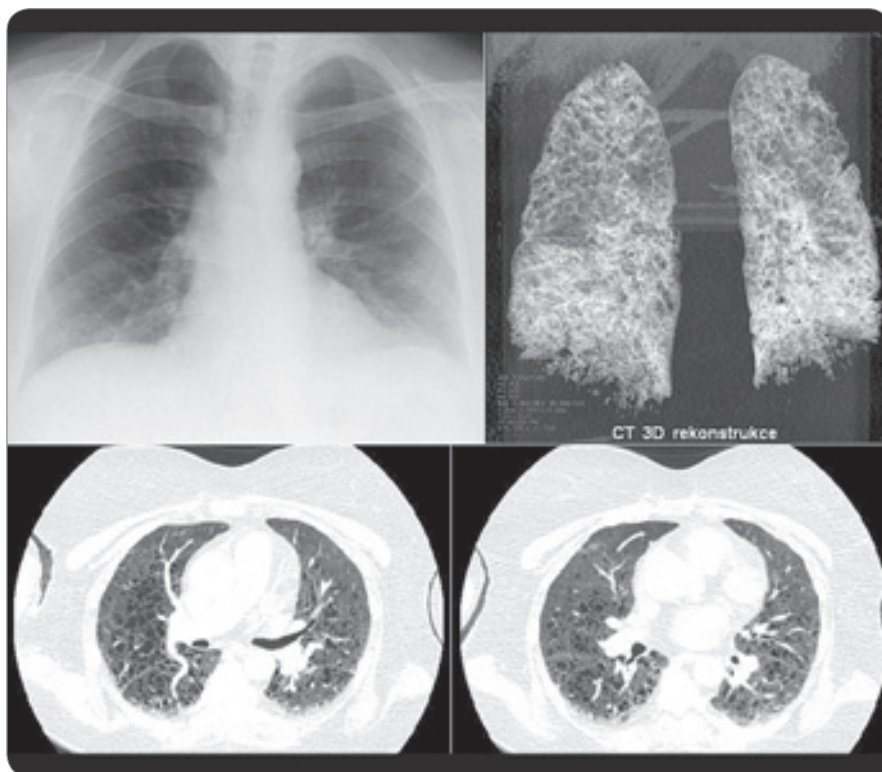
LCH, podobně jako jiné histiocytózy, má afinitu k hypotalamu a hypofýze, které často postižuje. Diabetes insipidus je nejznámější endokrinní projev LCH. Zvláště v dětském věku však deficit nepostihuje pouze sekreci adiuretinu, ale občas dochází v důsledku nemoci k deficitu i dalších hypofyzárních hormonů, vč. poškození tvorby somatotropinu. Defekt tvorby somatotropinu vzniklý v dětství má za následek nejen malý vzrůst, ale nedostatek somatotropinu může být příčinou i neúspěchu *in vitro* fertilizace, protože přiměřená tvorba somatotropinu či jeho substituce jsou podmínkou úspěšného dokončení gravidity [8,19,20]. Typické změny v oblasti hypotalamu a hypofýzy ilustruje obr. 7.

Po mnohaletém průběhu LCH se může dostavit atrofie cerebella a bazálních



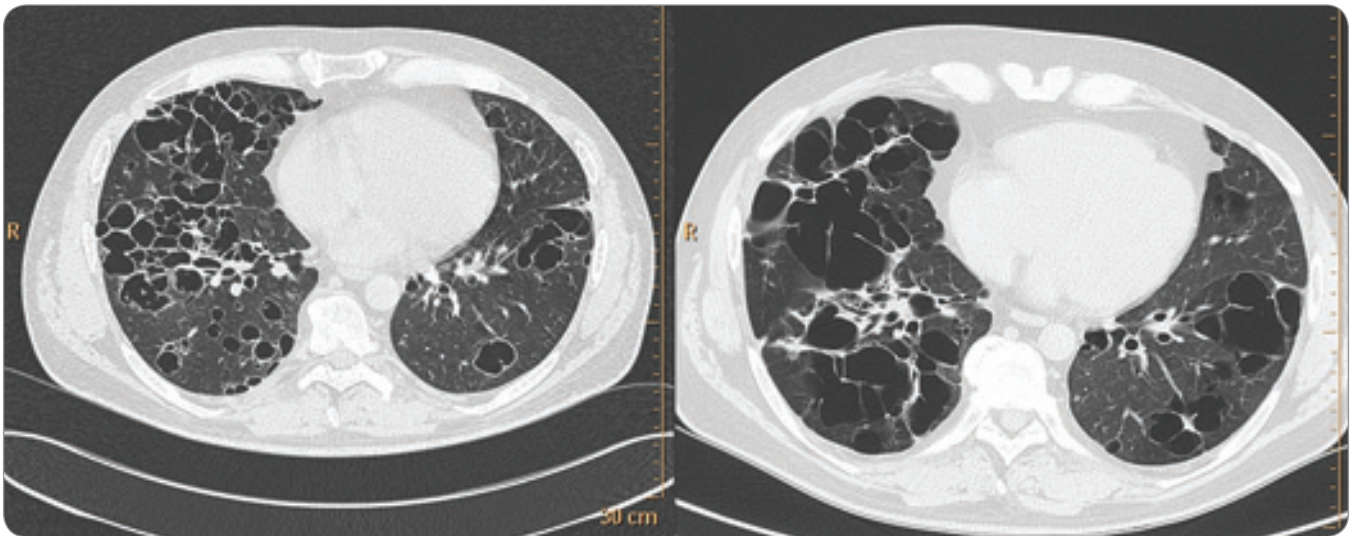
Obr. 4. Kožní histiocytóza. Kožní morfy byly patologií klasifikovány jako „multicentrická retikulohistocytóza“, tedy termínem klasifikace Histiocyte Society. Morfy vykazovala zvýšenou akumulaci FDG a jejich lokalizace byla dle FDG-PET/CT limitována na kůži. Po čtyřech cyklech léčba kladribinem zůstala na kůži po indurovaných morfách jen pigmentace. Zde patologové nenašli vhodný termín ve WHO klasifikaci histiocytárních chorob, a tak použili termín z klasifikace Histiocyte Society.

FDG – fluorodeoxyglukóza, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT, WHO – Světová zdravotnická organizace

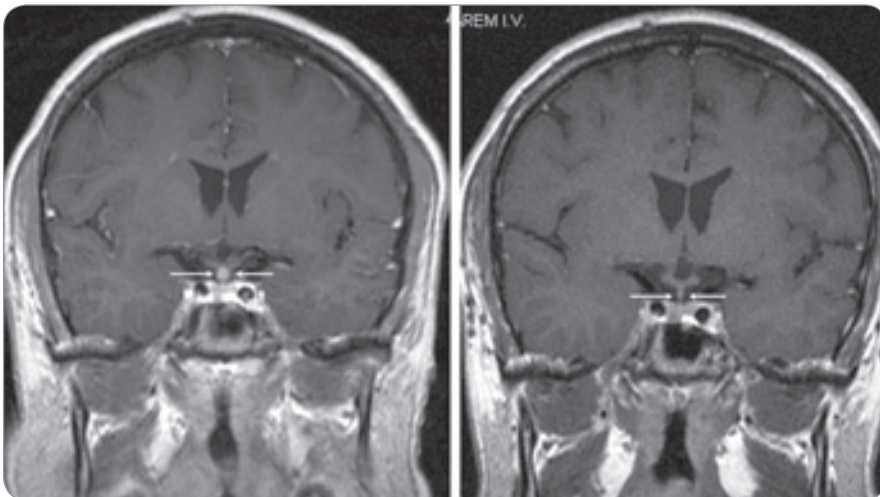


Obr. 5. Pokročilá forma plicní LCH. Klasický rentgenový snímek pacientky s LCH neznázornil nic patologického, zatímco HRCT vyšetření plic a 3D rekonstrukce HRCT plic u této ženy prokázaly těžké postižení plicního parenchymu mnohočetnými cystami.

HRCT – high-resolution computed tomography, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk



Obr. 6. Pokročilá forma plicní HRCT plic. Nodularity přecházejí v kavitované nodularity, později v cesty, které mají tendenci ke splyvání. Velké plicní cesty pak mohou být příčinou spontánního pneumotoraxu. U tohoto pacienta byla diagnóza stanovena až po třetím spontánním pneumotoraxu, kdy byla provedena torakoskopie a odběr vzorku na histologii.
HRCT – high-resolution computed tomography



Obr. 7. Infiltrace stopky hypofýzy LCH před a po léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem.
LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

ganglií způsobující ataxii a další poruchy. Zde se předpokládá imunitní mechanismus tohoto procesu a zatím není definována léčba, která by měla potenciál tyto změny zastavit či zvrátit [1–3].

Lymfadenopatie

Histiocytóza obvykle nezpůsobuje výraznou lymfadenopatii. Pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení [8,21]. U našich pacientů jsme se setkali jak s případem lokalizované lymfadenopatie, kterou vyléčil operační výkon, tak s případem generalizo-

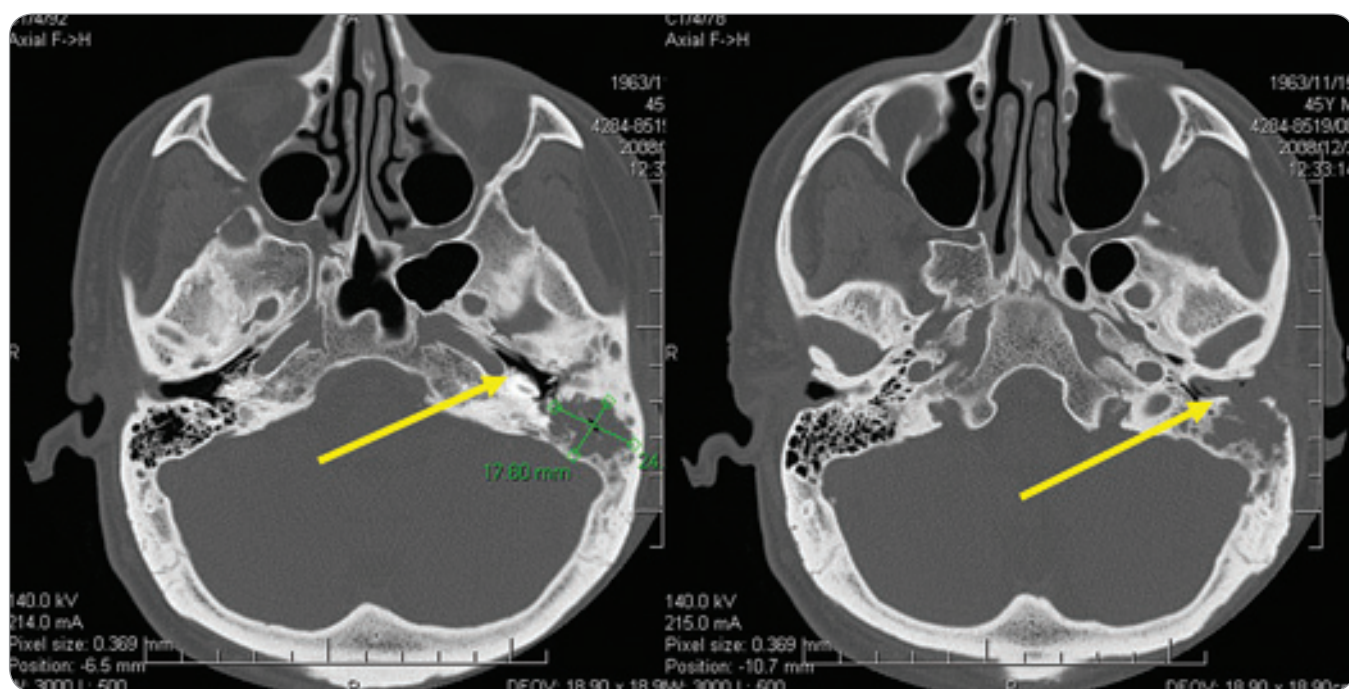
vané lymfadenopatie, která měla stejný obraz při ^{18}F FDG-PET/CT zobrazení jako generalizovaný non-hodgkinský lymfom (obr. 8).

Uši a zevní sluchovod

Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagací choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně může vést k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu. Proto by



Obr. 8. LCH může postihnout lymfatické uzliny, podobně jako známe z lymfomů. PET-CT znázorňuje postižení lymfatických uzlin od krku až po inguiny. LCH z tohoto pacienta měla neobvykle vysoký proliferační index a vysoký počet mitóz. Onemocnění se chovalo velmi agresivně, takže po remisi navozené lenalidomidem byla provedena alogenní transplantace krvetvorné tkáně a pacient je nyní 8 let v kompletní remisi.
LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT



Obr. 9. Pokročilé postižení spánkové kosti expanzí LCH, které před lety začalo pod obrazem zánětu zevního zvukovodu. Šipky ukazují místa destrukce skeletu.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

u každé dlouhodobé afekce připomínající zánět zevního zvukovodu mělo být histologicky ověřeno, zda se nejedná o první projev LCH. Nemoc totiž dále progreduje do vnitřního ucha a bohužel je často diagnostikována až při operaci pro proces, který destruuje celé vnitřní ucho [22]. V domácí literatuře tyto projevy popsali Smilek et al. [23] (obr. 9).

Oči

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětská lékařka se s ní setkávají u 20–30 % nemocných LCH. Projevu se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Může být poškozen i optický nerv, což si někdy kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii [24]. Sami jsme se setkali pouze s případy postižení zevní stěny orbity, které vyřešil operační výkon.

Játra a slezina

Játra i slezina mohou být touto chorobou také postiženy, což se projeví jejich zvětšením. Infiltrace jater může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles

koncentrace albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenka bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). U chronických forem může vzniknout periportální fibrotizace s příznaky shodnými se sklerotizující cholangitidou a obstrukční biliární žloutenkou, kterou je nutno na základě biopsie odlišit od primární sklerotizující cholangitidy a adekvátně léčit [2,3].

Dutina ústní

Počínající infiltrace se v dutině ústní projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít i k postižení kostí a uvolňování zubů či hypertrofii dásní. Progrese infiltrátů dásní vytváří ulcerace v ústech [25,26]. Proces je velmi často považován za paradentózu, od níž není bez histologie rozeznatelný a ke správnému stanovení diagnózy dojde až při značném poškození čelisti, jak popsali v domácí literatuře Fassmann et al. [27]. Diagnostické je histologické vyšetření. Změny v dutině ústní způsobené LCH ilustruje obr. 10.

Trávicí trakt

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové ne-

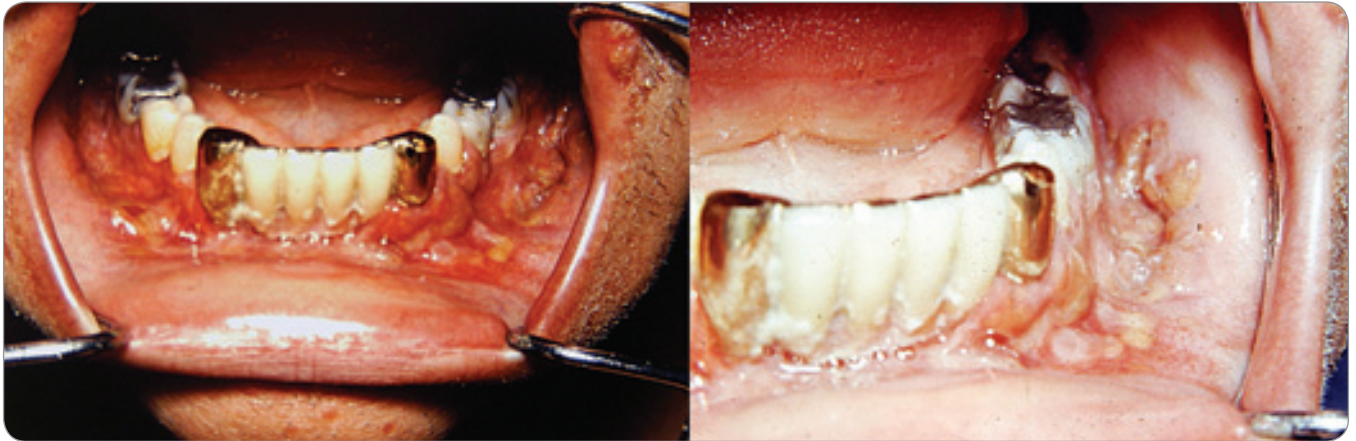
prospívání a hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejším postižení trávicího traktu. Naproti tomu často bývá postižen anální kanál a perianální oblast, infiltrace této oblasti někdy tvoří součást kožního postižení. Infiltrace kůže perianálně je makroskopicky nerozeznatelná od ekzému, pouze histologické vyšetření kůže může identifikovat LCH. Někdy má nemoc v této oblasti podobu verukovitých výrůstků podobných kondylomům [28].

Léčba

Až v roce 2022 bylo konečně zveřejněno doporučení vytvořené mezinárodní skupinou expertů. Léčba se liší dle míry postižení organismu. Toto doporučení analyzuje veškeré dosavadní zkušenosti a v letech 2023–2025 představuje nejpropracovanější instrukce pro léčbu, kterými bychom se měli řídit [29].

Radioterapie

Nejčastěji se její použití popisuje u unifokálního či multifokálního kostního postižení. Počty léčebných odpovědí se pohybují kolem 79–100 %. Není zcela jednota v doporučené dávce a je poměrně značný rozptyl publikovaných



Obr. 10. Postižení dásní LCH může způsobit proces podobný paradentóze a vést k uvolňování zubů. V některých případech však postihuje i kost a vede k destrukci čelisti. Snímek věnoval prof. Fassmann, který u pacienta diagnostikoval LCH postihující dásně a mandibulu.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

dávek (1,4–45 Gy). Obecně je za optimální dávku považováno 10–20 Gy pro dospělé při klasickém frakcionování, pro děti pak jen 10 Gy [29].

Léčba izolovaného postižení kůže

Kožní excize lze limitovat na solitární nevelká ložiska, ale neměla by se provádět v žádném případě mutilující operace. V případě multisystémového postižení reagují kožní morfy obvykle na systémovou léčbu.

V případě single system postižení omezeného na kůži lze použít fototerapii, psoralen a ultrafialové záření (PUVA) nebo ozáření úzkým pásmem ultrafialového světla (UVB).

Při postižení kůže lze s úspěchem použít i ozáření nízkou energetickými elektrony (electron beam irradiation) [29].

Léčba multisystémového postižení

Lékem volby pro multisystémové postižení se stal kladribin. A i když se píše, že kladribin se aplikuje pacientům > 18 let, tak v mnoha z citovaných publikací byl použit pro léčbu dětských pacientů s LCH. Obvykle se podává v monoterapii v dávce 5 mg/m² subkutánně 5 dní po sobě v počtu 4–6 cyklů [30]. Střední dávky cytosin-arabinosidu jsou další účinnou léčbou, ale jejich použití se popisuje častěji u dětských než u dospělých pacientů. Pro velmi agresivní formy LCH lze použít polychemoterapeutické režimy s etoposidem, jinak používané pro lymfomy. Na našem

pracovišti jsme v této indikaci používali režim CHOEP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid a prednison).

V roce 2010 byla prokázána mutace *BRAF*^{V600E} u pacientů s LCH a bylo prokázáno, že proliferace těchto buněk je závislá na MAPK aktivační cestě. U 25–65 % případů LCH je nalézána patogenní varianta *BRAF*^{V600E}. Protein BRAF hraje důležitou roli v MAPK signální dráze. Proto americká agentura Food and Drug Administration (FDA) schválila dva inhibitory *BRAF*^{V600E} kinázy, vemurafenib a dabrafenib, pro léčbu ECD, jejíž buňky obsahují uvedenou mutaci. Tyto léky se používají i pro léčbu LCH, pokud mají tuto mutaci [29]. U nás použití této léčby popsal Gabanec et al. z Hradce Králové [31].

Sledování po léčbě

LCH může přejít do chronického stadia, ale může také recidivovat i po dosažení remise nemoci. Proto je třeba pacienty po ukončené léčbě sledovat. A protože LCH je také spojena s vyšším rizikem dalších malignit ve srovnání s průměrnou populací, je cílem kontrol jak včasné podchycení recidivy této nemoci, tak i včasná diagnostika jiných maligních onemocnění [29].

Histocytóza z indeterminovaných dendritických buněk

Morfologická podstata

Histocytóza z indeterminovaných buněk (indeterminate dendritic cell tumor nebo

též indeterminate histiocytosis) je odvozena od indeterminovaných dendritických buněk, které jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk. Morfologicky se tedy velmi podobá LCH. Transformované dendritické buňky vykazují pozitivitu S100 a CD1a, na rozdíl od LCH nemají Birbeckovy granule a neexprimují langerin (CD207). V některých případech histiocytózy z indeterminovaných buněk byla prokázána *BRAF*^{V600E} mutace [2].

Zkušenosti našeho pracoviště

Na našem pracovišti jsme léčili jednoho pacienta kombinovanou léčbou kladribinem a elektronovým ozářením. Pacient se dostal do remise. Délku remise není možné vyhodnotit, pacient asi rok od zahájení léčby zemřel na koronární příhodu [32].

Klinické projevy a léčba

Choroba je podstatně vzácnější než LCH. V 80 % je limitována pouze na kožní povrch, na němž vytváří infiltráty, které lze charakterizovat jako makuly, papuly, noduly a plaky. Výjimečně nemoc postihuje lymfatické uzliny a slezinu. U pacientů s histiocytózou z indeterminovaných dendritických buněk bývají často přítomny dalšími krevní nemoci, nejčastěji typu myeloproliferací. Pro léčbu lze použít kladribin, ale také ozáření elektrony s nízkou energií (electron beam irradiation) nebo UV světlem. Lokálně i systémově bývají podávány ste-



Obr. 11. Pacient s kožní formou histiocytózy, která byla zhodnocena jako histiocytóza z indeterminovaných buněk. Po léčbě kladribinem a po „electron beam irradiation“ došlo k remisi nemoci.

roidy. V případě prokázané *BRAF* mutace lze použít cílenou léčbu podobně jako u LCH [33–39]. Kožní formu této nemoci ilustruje obr. 11.

Juvenilní xantogranulom

Morfologická podstata

Xantogranulom je označení pro žlutou či žlutooranžovou tkáň, která tvoří uzlíky (granulomy) a může výjimečně i ulcerovat.

Xantom je označení pro žlutou či oranžovožlutavou plochu, mírně vyvýšenou nad povrch, s ostrou hranicí oproti nepoškozené pokožce. Xantomy postihují nejčastěji oblasti očních víček, ale také flexorové části končetin a trupu. Mohou být průvodním znakem hyperlipoproteinemie, ale existují také normolipemické formy.

Histologický obraze xantogranulomů je charakteristický histiocyty, které obsahují fagocytované lipidy. Ty při klasickém barvení tvoří struktury nazývané pěníte buňky (foamy cells). Přítomny jsou také zánětlivé buňky (lymfocyty, plasmocyty) a obrovské mnohoaderné Toutonovy buňky, někdy i krystaly cholesterolu. Pro nekrobiotický xantogranulom jsou charakteristické mapovité oblasti nekrobiózy kolagenu. V okolí ložisek xantogranulomu vznikají zánětlivé, fibrotické a občas i nekrotické struktury. Diagnostická pro tuto chorobu je opět imunohistochemie [2].

Juvenilní xantogranulom je po LCH druhou nejčastější histiocytózou. Jak již

napovídá název, juvenilní xantogranulom je typická choroba dětského věku, která často spontánně vymizí. Kožní morfy mají barvu od červené po žlutou a většinou tvoří noduly či papuly, které se objevují na obličeji, krku, trupu.

Pro mimokožní ložiska se používá termín systémový juvenilní xantogranulom, pokud se manifestuje v dětském věku, nebo označení systémový xantogranulom při pozdější manifestaci. Ten může postihovat CNS a také játra a slezinu.

Xantogranulomová ložiska se výjimečně mohou objevit i v dospělém věku a jejich generalizovaná forma, tj. ECD, tvoří samostatnou jednotku WHO klasifikace [2].

Choroby, které jsou patologie označeny jako xantogranulom, mohou mít tedy velmi variabilní průběh, od spontánně regredujícího izolovaného ložiska po více ložisek, která progredují.

V rámci skupiny xantomatózních a xantogranulomatózních nemocí dospělých se v literatuře nejčastěji uvádějí následující klinické jednotky, z nichž poslední dvě jsou zřejmě reaktivní formy onemocnění indukované monoklonálním imunoglobulinem [2,3,39].

Klinické formy xantogranulomatózních chorob

Klinickými formami xantogranulomatózních chorob jsou:

- periokulární xantogranulom dospělých (adult onset periocular xantoma)

bez vazby na monoklonální imunoglobulin;

- periokulární xantogranulom u dospělých spojený s astmatem (adult onset asthma and periocular xantogranuloma);
- nekrobiotický xantogranulom (nekrobiotický xantogranulom), často (v 80 %) asociovaný s monoklonální gamapatií;
- normolipemická plošná xantomatóza (xanthoma planum), často asociovaná s monoklonální gamapatií;
- ECD – dnes představuje separátní jednotku V. verze WHO klasifikace krevních chorob.

Rozdíly v uvedených jednotkách jsou spíše ve formě klinické prezentace než v morfologii. Možná proto se tyto názvy neodrazily ve WHO klasifikaci krevních (tedy i histiocytárních) nemocí, která uvádí pouze jednotku diseminovaný juvenilní xantogranulom a pod tento termín shrnuje jako synonyma další jednotky, které mají podobný morfologický vzhled, obsahující pěníte histiocyty s tukovými inkluzemi [2,3,39].

Zkušenosti našeho pracoviště

Na našem pracovišti jsme se setkali s kombinací xantogranulomu s nemocí asociovanou s imunoglobulinem IgG4, jejíž projevy vymizely po léčbě rituximabem a cyklofosfamidem. Na kontrolním ¹⁸FDG-PET/CT zobrazení však zůstaly morfy v podkoží paží. Ty byly biopskovány a vyšel z nich xantogranulom.

Jako léčbu jsme v tomto případě zvolili operační odstranění xantogranulomu. V literatuře je více podobných případů souběhu xantogranulomu s onemocněním asociovaným s imunoglobulinem IgG4 [40,41]. Příčina asociace těchto dvou chorob čeká na objasnění.

Na našem pracovišti jsme se setkali s vícero případy nekrobiotického xantogranulomu asociovaného s monoklonálním imunoglobulinem, v případě dosažení kompletní remise mnohočetného myelomu vymizel i nekrobiotický xantogranulom [42,43].

Léčba a sledování po léčbě

Juvenilní xantogranulom u malých dětí obvykle spontánně regreduje. Pro systémové xantogranulomatózní onemocnění zatím nebyla publikována oficiální mezinárodní doporučení. V jednotlivých v literatuře popsaných případech byl přínosem kladribin nebo klofarabin, ale i jiné léky. Při hledání optimální léčby pro konkrétního pacienta bude nutné tedy vždy konzultovat nové léčebné možnosti v databázi PubMed. Efekt léčby je možné sledovat pomocí ^{18}F FDG-PET/CT zobrazení [44–48].

Erdheimova-Chesterova choroba (ECD)

Morfologická podstata

ECD je systémové xantogranulomatózní onemocnění, které tvoří v poslední WHO klasifikaci krevních chorob již samostatnou jednotku. V přechodí ještě bylo řazeno do skupiny juvenilního xantogranulomu. ECD je považována za blízkou formu juvenilního xantogranulomu, histologicky mohou být obě jednotky neodlišitelné. Histologickým podkladem jsou opět xantogranulomová ložiska infiltrující skelet a/nebo další orgány.

Patologické infiltráty tvoří pěníte histiocyty (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – foamy cells), dále histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a s lemem pěníte cytoplazmy na periferii. Histiocyty vykazují

pozitivitu CD68, CD163 a faktoru XIIIa a jsou negativní při barvení na S100, CD1a a na langerin [2,49].

Zkušenosti našeho pracoviště

V průběhu posledních 35 let jsme léčili tři pacienty s touto nemocí, kteří neměli prokázanou mutaci *BRAF*^{V600E}. Pro iniciační léčbu jsme zvolili kladribin. Ve dvou případech jsme dosáhli dlouhodobé kompletní remise této nemoci, ale v jednom z těchto případů jsme nyní prokázali myelodysplastický syndrom. V jednom případě choroba na zvolenou léčbu nereagovala, pořád přetrvávaly známky zánětu indukované touto nemocí a progredovaly perirenální fibrotické změny. Tento pacient je na dlouhodobé udržovací léčbě preparátem anakinra [50–52]. V současnosti jsme přijali do léčby nového pacienta s xantogranulomatózním onemocněním *BRAF*^{V600E} negativním, u něhož byla předchozí léčba interferonem alfa na jiném pracovišti neúspěšná. Léčbu 2. linie jsme zahájili kladribinem. Ten však neovlivnil intenzivní zánětlivou reakci, s níž mimo jiné souvisí exsudativní perikarditida vyžadující drenáž. Vysoké dávky dexametazonu (20 mg denně) utlumily tvorbu výpotku v perikardu. Takovou dávku dexametazonu je možno podávat jen krátkodobě, proto jsme přešli na tlumení zánětlivé reakce anakinrou – denně si pacient aplikuje jednu ampulku podkožně.

Klinické projevy

Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí a šetřící epifýzu. Radiologický nález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti, vč. kostí obličejových. Často je chronicky zvýšena hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) při normálním prokalcitoninu.

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace:

- postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituitarizmem;
- retroperitonální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou;
- ložiska na očních víčkách vzhledu xantalezmat a xantomů, exoftalmus;
- postižení plic, plicní fibróza;

- zesílení cévní stěny velkých cév (periaortitida);
- infiltrace CNS způsobující ataxii či parézy;
- infiltrace viscerálních orgánů, kostí;
- infiltráty na kůži, v orbitě a v paranasálních dutinách.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické záneřlivé projevy zvané v tomto případě B-symptomy, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie, noční pocení, patologickou únavu. Laboratorně tomu odpovídají vysoké hodnoty CRP, obvykle s normální hodnotou prokalcitoninu [49]. Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezřídka byl popsán fatální konec [53–61]. Četnost projevů ilustruje graf 1.

Typické projevy ECD ilustruje obr. 12.

Stanovení diagnózy

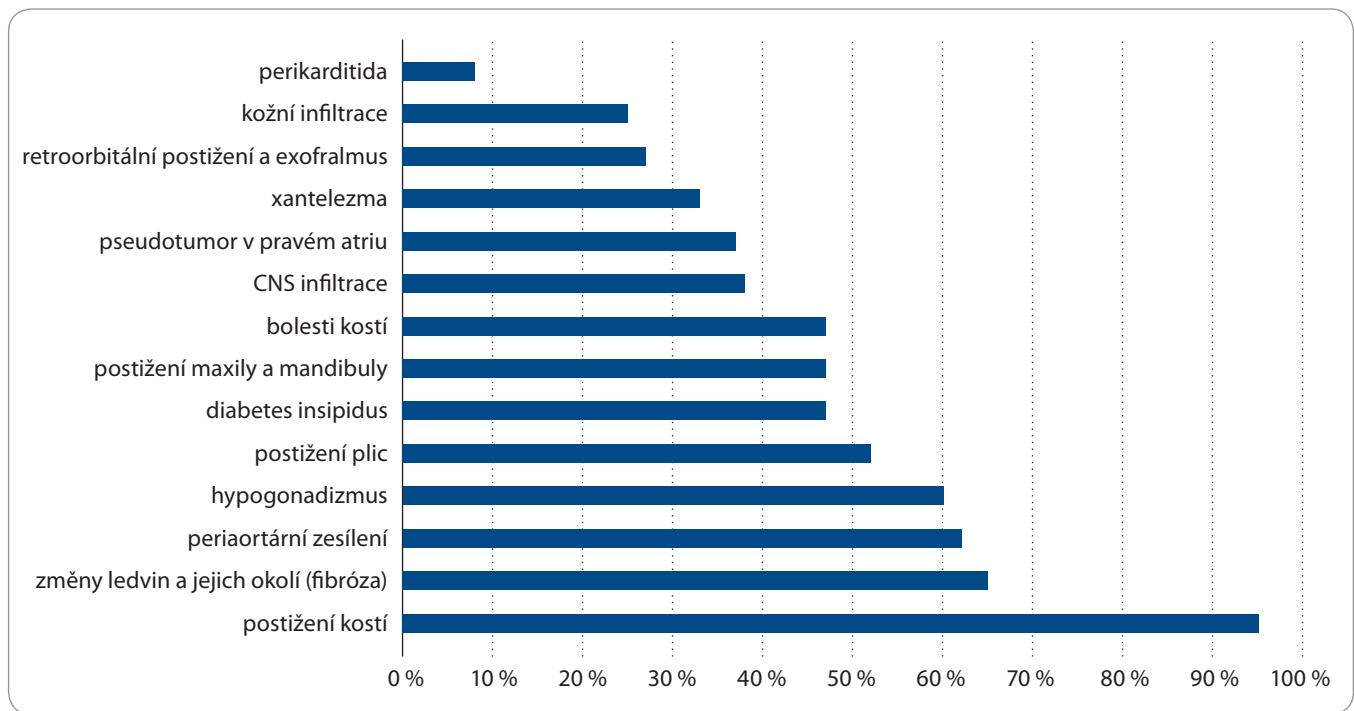
Z klinických projevů a zobrazovacích nálezů lze na tuto chorobu vznést podezření. Osteosklerotizující ložiska lze velmi citlivě znázornit Na^{18}F -PET/CT zobrazením, ale ložiska jsme viděli i na ^{18}F FDG-PET/CT zobrazení, protože xantogranulomová ložiska zvýšeně akumuluji fluorodeoxyglukózu. Stanovení diagnózy však vyžaduje odběr vzorku pro morfologické vyšetření.

Diagnózu lze provést odběrem z ložiska osteosklerotické tkáně, to obvykle provádí ortoped. Pokud zobrazovací vyšetření prokáže infiltráty v jiných částech těla, velmi často v oblasti retroperitonea, tak o způsobu diagnostického výkonu rozhoduje urolog, který musí volit mezi diagnostickou punkcí pod CT nebo odebráním histologického vzorku z retroperitonea metodou laparoskopie. Retroperitonální fibróza může mít více příčin (primární retroperitoneální fibróza, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, ECD, Castlemanova choroba, inflamatorní myofibroblastový tumor, takže bez odběru vzorku pro histomorfologické vyšetření není možné přesné stanovení diagnózy.

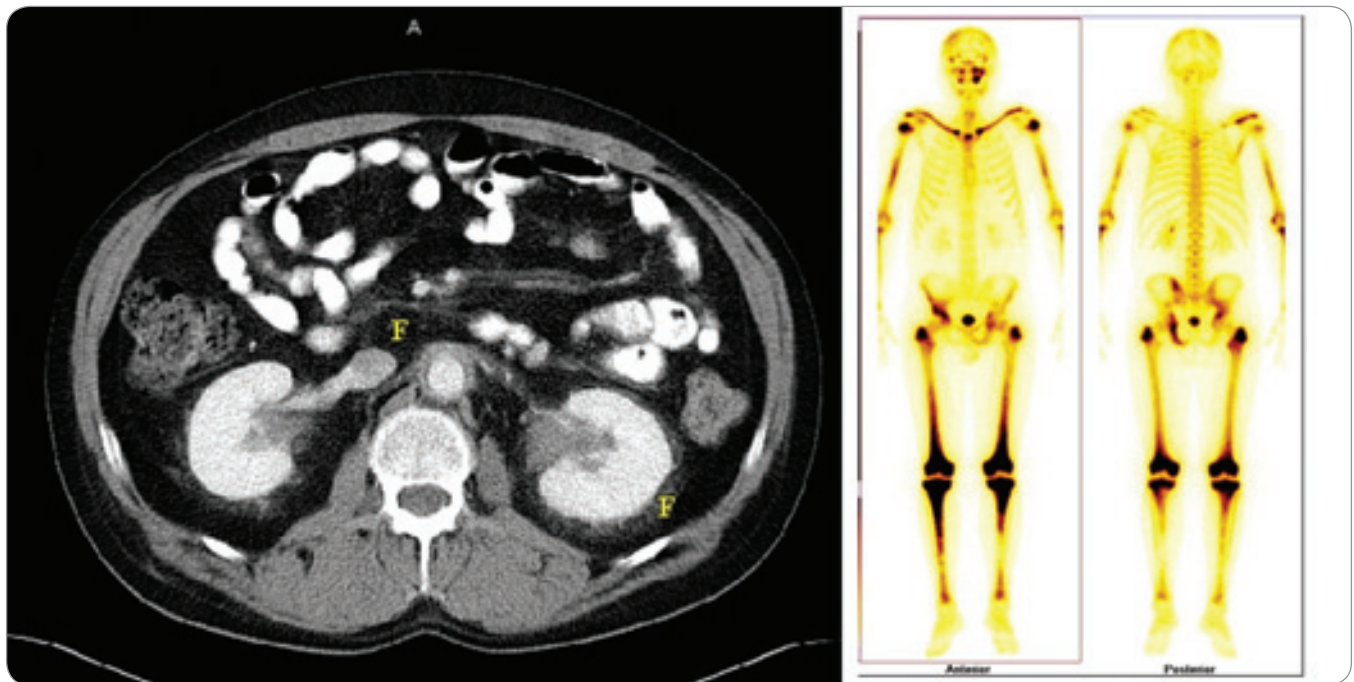
Současná kritéria ECD uvádí tab. 2.

Léčba ECD

Pohled na léčbu se neustále vyvíjí, v tomto textu se přidržíme posledního mezinárodního doporučení:



Graf 1. Grafické znázornění frekvence jednotlivých projevů dle [49].
CNS – centrální nervová soustava



Obr. 12. Erdheimova-Chesterova choroba se typicky projevuje hyperostózou, nejčastěji postihující femury a tibiae v blízkosti kolenních kloubů, ale i jinde (viz zobrazení pomocí scintigrafie skeletu, citlivější je zobrazení pomocí NaF-PET/CT). Dalším typickým projevem je fibróza v okolí ledvin (vlasaté ledviny) a zesílení stěny aorty, případně dalších velkých cév, jak ilustruje CT zobrazení dutiny břišní, v němž písmeno F je vloženo do oblastí s fibrotickými změnami.
PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT

- Pro pacienta s multisystémovým onemocněním s prokázanou *BRAF^{V600}* mutací a život ohrožujícím průběhem, zejména s postižením kardiovaskulárním či neurologickým, se dnes pro léčbu 1. linie doporučují BRAF-inhibitory, vemurafenib nebo dabrafenib. Výběr BRAF-inhibitoru by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů

Tab. 2. Kritéria Erdheimovy Chesterovy choroby. Pro stanovení diagnózy je třeba naplnit klinické a histologické charakteristiky [49].**Klinické nálezy**

- a) symetrická diafyzální a metafyzální osteoskleróza kostí dolních končetin a/nebo
- b) další typické projevy – perirenální infiltrace a fibróza (hairy kidney), zesílení stěny abdominální aorty (coated aorta), pseudotumor v pravé síni, xantelasma, exoftalmus, osteoskleróza kostí obličeje

Histopatologické nálezy

typické jsou pěníte buňky neboli histiocyty obsahující inkluze lipidů, fibrotické změny a také Toutonovy obrovské buňky imunohistochemický průkaz CD68 nebo CD163 a negativita CD1a

Molekulární nálezy

průkaz následujících změn v histiocytárních buňkách:

- a) mutace *BRAF*^{V600E}
- b) aktivující mutace genu *BRAF* jiné než *BRAF*^{V600E} anebo mutace *MAPK* jako je *KRAS*, *NRAS*, *MAP2K1*, *ARAF*, *MAP3K1*
- c) genová fúze vedoucí k aktivaci signální dráhy *MAPK*
- d) aktivující mutace *CSF1R*

a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.

- U pacientů, jejichž stav umožňuje podání systémové chemoterapie, nebo u pacientů netolerujících cílenou léčbu se doporučuje léčba kladribinem. Výhodou této léčby je její časově omezený interval a naděje na dlouhodobější remisi.
- Pro pacienty s menším rozsahem choroby, která postihuje kosti a retroperitoneum, se doporučují biologické léky blokuující interleukin-1, poněkud více anakinra [53–60].

Problémem výše uvedené biologické léčby inhibitory *BRAF* a *MEK* je ne zcela dobrá tolerance dlouhodobé biologické léčby. Goyal et al. popsali v souboru 64 pacientů sice 85 % léčebných odpovědí, ale u 61 % z nich bylo nutné léčbu přerušit pro nežádoucí účinky [61]. Takže pokud je účinná klasická léčba kladribinem, je to pro pacienty výhodou.

Sledování po léčbě

¹⁸F-DG-PET/CT je metodou volby, doporučuje se ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Dle nejvíce postiženého orgánu (srdce, mozek, orbity) se pak doporučuje cílené vyšetřování (CT nebo magnetická rezonance). Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximálním potlačení aktivity nemoci nevyjmizí fibrotické změny postižených orgánů.

CRP je zvýšen u 80 % případů a jeho pokles signalizuje léčebnou odpověď.

Endokrinopatie jsou ale obvykle neměnné. Naopak, pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit. V průběhu sledování se mohou projevit také myeloidní neoplazie, a proto je třeba kontinuálně sledovat krevní obraz [49].

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (RDD)**Morfologická podstata**

RDD (Rosai-Dorfman disease, někdy též zvaná Rosai-Dorfman-Destombes disease), synonymum sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, typicky postihuje krční uzliny a často tvoří masivní lymfadenopatii. Choroba byla v době publikace IV. WHO klasifikace krevních chorob považována za reaktivní, proto do ní nebyla zahrnuta. Metody molekulární biologie prokázaly, že jde o klonální proliferaci. To vedlo k jejímu zařazení do V. verze WHO klasifikace krevních chorob.

Morfologickou podstatou ložisek RDD je infiltrace uzliny a jejich sinusů velkými bílými makrofágy. Sinusoidy obsahují množství velkých histiocytárních buněk s hladkými obrysy hypochromatických jader. Výjimečná je dvojjadernost, atypie a vzácné mitotické figury. Většina buněk však obvykle zachovává hladké jaderné obrysy a bohatou bledou cytoplazmu.

Diagnostickým, ale nikoliv specifickým znakem je přítomnost neporušených hematolymfoidních buněk uvnitř vakuol nebo volně plovoucích v cytoplazmě histiocytů. Tento jev – průnik jiné krvinky do histiocytu, aniž by došlo k její destrukci – se nazývá emperipolesis. Je typickým znakem této nemoci. Emperipolesis je tedy jiný jev než fagocytóza. Při fagocytóze dochází k destrukci pohlčené buňky.

Velké histiocytární buňky exprimují znak S100 a histiocytární markery (CD68, CD163) a dle definice jsou negativní na průkaz znaků LCH, CD1a a langerinu (CD207). Plazmatické buňky kortexu pak nesou znaky CD38, CD138 a MUM1 a mohou zde být velmi četné IgG4-pozitivní plazmatické buňky. Uvádí se, že v případě RDD obsahují ložiska často vyšší počet IgG4+ plazmocytů, a proto je odlišení od IgG4-related disease (s imunoglobulinem IgG4 asociovaným onemocněním) velmi obtížné, ne-li nemožné [2,3,62].

Zkušenosti našeho pracoviště

Na našem pracovišti jsme léčili dva případy. V prvním případě léčba kladribinem dosáhla dlouhodobé parciální remise [63,64] (obr. 13). V druhém případě, který byl diagnostikován v říjnu 2025, nás překvapila choroba prudkostí nástupu. Pacient si zvětšování uzliny všiml v září 2025, uzliny na krku se

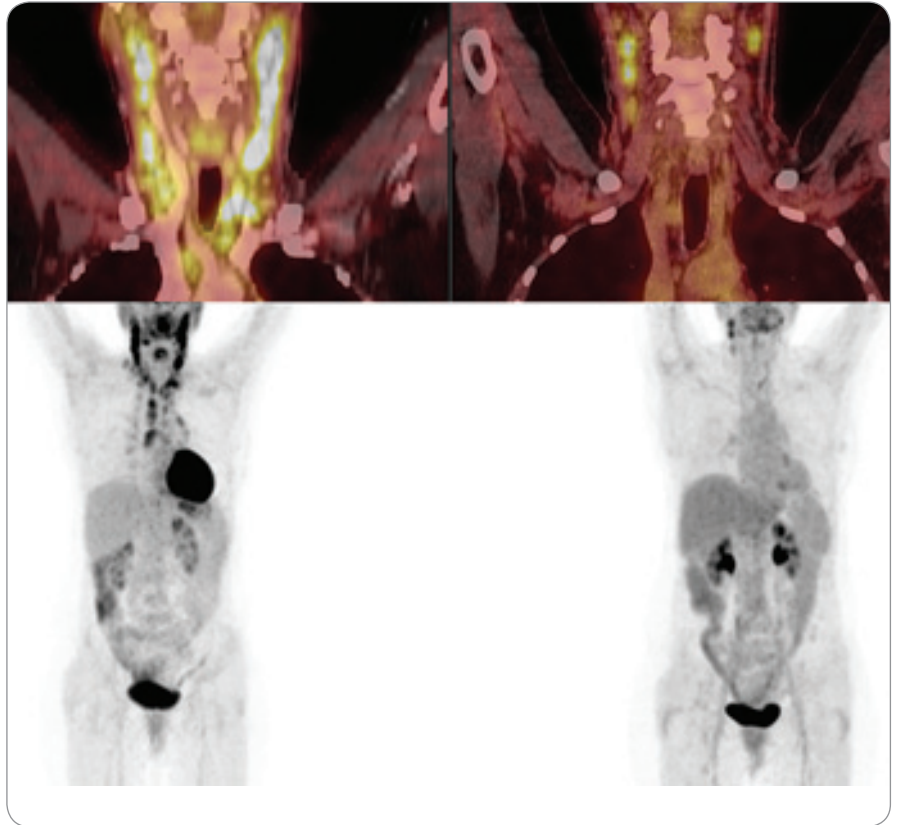
mu rychle zvětšovaly, začaly komprimovat dýchací cesty, což si vyžádalo dočasnou tracheostomii a plicní ventilaci (obr. 14). Překvapivé ale bylo také to, že po léčbě prednisonem 1 mg/kg hmotnosti v průběhu týdne uzliny vymizely a ultrazvukové vyšetření krku, provedené 10 dní po zahájení léčby, již neprokázalo žádnou lymfadenopatii, ačkoliv, jak ukazuje obr. 14, postižení bylo masivní.

Klinické projevy

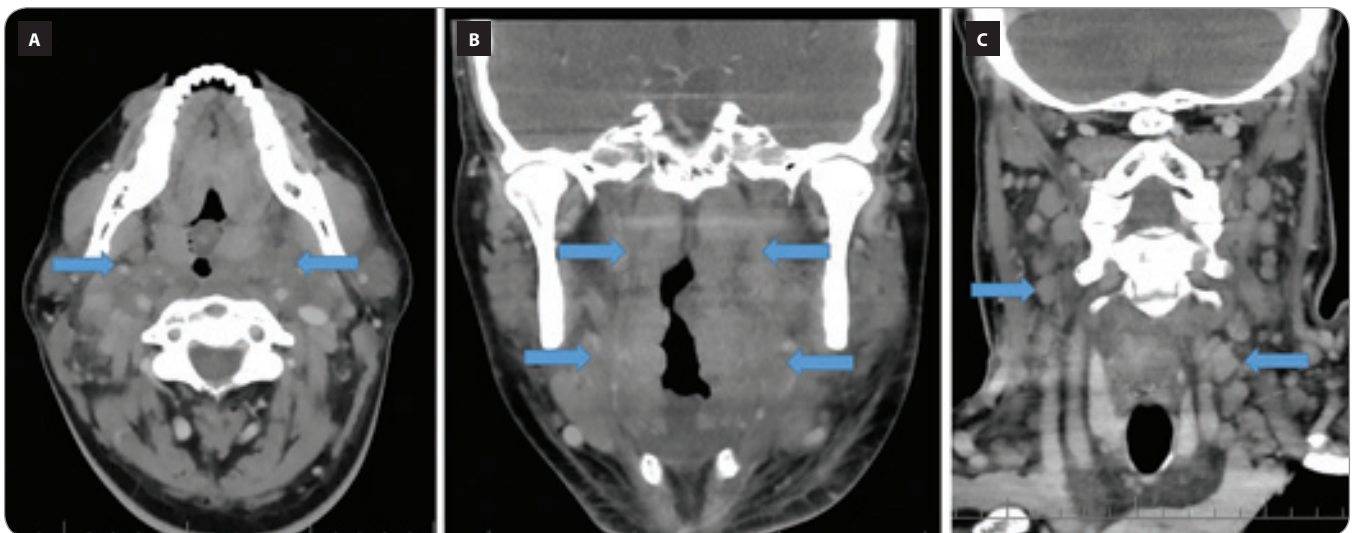
Lymfadenopatie

Ze synonyma RDD sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií vyplývá, že nemoc nejčastěji způsobuje nebolestivou cervikální lymfadenopatii. Ta může být asociována se systémovou zánětlivou reakcí a typickými B-symptomy. Postižení inguinálních a abdominálních uzlin je méně časté [62]. Lymfadenopatickou formu v domácí literatuře popsali Králík et al. [65].

Z laboratorních znaků provází systémové onemocnění zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, polyklonální hypergamaglobulinemie, zvýšený feritin a někdy i autoimunitní hemolytická anemie [62].



Obr. 13. Rosaiova-Dorfmanova choroba, zobrazení uzlin metodou FDG-PET/CT před léčbou a po léčbě kladribinem. Je vidět výrazné zmenšení akumulace FDG ale i zmenšení uzlin, ne však jejich totální vymizení. FDG – fluorodeoxyglukóza



Obr. 14. Rosai-Dorfmanova choroba, která postihla dominantně uzliny krku jejich zvětšení a otok vedl k těžké dušnosti, která vyžadovala tracheostomii a plicní ventilaci.

A. CT krku axiálně po aplikaci kontrastní látky intravenózně – lymfadenopatie krčních lymfatických uzlin a výrazný otok tkání mezofaryngu a parafaryngeálně, splývající zbytnění tkání.

B. CT krku po aplikaci kontrastní látky intravenózně, koronární rekonstrukce – lymfadenopatie krčních lymfatických uzlin a výrazný otok tkání epi- a mezofaryngu a parafaryngeálně, s omezením dýchacích cest.

C. CT krku axiálně po aplikaci kontrastní látky intravenózně – lymfadenopatie krčních lymfatických uzlin (mnohočetné zvětšené lymfatické uzliny na krku a v nadklíčcích, šipky ukazují izolované zvětšené uzliny do velikosti cca 20 mm v rozsahu celého krku).

Tab. 3. Formy RDD dle klasifikace Histiocyte Society [3].

Familiární RDD	celkem tři familiární formy
Nodální (klasická) RDD	bez IgG4-related disease s IgG4-related disease
Extranodální RDD	kostní forma RDD CNS forma RDD bez IgG4-related disease CNS forma s IgG4-related disease postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s/bez IgG4-related disease
RDD asociovaná s neoplazíí	asociace s leukemií, lymfomy, či LCH nebo ECD
RDD asociovaná s poruchou imunity	RDD asociovaná se systémovým lupusem RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní artritidou RDD asociovaná s autoimunitní anemií RDD asociovaná s infekcí HIV

ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, HIV – virus lidské imunodeficiency, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk, RDD – Rosai-Dorfmanova nemoc

Extranodální RDD

Extranodální lokalizace RDD je nalézána asi u 40 % případů a většinou je přítomna i s lymfadenopatií. Výjimečné jsou extranodální lokalizace RDD bez lymfadenopatie. K častým mimouzlinovým lokalizacím patří kůže (10 %), paranasální dutiny (11 %), kosti (5–10 %), orbity a retrobulbární prostor (11 %) a CNS s predominantním postižením tvrdé pleny mozkové (5 %) [62].

Kožní RDD

Kožní forma RDD postihuje obvykle osoby starší 40 let. Kožní forma bývá izolovaná bez extrakutánního postižení a nemívá tendence k rozšiřování, takže u této formy nemoci je chirurgická excize kurativní [62].

Pachymeningitida a jiné postižení CNS

Postižení tvrdé pleny mozkové chorobou RDD vytváří obraz pachymeningitidy nebo meningeomu, jak v domácí literatuře popsali Medek et al. [66]. Při lokalizaci RDD v mozkových obalech nebývá současná lymfadenopatie [62,67].

Zahraniční analýza histiocytárních projevů v CNS uvádí, že mnohočetná tumorózní ložiska s predominantním postižením mening jsou obrazem RDD anebo ECD, vaskulární postižení je typické pouze pro ECD. LCH postihuje ve většině případů hypothalamo-pituitární osu [68].

V literatuře lze nalézt četné popisy případů, u nichž příčinou závažných neurologických problémů byla postižení mozkových obalů RDD [69–71].

Pachymeningitida představuje vždy obtížný diferenciální diagnostický problém, protože ji může způsobit jak RDD, tak se velmi často popisuje jako projev choroby asociované s imunoglobulinem IgG4 [72,73].

A někdy od sebe tyto dvě příčiny pachymeningitidy nejdou odlišit. Proto také klasifikace Histiocyte Society [3] zdůrazňuje vazbu RDD s onemocněním asociovaným s imunoglobulinem IgG4 a uvádí několik forem RDD (tab. 3).

Vaskulitida

Postižení kardiovaskulárního systému RDD je vzácné, ale vyskytuje se. Odborné literatura eviduje více než 30 popisů případů s kardiovaskulární manifestací. V některých popsáných případech byla také postižena aorta. U některých pacientů nebyla přítomna ani lymfadenopatie a diagnóza RDD byla stanovena až po cévní operaci histologicky, která prokáže histiocytární proliferaci s jevem zvaným emperipolesis, zánětlivou infiltrací a imunohistochemickým průkazem CD.

U těchto forem se velmi osvědčilo sledování pomocí FDG-PET/CT zobrazení [74–77].

Překryv RDD s nemocí asociovanou s imunoglobulinem IgG4

V odborné literatuře je hodně publikací jak o morfoloickém překryvu, tak o překryvu klinických projevů RDD s IgG4-related disease. V popsáných případech nemoc vykazovala znaky obou těchto chorob. A proto i klasifikace Histiocyte Society zahrnuje tyto případy [78–82] (tab. 1).

Léčba RDD

V nezávažných případech je vhodnou alternativou sledování, protože 20–50 % pacientů s nodálními či kožními manifestacemi má spontánní remisi. V případě izolované kožní formy nemoci je nejúčinnější léčbou operační odstranění ložiska. Chirurgická intervence může přinést profit při závažné multifokální formě nemoci. Léčebné doporučení pro tuto nemoc je z roku 2018 a zatím nebylo upgradováno [62].

Glukokortikoidy obvykle zmenší jak velikost ložiska, tak i symptomy. V případech orbitálního poškození měl v některých případech léčebný účinek prednison v dávce 40–70 mg denně. Při srovnání se sarkoidózou se zde používá vyšší dávky prednisonu (> 0,5 mg/kg/den) nebo dexametazonu (8–20 mg/den). Léčba pomocí klasické chemoterapie má smíšené výsledky, testovány byly velmi pestré režimy se střídavými úspěchy a neúspěchy [62].

Nukleosidová analoga, kladribin a klofarabin mají vyšší potenciál léčebné odpovědi. Kladribin se podává v dávce 5 mg/m²/den 5 dní po sobě v 28denních intervalech, 4–6 cyklů. Tato léčba přináší remisi i u pacientů, jejichž nemoc je refrakterní na glukokortikoidy [83–86].

Klofarabin se podává v dávce 25 mg/m²/den také 5 dní po sobě v podobném počtu cyklů. Oba dva léky se doporučují v závažnějších případech, kdy potenciální přínos převáží nežádoucí účinky těchto léků [62]. Výjimečně byl testován sirolimus s pozitivním výsledkem [84,85]. Lenalidomid má taktéž prokázán léčebný přínos [62,86]. Na rozdíl od ECD a LCH u této nemoci mutace *BRAF*^{V600E} nejsou pozorovány, a tak není relevantní použití inhibitorů BRAF. MEK inhibitory se v této indikaci teprve testují. V refrakterním případě se doporučuje vyšetření mutace signální cesty MAPK a v případě prokázání této mutace cílená léčba [87,88].

Literatura popisuje ve více případech také léčebný účinek rituximabu, v popsaných případech, kdy pomohl rituximab, však byla obvykle ještě přítomna zánětlivá reakce, automunita či znaky IgG-related disease [89–91].

Radioterapie je u této nemoci středně účinná, obvykle se používají dávky 30–50 Gy [92].

ALK-pozitivní histiocytózy

ALK-pozitivní histiocytózy jsou vzácným podtypem histiocytárních neoplazií, poprvé popsány v roce 2008 u tří dětí s multisystémovým onemocněním postihujícím játra a hematopoetický systém.

Tato jednotka byla následně předmětem sérií dalších popisů případů, což ukázalo, že spektrum ALK-pozitivních histiocytóz je relativně pestré.

Největší skupina pacientů s ALK-pozitivní histiocytózou byla popsána nedávno. Histologie odpovídala ve třetině případů klasickému obrazu xantogranulomu, zatímco u ostatních pacientů měla ložiska charakter denzních monomorfních infiltrátů bez přítomnosti histiocytů obsahujících lipidy. Ložiska ALK-pozitivní histiocytózy měla někdy vřetenovitou či epiteloidní morfologii.

Histiocyty u ALK-pozitivních histiocytóz mohou nabývat různých tvarů, vč. velkých oválných buněk, pěnitých buněk, vřetenovitých buněk, a někdy jsou mnohoaderné, vč. Toutonových gigantických buněk. Neoplastické histiocyty vykazují pozitivitu makrofágových markerů a často vykazují znaky aktivace MAPK signální cesty. I v případech ALK-pozitivních histiocytóz může být pozorována emperipolesis.

Morfologická diagnostika ne vždy dochází k jednoznačnému závěru, a zásadní je tedy molekulárně biologický průkaz ALK translokace. Fúzní gen *KIF5B-ALK* byl detekován u 27 pacientů, zatímco *CLTC-ALK*, *TPM3-ALK*, *TFG-ALK*, *EML4-ALK* a *DCTN1-ALK* fúzní geny byly identifikovány jen v jednotlivých případech. Průkaz uvedených mutací pak opravňuje k podání cílené léčby [93,94].

Histiocytární sarkom

Morfologická podstata

Morfologická diagnostika histiocytárního sarkomu je vzhledem k široké diferenciální diagnostice velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům, tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině aplikace širokého panelu protilátek pro imunohistochemické vyšetření fenotypu neoplazie dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmaticky pozitivní, ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v čemž může pomoci klinická anamnéza.

Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B- i T-buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou pathology diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina se manifestuje kožními ložisky (solitární či mnohočetná) a poslední třetina vzniká extranodálně, často v oblasti zažívacího traktu.

Někteří nemocní mají systémové postižení (s mnohočetnými ložisky), jehož popis se může shodovat s dřívějšími popisy maligní histiocytózy. WHO klasifikace by nyní pro tento stav použila termínu generalizovaná či diseminovaná forma histiocytárního sarkomu [2,3].

Lokalizovaný histiocytární sarkom

Tato jednotka je odvozena od fagocytujících mononukleárních buněk ve stadiu tkáňové fixace a diferenciaci, tj. zralých makrofágů. Může vzniknout jak v kůži, v podkoží, tak i v nadklíčku, mediastinu či v zažívacím traktu nebo v kostech. Pokud se nepodaří totální operační odstranění s lemem zdravé tkáně, tak je tento tumor poměrně rezistentní k následné chemoterapii i radioterapii [2,3].

Diseminovaný histiocytární sarkom, synonymem maligní histiocytóza

Někteří pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení vč. hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tento termín se dnes již nepoužívá a místo něj se používá termín diseminovaný histiocytární sarkom.

Tato diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukemie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provází vysoké horečky nad 39 °C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, např. plíce, mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení střeva se často projevuje obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopenie (92 %), anemie (92 %), leukocytopenie (67 %). V biochemickém vyšetření jsou u těchto pacientů velmi často detekovány vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy a bilirubinu, přičemž jaterní enzymy a renální funkce bývají jen nepatrně zhoršené. Při

postižení CNS lze často nalézt v mozkomíšním moku patologické fagocytující neoplastické histiocyty. Klinicky se tyto diseminované histiocytární sarkomy chovají velmi agresivně [2,3].

Analýza National Cancer Database v USA z let 2004–2015 hodnotila 409 případů. Medián věku stanovení diagnózy byl 61 let. Nejčastější lokalizací byla kůže, podkoží a pojivová tkáň (41 %) následovaná lymfatickými uzlinami (14 %) gastrointestinálním traktem (12 %) a hematopoetickým systémem (8 %). Medián přežití byl jen 6 (rozmezí 1–127) měsíců [95].

Optimální léčba histiocytárního sarkomu není definována. Uplatňují se agresivní polychemoterapeutické režimy, používané jinak pro léčbu agresivních lymfomů, ale jejich účinnost je malá, jak vyplývá z uvedené analýzy. Proto jsou v posledních letech u pacientů s histiocytárním sarkomem prováděny analýzy genetických mutací. Pokud se prokáže některá z blokovatelných mutací, je použita cílená léčba. Při průkazu senzitivity na PD-L1 blokádu je možno použít nivolumab či jiné check-point inhibitory [96–98].

Zkušenosti našeho pracoviště

Léčbou vysoce agresivních histiocytárních chorob se na našem pracovišti od roku 2015 zabývá oddělení solidních tumorů pod vedením MUDr. Michala Eida, který rozvíjí léčbu histiocytárních sarkomů, sarkomů z folikulárně dendritických buněk a sarkomů z interdigitujících dendritických buněk a uplatňuje u nich možnosti precizní medicíny. Všechny tyto tři klinické jednotky spadaly dle starší klasifikace do kategorie vysoce agresivních histiocytárních chorob. Poslední, V. verze WHO klasifikace vytvořila z posledních dvou entit samostatnou skupinu.

Folikulární dendritické buňky (follicular dendritic cells – FDC) jsou mezenchymálního původu a jsou umístěny v B-folikulech, kde zachycují a prezentují antigeny B-lymfocytům.

Interdigitující dendritické buňky (interdigitating dendritic cells – IDC) jsou taktéž mezenchymálního původu a také se podílejí na prezentaci antigenů. Sarkomy od nich odvozené tvoří nyní sa-

mostatnou skupinu, zatímco v přechozí, IV. verzi WHO klasifikace krevních chorob patřily do skupiny histiocytárních malignit.

Sarkom z FDC se může vyskytovat kdekoliv po těle a jeho průběh je těžko predikovatelný. Velká část sarkomů z FDC exprimuje PD-L1. Sarkom z IDC postihuje zejména lymfatické uzliny, méně pak slezinu, tenké střevo či tonzily. Sarkomy z FDC a IDC většinou postihují pacienty ve středním věku a prognóza je špatná.

V roce 2024 referoval MUDr. Eid o výsledcích léčby této skupiny pacientů na Brněnských onkologických dnech. Léčba histiocytárního sarkomu, sarkomu z FDC a IDC není standardizována. Mimo režimy pro agresivní lymfomy lze pro sarkom z FDC otestovat účinnost tyrozinkinázových či mTOR inhibitorů nebo imunoterapii.

Od roku 2015 do září 2025 bylo na ambulancích pro solidní nádory Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno diagnostikováno a léčeno celkem 11 pacientů s histiocytárním sarkomem, čtyři pacienti se sarkomem z FDC a jeden pacient se sarkomem z IDC. Z toho počtu bylo osm pacientů (50 %) diagnostikováno s lokalizovaným či lokálně pokročilým onemocněním. Druhá polovina pacientů byla vstupně diagnostikována s metastatickým postižením.

Ve skupině pacientů s nemetastatickou chorobou byli dva léčeni režimem osahujícím gemcitabin, cisplatinu a dexametazon (GDP) s následnou radioterapií (25 × 2,0 Gy) v rámci neoadjuvance a u obou bylo dosaženo dlouhotrvající kompletní patologické remise. Další jedna pacientka měla po chemoterapii a radioterapii jen částečnou odpověď a byla indikována k dalším liniím systémové terapie vč. pazopanibu a imunoterapie nivolumabem pro PD-L1 expresi 100 %. Oba dva preparáty vedly k dlouhodobé regresi choroby navzdory výrazné předléčenosti. Finálně bylo u této pacientky dosaženo sekundární resektability solitárního postižení v oblasti pravé mandibuly s nutností rekonstrukčního výkonu. Pacientka je v dlouhodobé remisi choroby. Zbylí pacienti v této skupině byli primárně resekováni s nebo bez adjuvantní radioterapie.

Ve skupině pacientů s iniciálně metastatickou chorobou byly použity chemoterapeutické léčebné režimy jinak používané pro léčbu lymfomů. Nejlepší efekt byl pozorován u pacientů léčených již zmíněným režimem GDP. U jedné pacientky byla pozorována regrese oligometastatického postižení po indukční chemoterapii a následně byla provedena radioterapie. Dle recentního přešetření ze září 2025 došlo k výrazné regresi mediastinální masy a infiltrace supraklavikulárně vlevo. Bude zvažována sekundární resektabilita. Pro systémovou terapii je doporučen i režim s cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem (CHOP), event. obohacený o etoposid (CHOEP). S těmito režimy jsme u našich pacientů dosáhli nejlepší odpovědi ve formě stabilizace choroby. Dva pacienti se sarkomem z FDC byli léčeni pazopanibem a bylo dosaženo dlouhotrvající regrese. U pěti pacientů bylo provedeno prediktivní panelové sekvenování s následujícími nálezy:

- fúze *NTRK* u histiocytárního sarkomu – léčba entrektinibem, bez efektu (progrese po 3 měsících terapie);
- vysoká mutační nálož TMB-high (18 mutací/megabázi) u histiocytárního sarkomu – léčba pembrolizumabem, časné úmrtí na influenzu-A;
- mutace *PALB2* u histiocytárního sarkomu – léčba cisplatinou, dlouhodobá stabilizace;
- mutace *JAK2* u sarkomu z FDC – léčba ruxolitinibem, bez efektu (progrese po 3 měsících terapie).

Všichni pacienti léčeni cílenou terapií byli výrazně předléčení [99,100].

Přehled důležitých mutací pro léčbu histiocytárních chorob

Signální dráha MAPK (mitogen-aktivovaná proteinkináza) spojuje extracelulární a intracelulární procesy, které kontrolují proliferaci, migraci a apoptózu buněk. Jakékoliv abnormality v této signální dráze vedou k progresi nebo vývoji nádorů. Somatické mutace v této dráze hrají roli v diferenciální diagnostice ECD a jiných histiocytóz. Mutace v *RAS* a *BRAF* genech jsou kritické u ECD, protože ovlivňují terapii MAPK inhibitory.

ALK (anaplastic lymphoma kinase) je receptorová tyrozin kináza. Mezi jejími aktivujícími ligandy byly zatím identifikovány dva proteiny, pleiotrofin a midkine, které ale nejsou specifické pro ALK. ALK kináza aktivuje několik signálních drah (mTOR, JAK/STAT, MAPK a jiné), které ovlivňují proliferaci, transformaci a antiapoptotické dráhy. Zatím bylo identifikováno 21 genů, které jsou translokačními partnery ALK. Všechny tyto translokace vedou k aktivaci proteinkinázové domény ALK, a tedy k tumorigenicitě. U buněk ovlivňují různé procesy, např. proliferaci, přežití, diferenciaci a migraci.

V některých případech se u stejného pacienta mohou nacházet lymfatické neoplazie se stejnou genetickou změnou. Pro tento jev byl zaveden termín transdiferenciace [2,3].

Závěr

Z uvedeného popisu je zřetelná nezměrná pestrost klinických projevů, ale i morfologických obrazů histiocytárních chorob. A poslední roky přinesly důraz na vyšetření mutací, které se u těchto nemocí vyskytují. Při průkazu mutace ovlivnitelné cílenou léčbou je možné tuto léčbu podat jen se schválením plátce zdravotní péče. Proto je při odběru materiálu na histologické vyšetření žádoucí odebrat nativní vzorek i k pozdějšímu cílenému vyšetření možných mutací, jejichž průkaz by mohl nasměrovat další terapeutické kroky. Pro molekulární diagnostiku histiocytárních neoplazií i pro účely prediktivní onkologie lze využít standardní formolparafinový materiál biopsie.

Vzhledem k tomu, že jde o velmi vzácné choroby, je vhodné při stanovení diagnózy vždy přihlížet k publikovaným popisům nemoci, a pokud nekoreluje popis nemoci a histologie, tak znovu prověřovat, jak nyní právě provádíme u pacientky zobrazené na obr. 4. Na diagnóze multicentrická retikulohistocytóza se shodlo více patologů. Literatura popisuje tuto nemoc jako zánětlivé onemocnění asociované s erozivní artritidou, postihující zejména akrální části těla, které jsou vystaveny slunci [101,102]. Zajímavé je, že tato diagnóza není uvedena ve WHO klasifikaci histiocytárních cho-

rob, ale je uvedena ve WHO klasifikaci kožních chorob a v klasifikaci histiocytárních chorob dle Histiocyte Society. Zobrazená pacientka nemá vyjma kožních projevů žádné další patologie, což potvrdilo i PET/CT, proto je v plánu další biopsie s histologickým ověřením.

Dedikace

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805).

Literatura

- Adam Z, Hermanová M, Horváth T et al. Přehled histiocytárních a dendritických neoplazií dle 5. verze WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022. *Klin Onkol* 2024; 37(3): 164–172. doi: 10.48095/ccko2024164.
- Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Emile JF, Abla O, Fraitag S et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Liu H, Stiller CA, Crooks CJ et al. Incidence, prevalence and survival in patients with Langerhans cell histiocytosis: a national registry study from England, 2013–2019. *Br J Haematol* 2022; 199(5): 728–738. doi: 10.1111/bjh.18459.
- Makras P, Stathi D, Yavropoulou M et al. The annual incidence of Langerhans cell histiocytosis among adults living in Greece. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(9): e28422. doi: 10.1002/pbc.28422.
- Adam Z, Řehák Z, Koukalová R et al. Plicní forma histiocytózy z Langerhansových buněk – hodnocení aktivity nemoci a léčebné odpovědi pomocí PET-CT (in-dexu SUV(max) Pulmo/SUV(max) Hepar). Popis vlastních zkušeností a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2010; 56(12): 1228–1250.
- Řehák Z, Koukalová R, Szturz P et al. Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma. *Nucl Med Biol* 2012; 39(3): 429–436. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.10.002.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Odlíšné průběhy recidivující anebo multisystémové formy histiocytózy z Langerhansových buněk u dospělých osob – popis 22 případů z jednoho pracoviště. *Vnitr Lek* 2010; 56(6): 542–556.
- Adam Z, Nebeský T, Szturz P et al. Postižení plic u pacientů s multiorgánovou formou histiocytózy z Langerhansových buněk. Popis 8 pacientů a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2010; 56(Suppl 2): 2S105–2S122.
- Doubková M, Adam Z, Doubek M et al. Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Stud Pneumol Phtiseol* 2020; 80(2): 70–75.
- Adam Z, Baššiková K, Krejčí M et al. Centrální diabetes insipidus u dospělých osob – první příznak histiocytózy z Langerhansových buněk a Erdheimovy-Chesterovy choroby. Popis tří případů a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2010; 56(2): 138–148.
- Reisi N, Raeiissi P, Harati et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 1. doi: 10.1186/s13023-020-01625-z.
- Mlynček M, Uharček P. Vulvárná histiocytóza z Langerhansových buněk. *Klin Onkol* 2005; 18(4): 134–137.
- Mecherová J, Matějka T, Kamarádová K et al. Nehojící se atopický ekzém. *Čes-slov Pediatr* 2017; 72(6): 352–360.
- Bui AN, Larocca C, Giobbie-Hurder A et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in adults: a retrospective cohort study of adult patients presenting to a single academic cancer center between 2003 and 2017. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86(6): 1413–1416. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.016.
- Jouenne F, Benattia A, Tazi A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis – an update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29(5): 451–458. doi: 10.1097/MCP.0000000000000988.
- Singla A, Kopras EJ, Gupta N. Spontaneous pneumothorax and air travel in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a patient survey. *Respir Investig* 2019; 57(6): 582–589. doi: 10.1016/j.resinv.2019.07.004.
- Keane RJ, Subramaniam A, Varghese C et al. Initial presentation of pulmonary Langerhans cell histiocytosis as recurrent spontaneous pneumothoraces. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101280. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101280.
- Montefusco L, Harari S, Elia D et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Intern Med* 2018; 51: 61–67. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.011.
- García Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS et al. Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Pituitary* 2010; 13(4): 298–303. doi: 10.1007/s11102-010-0233-8.
- Melzer JM, Winters J, Mitchell AO. Isolated adult lymphadenopathy: a rare presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Am J Otolaryngol* 2015; 36(1): 103–105. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.10.016.
- Guo Y, Ning F, Wang G et al. Retrospective study of Langerhans cell histiocytosis in ear, nose and neck. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(2): 102369. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102369.
- Smilek P, Pažourková M. Projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v ORL oblasti. *Vnitr Lek* 2010; 56(Suppl 2): 2576–2584.
- Kiratli H, Tarlan B, Söylemezoglu F. Langerhans cell histiocytosis of the orbit. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(4): 578–583. doi: 10.5301/ejo.5000244.
- Li J, Wu H, Wang Z et al. Langerhans cell histiocytosis of the jaw: clinical analysis of 68 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2025; 20(1): 191. doi: 10.1186/s13023-025-03680-w.
- Panis V, Nikitakis N, Daskalopoulos A et al. Langerhans cell histiocytosis mimicking aggressive periodontitis: challenges in diagnosis and management. *Quintessence Int* 2016; 47(9): 731–738. doi: 10.3290/j.qia.36568.
- Fassmann A, Izakovićová Holá L, Augustin P et al. Projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v orofaciální oblasti. *Vnitr Lek* 2010; 56(Suppl 2): 85–90.
- Goyal G, Young JR, Koster MJ et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell, histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(10): 2054–2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
- Goyal G, Tazi A, Go RS et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022; 139(17): 2601–2621. doi: 10.1182/blood.202104343.
- Adam Z, Szturz P, Vaniček J et al. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center study of seven cases. *Acta Oncol* 2013; 52(5): 994–1001. doi: 10.3109/0284186X.2012.716164.
- Gabanec F, Šimkovič M, Zavřelová A et al. Treatment of multifocal multisystem BRAF positive Langerhans cell histiocytosis with cladribine, surgery and allogeneic stem cell transplantation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2017; 60(4): 152–156. doi: 10.14712/18059694.2018.11.

32. Adam Z, Ježová M, Šlampa P et al. Histiocytóza z indeterminovaných buněk – vymizení kožní infiltrace po ozáření elektronovým svazkem a aplikace 2-chlorodeoxyadenozinu: kazuistika. *Vnitr Lek* 2017; 63(4): 284–288.
33. Fischer AS, Zaladonis AG, Subrt P et al. Indeterminate cell histiocytosis mimicking rosacea. *Cureus* 2021; 13(1): e12850. doi: 10.7759/cureus.12850.
34. Lie E, Jedrych J, Sweren R et al. Generalized indeterminate cell histiocytosis successfully treated with methotrexate. *JAAD Case Rep* 2022; 25: 93–96. doi: 10.1016/j.jcdr.2022.05.027.
35. Liu T, Cai HC, Cai H et al. Intermediate-dose cytarabine is an effective therapy for adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 39. doi: 10.1186/s13023-022-02193-0.
36. Zanella S, Berti E, Bonometti A. Indeterminate cell histiocytosis: a systematic review of the literature with a comprehensive revision of clinical, histopathological, and molecular features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023. Ahead of Print. doi: 10.1111/jdv.19095.
37. Sulejmani P, Brunsgaard EK, Decker ME et al. Indeterminate cell histiocytosis and a review of current treatment. *Cutis* 2025; 115(1): 26–27. doi: 10.12788/cutis.1150.
38. Ozkaya N, Melloul Benizri S, Venkataraman G et al. Indeterminate DC histiocytosis is distinct from LCH and often associated with other hematopoietic neoplasms. *Blood Adv* 2024; 8(22): 5796–5805. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013545.
39. Höck M, Zelger B, Schweigmann G et al. The various clinical spectra of juvenile xanthogranuloma: imaging for two case reports and review of the literature. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 128. doi: 10.1186/s12887-019-1490-y.
40. Andron AA, Nair AG, Della Rocca D et al. Concomitant adult onset xanthogranuloma and IgG4-related orbital disease: a rare occurrence. *Orbit* 2022; 41(1): 108–111. doi: 10.1080/01676830.2020.1814353.
41. Sahu AK, Tripathy SR, Parida MK et al. Adult-onset asthma with periocular xanthogranuloma (AAPOX) associated with IgG4-related disorder: a case report and review of current literature. *Cureus* 2025; 17(4): e82617. doi: 10.7759/cureus.82617.
42. Adam Z, Veselý K, Motyčková I et al. Oční víčka se žlutými granulomy a kašel – periokulární xantogranulom dospělých spojený s astmatem. Popis případu a přehled klinických forem juvenilního xantogranulomu a terapie. *Vnitr Lek* 2012; 58(5): 365–377.
43. Adam Z, Pour L, Řehák Z et al. FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem: popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu. *Vnitr Lek* 2021; 67(6): 352–356.
44. Eissa SS, Clay MR, Santiago T et al. Dasatinib induces a dramatic response in a child with refractory juvenile xanthogranuloma with a novel MRC1-PDGFRB fusion. *Blood Adv* 2020; 4(13): 2991–2995. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001890.
45. Mavi ME, Turan BS, Salanci BV et al. Role of FDG PET/CT in the evaluation of therapy response in systemic juvenile xanthogranuloma. *Clin Nucl Med* 2022; 47(5): e395–e396. doi: 10.1097/RLU.00000000000004085.
46. Maintz L, Wenzel J, Irnich M et al. Successful treatment of systemic juvenile xanthogranulomatosis with cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2017; 176(2): 481–487. doi: 10.1111/bjd.14813.
47. Picarsic J, Pyscher T, Zhou H et al. BRAF V600E mutation in juvenile xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7(1): 168. doi: 10.1186/s40478-019-0811-6.
48. Zou T, Wei A, Ma H et al. Systemic juvenile xanthogranuloma: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70(5): e30232. doi: 10.1002/pbc.30232.
49. Goyal G, Heaney ML, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135(22): 1929–1945. doi: 10.1182/blood.2019.003507.
50. Řehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *NuklMed* 2018; 7(3): 50–52.
51. Král Z, Řehák Z, Krejčí M et al. Léčba tří pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou kladribinem, případně kombinací kladribinu a cyklofosfamidů a přehled léčby této nemoci. *Vnitr Lek* 2021; 67(3): 157–164.
52. Adam Z, Petrášová H, Řehák Z. Hodnocení pětileté léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci anakinrou – kazuistika a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2016; 62(10): 820–832.
53. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M et al. Dabrafenib and trametinib treatment for Erdheim-Chester disease with brain stem involvement. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2(3): 303–308. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.05.001.
54. Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017; 130(11): 1377–1380. doi: 10.1182/blood-2017-03-771873.
55. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018; 93(5): E114–E117. doi: 10.1002/ajh.25055.
56. Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1450712. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450712.
57. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020; 135(16): 1311–1318. doi: 10.1182/blood.2019002766.
58. Tesi M, Pegoraro F, Peyronel F et al. Cluster analysis reveals the clinical spectrum of Erdheim-Chester disease. *Leukemia* 2025; 39(8): 1987–1996. doi: 10.1038/s41375-025-02656-w.
59. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L et al. FDA approval summary: vemurafenib for the treatment of patients with Erdheim-Chester disease with the BRAFV600 mutation. *Oncologist* 2018; 23(12): 1520–1524. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0295.
60. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: a case report. *J Clin Exp Hematol* 2018; 58(4): 161–165. doi: 10.3960/jslrt.18015.
61. Goyal G, Reiner AS, Bossert D et al. Long-term outcomes with single-agent BRAF inhibitor therapy in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2025; 145(18): 2100–2103. doi: 10.1182/blood.2024028032.
62. Ablo A, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 2018; 131(26): 2877–2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
63. Adam Z, Mašláň J, Křen L et al. Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií: FDG-PET/CT dokumentovaná parciální remise po léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem. *Vnitr Lek* 2016; 62(6): 491–499.
64. Adam Z, Adamová Z, Pour L et al. Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy. *Klin Onkol* 2022; 35(4): 262–270. doi: 10.48095/ccko2022262.
65. Králík R, Jadrničková P, Michálek J et al. Generalizovaná lymfadenopatie při Rosai-Dorfmanově nemoci. Kazuistika v alergologii, pneumologii a ORL 2022; 19(1): 9–12.
66. Medek O, Kašparová P, Bartoš M et al. Meningeal Form of Rosai-Dorfman Disease. *Cesk Slov Neurol N* 2021; 84(5): 493–495. doi: 10.48095/ccsnn2021493.
67. Shimizu A, Noguchi-Shinohara M, Komatsu J et al. Multifocal intracranial Rosai-Dorfman disease mimicking immunoglobulin G4-related pachymeningitis. *Neurology* 2024; 103(5): e209741. doi: 10.1212/WNL.000000000000209741.
68. Fan X, Liu T, Zhang Z et al. Comparison of neuroimaging features of histiocytic neoplasms with central nervous system involvement: a retrospective study of 121 adult patients. *Eur Radiol* 2023; 33(11): 8031–8042. doi: 10.1007/s00330-023-09724-8.
69. Almási S, Pancsa T, Tiszlavicz L et al. Cerebral manifestation and diagnostic dilemma of Rosai-Dorfman disease. *CNS Oncol* 2023; 12(4): CNS103. doi: 10.2217/cns-2023-0006.
70. da Silva MG, Cunha de Souza E, Jacobsen IF et al. Rosai-Dorfman-Destombes disease in adolescence with hearing and vision loss involvement: a multidisciplinary approach. *Eur J Ophthalmol* 2025; 35(2): NP22–NP27. doi: 10.1177/11206721241300634.
71. Tezuka T, Nukariya T, Takahashi N et al. Repeated intravenous methylprednisolone may prevent deterioration of hypertrophic pachymeningitis in Rosai-Dorfman disease. *Intern Med* 2025; 64(3): 459–462. doi: 10.2169/internalmedicine.3884-24.
72. Yim SH, Yoon JS, Lee CH et al. Hypertrophic pachymeningitis and interstitial lung disease in IgG4-related disease. *J Clin Neuro* 2022; 18(4): 481–483. doi: 10.3988/jcn.2022.18.4.481.
73. Gavioli F, Capogna A, Terribili R et al. IgG4-related disease presenting as hypertrophic pachymeningitis. *Clin Rheumatol* 2025; 44(9): 3773–3774. doi: 10.1007/s10067-025-07585-8.
74. Li L, Wang Z, Liu L et al. Rosai-Dorfman disease involving the descending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023; 16(3): e014582. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014582.
75. Baassiri W, Moussalem CK, Massaad E et al. Craniocervical Rosai-Dorfman disease involving the vertebral artery: case report and literature review. *World Neurosurg* 2020; 133: 69–73. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.072.
76. Wang R, Zhang Z, Zhang J et al. Multimodality imaging of a rare extranodal Rosai-Dorfman disease involving great vessels. *Circ Cardiovasc Imaging* 2024; 17(12): e016746. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.124.016746.
77. Bouhani M, Bouaziz H, Boujelbene N et al. Spontaneous regression of Rosai-Dorfman disease presenting as a thigh mass with vascular involvement: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2025; 13: 23247096251374516. doi: 10.1177/23247096251374516.
78. Chen LY, Slack GW, Carruthers MN. IgG4-related disease and Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Lancet* 2021; 398(10307): 1213–1214. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01812-2.
79. Cetin O, Yetisir S, Akpınar TS et al. Rosai-Dorfman disease mimicking IgG4-related disease. *Wien Med Wochenschr* 2026; 176(1–2): 60–63. doi: 10.1007/s10354-025-01110-x.
80. Liu L, Perry AM, Cao W et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 2013; 140(3): 395–402. doi: 10.1309/AJCPHF05J6YJLXJU.
81. Shi J, Sun K, Kong F. Primary intraosseous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological features and an assessment of a possible relationship with IgG4-related disease. *Ann Diagn Pathol* 2025; 75: 152435. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2024.152435.
82. Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. *Am*

- J Clin Pathol 2013; 139(5): 622–632. doi: 10.1309/AJCPAR-C3YQ0KLIOA.
83. Averitt AW, Heym K, Akers L et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): diagnostic and treatment modalities for this rare entity revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(4): e198–e202. doi: 10.1097/MPH.0000000000001044.
84. Golwala ZM, Taur P, Pandrowala A et al. Sirolimus-A targeted therapy for Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(12): e27994. doi: 10.1002/pbc.27994.
85. Tirado-Sánchez A. Recalcitrant primary cutaneous Rosai-Dorfman disease. Efficacy of sirolimus and intralésional methylprednisolone. *Skin Health Dis* 2023; 3(5): e273. doi: 10.1002/ski2.273.
86. Ghawas MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed efficacy of lenalidomide and dexamethasone in unresectable cutaneous facial Rosai-Dorfman-destombes disease. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3(1): 94–96. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.11.002.
87. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(11): 1277–1303. doi: 10.6004/jnccn.2021.0053.
88. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman disease with activating KRAS mutation – response to cobimetinib. *N Engl J Med* 2017; 377(24): 2398–2399. doi: 10.1056/NEJMc1713676.
89. Pagel JM, Lionberger J, Gopal AK et al. Therapeutic use of rituximab for sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Am J Hematol* 2007; 82(12): 1121–1122. doi: 10.1002/ajh.21024.
90. Alqanatish JT, Houghton K, Bond M et al. Rituximab treatment in a child with Rosai-Dorfman disease and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37(8): 1783–1784. doi: 10.3899/jrheum.091275.
91. Razanamahery J, Humbert S, Emile JF et al. Immune thrombocytopenia revealing enriched IgG-4 peri-renal Rosai-Dorfman disease successfully treated with rituximab: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 678456. doi: 10.3389/fmed.2021.678456.
92. Thompson E, Indelicato DJ, Scarborough MT et al. Rosai-Dorfman disease: the role of radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2025; 15(5): 481–484. doi: 10.1016/j.prro.2025.06.001.
93. Kemps PG, Picarsic J, Durham BH et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022; 139(2): 256–280. doi: 10.1182/blood.2021013338.
94. Liu W, Liu HJ, Wang WY et al. Multisystem ALK-positive histiocytosis: a multi-case study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 53. doi: 10.1186/s13023-023-02649-x.
95. Kommalapati A, Tella SH, Go RS et al. Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(2): 553–555. doi: 10.1080/10428194.2018.1492128.
96. Kemps PG, Woei-A-Jin FJ, Schöffski P et al. Real-world experience with targeted therapy in patients with histiocytic neoplasms in the Netherlands and in Belgium. *Blood Neoplasia* 2024; 1(3): 100023. doi: 10.1016/j.bneo.2024.100023.
97. Venkataraman V, Massoth LR, Sullivan RJ et al. Secondary histiocytic sarcoma with BRAFV600E mutation responsive to MAPK-targeted therapy presenting with recurrence with mTOR mutation responsive to mTOR-targeted therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68(10): e29166. doi: 10.1002/pbc.29166.
98. Zhao Y, Deng Y, Jiang Y et al. Targeting the PD-1 receptor and genetic mutations validated in primary histiocytic sarcoma with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2023; 14: 1127599. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127599.
99. Eid M, Slabý O, Adámková D. Histiocytární sarkomy, sarkomy z folikulárně dendritických buněk a sarkomy z interdigitujících dendritických buněk: vzácné a agresivní malignity léčené ve Fakultní nemocnici Brno. *Klin Onkol* 2024; 37(Suppl 1): S72.
100. Eid M, Slabý O. Uplatnění precizní medicíny u pacientů s pokročilými solidními nádory – zkušenosti FN Brno. *Klin Onkol* 2022; 35(Suppl 1): S48.
101. Waked JA, Geng R, Sood S et al. Efficacy and safety of treatments for multicentric reticulohistiocytosis: an evidence-based review. *J Cutan Med Surg* 2026. In press. doi: 10.1177/12034754261436041.
102. Fend F, Dirnhofer S, Egan C et al. Histiocytoses and reactive proliferations of histiocytes: current state of the art and evolving concepts-a report from the joint CSHP EA4HP-SH workshop 2024, Hefei, China. *Virchows Arch* 2026; 488(2): 245–262. doi: 10.1007/s00428-025-04096-4.

Chronicky zvýšená teplota či horečka s nevelkou lymfadenopatií může být Castlemanova choroba, pokud se neprokáže maligní, autoimunitní anebo infekční příčina lymfadenopatie

Chronic low-grade fever or fever with mild lymphadenopathy may indicate Castleman disease if no malignant, autoimmune, or infectious cause of the lymphadenopathy is identified

Adam Z.¹, Kamarádová K.², Doubková M.³, Řehák Z.⁴, Koukalová R.⁴, Křivanová A.¹, Horváth T.⁵, Čermák A.⁶, Boichuk I.¹, Štork M.¹, Sandecká V.¹, Adamová Z.⁷, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Fingerlandův ústav patologie, LF UK v Hradci Králové

³ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁴ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁵ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁶ Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Chirurgické oddělení, Moravskoslezská nemocnice Frýdek-Místek

Souhrn

Východiska: Do péče každého medicínského oboru spadají choroby způsobené poruchou imunity. V hematologii jsou to autoimunitní nemoci způsobené autoprotilátkami, několik chorob autoinflamatorních (syndrom Schnitzlerové a VEXAS syndrom) a také choroby vyvolané poruchou imunity s projevy systémové zánětlivé reakce a s lymfadenopatií. V 5. verzi WHO klasifikaci jsou tyto nemoci řazeny do kapitoly Tumour-like lesions with B-cell predominance a patří mezi ně Castlemanova choroba (CD). **Cíl:** Práce přináší přehled informací o CD z pohledu let 2025–2026. U pacientů s unicevrickou CD (UCD) byla v ojedinělých případech popsána asociace s paraneoplastickým pemfigem anebo s obliterující bronchiolitidou. Prognosticky nepříznivá je transformace UCD do sarkomu z folikulárních dendritických buněk. V případech multicentrické CD (MCD) se výjimečně podaří prokázat etiologii v infekci humánním herpetickým virem 8. Ve vzácných případech kombinace MCD s POEMS syndromem je etiologie spatřována v monoklonální gamapatii. U většiny případů MCD se ani jedna z uvedených etiologií neprokáže a tyto formy MCD se nazývají idiopatická MCD (iMCD). Nejagresivnější forma iMCD se nazývá iMCD-TAFRO, svým průběhem připomíná cytokinovou bouři. Nejméně agresivní forma se nazývá iMCD-IPL (idiopatická plazmocytární lymfadenopatie). Vyznačuje se vysokou koncentrací polyklonálních imunoglobulinů a vyšší koncentrací podtřídy imunoglobulinu IgG4. A mezi těmito dvěma krajními formami se nalézá většina případů spadajících do kategorie blíže nespecifikovaná iMCD – iMCD-NOS (not otherwise specified.) Rozdíly v agresivitě jsou způsobeny rozdílnou etiopatogenezí. Text přináší recentní kritéria těchto chorob, informace o příznacích, diagnostice a o prognóze. **Závěr:** Na MCD je nutno pojmout podezření u osob se systémovou zánětlivou reakcí a lymfadenopatií po vyloučení autoimunitní, maligní a infekční etiologie. Diagnóza CD je klinicko-patologická neboli vzniká na základě výměny informací mezi klinikem, který na tuto chorobu musí pojmout podezření, a patologem, který se na histomorfologický nález dívá se zohledněním informací od kliniků.

Klíčové slovo

Castlemanova choroba

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: 15. 1. 2026

doi: 10.48095/ccko2026169

Summary

Background: Diseases caused by immune system disorders fall under the care of every medical specialty. In hematology, these are diseases caused by autoantibodies, several autoinflammatory diseases (Schnitzler syndrome and VEXAS syndrome), as well as immune disorder-induced diseases presenting with systemic inflammatory reactions and lymphadenopathy. In the 5th edition of the WHO classification, these diseases are categorized under the chapter “Tumour-like lesions with B-cell predominance”, which includes Castleman disease (CD). **Objective:** This paper provides an overview of information on CD from the perspective of the years 2025 and 2026. In patients with unicentric CD (UCD), associations with paraneoplastic pemphigus or obliterative bronchiolitis have been described in rare cases. Prognostically unfavorable is the transformation of UCD into a follicular dendritic cell sarcoma. In cases of multicentric CD (MCD), the etiology is exceptionally identified as an infection with human herpesvirus 8. In rare cases of MCD combined with POEMS syndrome, the etiology is considered to be a monoclonal gammopathy. In most cases of MCD, none of the aforementioned etiologies are demonstrated, and these forms of MCD are referred to as idiopathic MCD (iMCD). The most aggressive form of iMCD is called iMCD-TAFRO, and its course resembles a cytokine storm. The form with the lowest aggressiveness was defined recently – idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (iMCD-IPL) with a high concentration of polyclonal immunoglobulins and a higher concentration of the IgG4 subclass of immunoglobulins. Between these two extreme forms lies the majority of cases falling into the iMCD-NOS (not otherwise specified) category. Differences in the aggressiveness are caused by differences in etiopathogenesis. The text presents recent criteria for these diseases, information on symptoms, diagnosis, and prognosis. **Conclusion:** In MCD, suspicion must be raised in individuals with a systemic inflammatory response and lymphadenopathy after ruling out autoimmune, malignant, and infectious etiologies. Diagnosis of CD is clinico-pathological, meaning it arises based on the exchange of information between the clinician, who must suspect the disease, and the pathologist, who examines the histomorphological findings while taking into account the information provided by the clinicians.

Key word

Castleman disease

Úvod

Zařazení Castelmanovy choroby

Každý obor medicíny má na starosti některé pro daný obor specifické nemoci, jejichž etiopatogeneze spočívá v poruše určité složky imunity. Do spektra chorob, o něž pečují hematologové, spadá více chorob, jejichž příčinou je narušená imunita. Jsou to choroby způsobené autoprotilátkami (autoimunitní cytopenie aj.), patří sem i několik chorob autoinflamatorních (VEXAS syndrom, syndrom Schnitzlerové). Někdy dominují hematologické symptomy u dalších autoinflamatorních chorob, SAPHO syndromu a septické formy Stillovy choroby dospělých [1]. Do skupiny hematologických nemocí způsobených poruchou imunity patří také několik chorob s chronickou systémovou zánětlivou reakcí a lymfadenopatií.

Jednou z nich je Castlemanova choroba (Castleman disease – CD), která je již zařazena do 5. verze WHO klasifikace krevních chorob. Je uvedena v kapitole nazvané Tumour-like lesions with B-cell predominance [2]. Ta obsahuje následující jednotky, u nichž ponecháme anglické termíny této klasifikace:

- reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma;
- IgG4-related disease;
- unicentric Castleman disease;

- idiopathic multicentric Castleman disease;
- HHV-8 associated multicentric Castleman disease.

CD je také uvedena v 10. verzi mezinárodní klasifikace nemocí. Je zařazena do skupiny nazvané Other neoplasmas of uncertain or unknown behavior of lymphoid, hematopoietic and related tissue a byl jí přidělen kód D47.Z2.

Pro stanovení diagnózy iMCD je zapotřebí multioborové spolupráce

Pro stanovení diagnózy iMCD má zásadní úlohu patologie, bez odpovídajícího histomorfologického nálezu nelze diagnózu stanovit. Za nejpřínosnější odběr je považována biopsie uzliny nejvíce akumulující fluorodeoxyglukózu (FDG) a na to je zapotřebí lékařů operačních oborů, hrudního či břišního chirurga a případně urologa, pokud je infiltrát v oblasti retroperitonea a pánve. K diferenciální diagnostice chronického kašle pacientů s iMCD je třeba přizvat plicního specialistu, který může stanovit diagnózu lymfocytární pneumonie anebo obliterující bronchiolitidy, dvou neobvyklých plicních chorob, které mohou iMCD provázet. Možné poškození ledviny lze verifikovat pouze biopsií a případně puchýřnaté projevy

nutno konzultovat s dermatologem, který může potvrdit paraneoplastický pemfigus.

Velmi často jsou tito nemocní směrováni do revmatologických ambulancí s podezřením na autoimunitní chorobu, takže i revmatologové ji mohou diagnostikovat [3]. Klasifikace sice řadí nemoc mezi krevní choroby, ale bez multioborové spolupráce není přesné stanovení její diagnózy možné.

Stanovení diagnózy MCD

MCD na sebe upozorní dlouhodobými zánětlivými projevy se zvýšenou teplotou do 38 °C nebo horečkami > 38 °C. Lymfadenopatie je u MCD nevelká, průměr lymfatických uzlin je zvětšen jen na dvojnásobek či trojnásobek, takže obvykle mají průměr 2–4 cm. Lymfadenopatie může při prvním vyšetření uniknout a upozorní na ni až zobrazovací vyšetření.

Lékař prvního kontaktu konstatuje u osob MCD zánětlivou reakci se zvýšenou hodnotou C-reaktivního proteinu (CRP), případně s dalšími zvýšenými markery zánětu (feritinu, fibrinogenu) a také s anemií a trombocytózou. Tyto projevy mají mnoho možných vysvětlení. Nejdříve se obvykle pomýšlí na infekční příčinu a pacient dostane antibiotika. Když ta nepomohou, začne vyšetřující lékař

Tab. 1. Definice FUO z roku 1961 a roku 2003. Vzhledem k větší dostupnosti vyšetřovacích metod Knockaert původní podmínku, že etiologii je neobjasněná po 3 týdnech vyšetřování, zkrátil na 3 dny [4,5].

Klasické FUO s febriliemi [4]	FUO se subfebriliemi + markery zánětu [5]
• tělesná teploty $\geq 38,3$ °C (nedefinuje, kde měřená)	• tělesná teplota ráno $\geq 37,2$ °C
• trvání teploty ≥ 3 týdny	• tělesná teplota $\geq 37,8$ °C kdykoliv během dne
• diagnóza nejasná po 3 týdnech vyšetřování	• trvání subfebrilií ≥ 3 týdny
	• subfebrilie provázejí zvýšené markery systémové zánětlivé reakce
	• diagnóza nejasná po 3 dnech základního vyšetřování

přemýšlet o autoimunitním či autoinflatorním onemocnění. Když základní vyšetření neobjasní diagnózu, tak jsou potíže u pacienta klasifikovány jako horečka nejasné etiologie (fever of unknown origin – FUO).

Klinickou jednotku FUO považujeme stále za velmi užitečnou, protože definuje skupinu nemocných, u nichž není vhodné dělat pokus s antibiotiky a odkládat hledání příčiny. Pokud je zřejmé, že pacient splnil kritéria FUO, musí se ihned začít s vyšetřováním etiologie.

FUO má časové kritérium – nejméně 3týdenní trvání horeček nebo subfebrilií. Za 3 týdny totiž většina samoodeznívajících chorob (self limiting disease), jako jsou virózy, angíny, vymizí, zatímco při závažném onemocnění (maligní choroba, autoimunitní či autoinflatorní choroby, endokarditida, tuberkulóza, ale také MCD) horečka či zvýšená teplota trvá dlouhodobě.

Definice FUO byla zveřejněna v roce 1961, horečku definovali ve stupnici Fahrenheita (101 °F), což převedeno na stupně Celsia činilo 38,3 °C. V roce 2003 Knockaert et al. zjistili, že FUO jen se subfebriliemi a se zvýšenými markery zánětu bývá projevem stejně závažných chorob jako FUO s febriliemi > 38 °C. Ověřili, že FUO se subfebriliemi s ranní tělesnou teplotou $\geq 37,2$ °C ($\geq 99,0$ °F) nebo s tělesnou teplotou naměřenou kdykoliv v průběhu dne $\geq 37,8$ °C (≥ 100 °F) provázené zvýšenými hodnotami zánětlivých markerů jsou signálem přítomnosti závažné choroby organismu. Teplotu měřili v ústech [4,5]. Definici FUO připomínáme v tab. 1 mimo jiné proto, že mezi těmito pacienty FUO je možno nalézt i nemocné s MCD.

V literatuře lze najít více doporučení pro diagnostiku FUO, dle nichž je možné postupovat.

Všechna doporučení pro diferenciální diagnostiku FUO považují FDG-PET/CT zobrazení za velmi přínosné pro diagnostiku FUO. Velká analýza 6 681 pacientů s FUO prokázala, že s pomocí FDG-PET/CT vyšetření byla diagnóza stanovena u 59 % nemocných s FUO [6]. FDG-PET/CT zobrazení může odhalit i obtížně diagnostikovatelné nemoci jako obrovskobuněčnou arteritidu a revmatickou polymyalgii [7].

Následuje biopsie optimální uzliny s vysokou akumulací FDG. V případě klinické suspekce z možné CD by měl být tento údaj spolu s dalšími známými klinickými údaji uveden na žádance k vyšetřované lymfatické uzlině. Patolog v rámci vyšetření lymfatických uzlin u pacientů se známkami systémového zánětu vylučuje kromě infekční etiologie také imunitně/autoimunitně podmíněné léze (vč. CD) a nádorové lymfoproliferace. Upozornění na klinickou suspekci z CD může podpořit i podezření patologa na tuto diagnózu.

Historický vývoj poznání vedl k definici termínů unicentrická CD (unicentric Castleman disease – UCD), která vytváří jedno ložisko, postihuje jednu uzlinu, obvykle bez systémové zánětlivé reakce, a termínu multicentrická CD (multicentric Castleman disease – MCD), která vytváří generalizovanou lymfadenopatii a je pravidelně provázena systémovou zánětlivou reakcí.

S prohlubováním poznání zánětlivých stavů řazených do skupiny CD se postupně vyčleňovaly další formy této choroby.

Členění CD z pohledu roku 2025

Historicky byla jako první popsána UCD a byla pojmenována po autorovi prvního popisu. Teprve později byla popsána MCD, a tak na čas vznikla představa, že existují jen dvě formy, unicentrická, postihující jednu lymfatickou uzlinu, a multicentrická, postihující všechny uzliny. Dle této prvotní představy UCD expandovala pouze lokálně a nebyla provázena systémovou zánětlivou reakcí ani další lymfadenopatií, zatímco MCD byla vždy asociována s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými zánětlivými příznaky. To byla původní představa.

Oligocentrická forma CD

A jako u mnoha jiných chorob, tak i zde se postupně zjistilo, že spektrum je kontinuální, a tak na hranici UCD a MCD byla v roce 2021 popsána oligocentrická forma s postižením více uzlin, ale jen v jedné regionální oblasti [8–10], která obvykle nemívá symptomy.

A čínští lékaři u svých zcela asymptomatických pacientů identifikovali lymfadenopatii odpovídající idiopatické CD a popsali soubor asymptomatické CD. Tito pacienti byli dlouhodobě stabilní a nevyžadovali léčbu [11]. Autoři v diskuzi uvádějí, že to mohla být skupina pacientů podobná té, která byla v jiné práci klasifikována jako oligocentrická CD [8–10]. Před akceptováním termínu asymptomatické multicentrické choroby bude třeba jej ověřit v dalších studiích a zjistit, zda tato forma není vázána jen na populaci z Asie.

Unicentrická forma CD (UCD)

UCD obvykle vytváří jedno větší ložisko – nejčastěji v mediastinu, v dutině

břišní nebo v pánvi. V < 1/4 případů je ložisko UCD v periferní uzlině. Uzlina s infiltrací UCD bývá na CT či MR zobrazení velmi dobře ohraničená, obvykle je vysoce vaskularizovaná, a proto vykazuje enhancement po podání kontrastu. Někdy jsou v okolí velkého ložiska zřetelné malé satelitní lymfatické uzliny, které po odstranění hlavního ložiska vymizí. Tumorózní zduření tvořené UCD akumuluje FDG středně intenzivně, SUV_{max} se pohybuje mezi 4 a 6.

Představa, že UCD nevytváří systémové zánětlivé projevy, platí pro 80–90 % případů, zatímco 10–20 % případů je provázáno systémovou zánětlivou reakcí. Na svoji přítomnost upozorní UCD svého nositele bolestmi způsobenými útlakem okolních struktur v důsledku pomalu se zvětšující patologické formace. U některých pacientů je UCD diagnostikována náhodně při zobrazovacím vyšetření indikovaném pro jiný problém.

Unicentrická forma má obvykle hyalinně-vaskulární morfologii (HV) s výrazným zvětšením lymfatické uzliny, proliferací folikulů s regresivně změněnými zárodečnými centry a proliferací cév, často se sklerotizací. V případě MCD není HV morfologie obvykle plně rozvinutá a pro morfologický obraz MCD je upřednostňován termín hypervaskulární změny.

Etiopatogeneze je vysvětlována aktivací stromálních buněk postižené lymfatické uzliny s následnou aktivací B buněk, neovaskularizací, remodelací a postupným zvětšováním ložiska [12].

UCD bývá vzácně asociována s dalšími komplikacemi. Nejčastější z nich je paraneoplastický pemfigus, jehož četnost se v jednotlivých souborech pohybuje mezi 2 a 5 %. Dle literárních popisů může být přítomen před léčbou UCD, ale také se může objevit po odstranění ložiska UCD. Ještě vzácnější komplikací UCD, která však může mít letální následky, je bronchiolitis obliterans. Zcela výjimečnou komplikací může být autoimunita, v literatuře je např. popsána myastenia gravis. U naší poslední pacientky s UCD byla ještě před zjištěním této diagnózy zjištěna roztroušená skleróza.

Z těchto důvodů je doporučováno před operační léčbou UCD pečlivě vy-

šetření přítomnosti možných mukokutánních ložisek, vyšetření plic případně i s funkčním vyšetřením a laboratorní analýza autoprotilátek obvyklých u pemfigu a u myastenie. Etiopatogenetická souvislost těchto přidružených komplikací není objasněna. Velmi vzácnou komplikací, která byla detekována ve větších souborech řádově v několika procentech, je maligní transformace do sarkomu z folikulárních dendritických buněk (follicular dendritic cell sarcoma), což je onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. Léčba UCD je doménou chirurgie [13–15].

Multicentrická CD (MCD)

Později, po popisu UCD, byla rozpoznána MCD, pro niž je charakteristická systémová zánětlivá reakce a generalizovaná lymfadenopatie.

Histopatologicky se rozlišují tři subtypy morfologie – plazmocytární typ, HV, resp. hypervaskulární typ a smíšený typ. Histopatologický obraz změn u MCD se však může vyskytovat i v lymfadenopatiích s jinou zánětlivou či imunitně podmíněnou etiologií nesouvisějící s CD, a odlišení může být často problematické. Patolog může konstatovat pouze to, že nález v uzlině spadá do spektra nálezů obvyklých u CD.

Skutečnost je taková, že histopatologický obraz MCD nemá žádný definovaný znak, jehož přítomnost by jasně odlišila zánětlivou lymfadenopatii související s CD od zánětlivé lymfadenopatie nesouvisějící s CD. Patolog může pouze konstatovat, že nález v uzlině spadá do spektra nálezů obvyklých u CD.

S postupem poznávání MCD se zjistilo, že není uniformní, a dnes se u ní uvádí i typ oligocentrické formy [8–10]. Etiopatogeneze MCD se považuje za objasněnou jen ve dvou případech:

1. infekce humánním herpesvirem-8 (HHV-8);
2. monoklonální gamapatie, která indukuje jak POEMS syndrom, tak i změny odpovídající CD.

Pro případy, u nichž jsou uvedené příčiny vyloučeny, se používá termínu idiopatická (etiologicky neobjasněná) CD.

MCD s objasněnou etiopatogenezi

Infekce virem Kaposiho sarkomu – HHV-8

Koncem minulého století byla prokázána v uzlinách některých pacientů s MCD infekce HHV-8 neboli virem Kaposiho sarkomu. Pacienti s průkazem HHV-8 byli buď HIV pozitivní, či HIV negativní. A tak byla definována podskupina HHV-8 pozitivní MCD (HHV-8+MCD). U těchto HHV-8+MCD případů je považována infekce HHV-8 virem za etiologický faktor, který vede k nadprodukci interleukinu-6 (IL-6) infikovanými lymfocyty a ten indukuje systémové zánětlivé projevy a lymfadenopatii.

Morfologicky se tato forma někdy vyznačuje proliferací plazmablastů v interfolikulární oblasti (dříve popisovanou jako plasmablastická varianta), která u idiopatické CD není popsána.

Léčba HHV-8 pozitivní CD má za cíl destrukci lymfocytů, v nichž dochází k proliferaci uvedených virů, a má svá specifika v souvislosti s dalšími chorobami, které jsou u HHV-8 pozitivních pacientů přítomny [16–19]. S touto formou choroby nemáme vlastní zkušenosti. Diagnostika HHV-8+MCD vyžaduje vyšetření LANA (latency-associated nuclear antigen), který se stanoví metodou imunohistochemie v bioptickém vzorku, a vyšetření viremie HHV-8 a HIV ve vzorku periferní krve.

V diferenciální diagnostice HHV-8+MCD je nutno zvažovat HHV-8 pozitivní ne Hodgkinovy lymfomy (buď primary effusion lymphoma, anebo HHV-8 pozitivní difúzní velkobuněčný lymfom s plazmatickou diferenciací). Morfologicky se tato forma někdy vyznačuje plazmablastickou formou, která u idiopatické CD není popsána.

Asociace CD s POEMS syndromem

U některých případů MCD byla zjištěna asociace s POEMS syndromem. POEMS syndrom je klinická jednotka řazená do skupiny monoklonálních gamapatií. Název POEMS je akronym vytvořený z pojmenování charakteristických znaků této nemoci – polyneuropathy, organomegaly, endokrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes. A tak vznikla další podskupina MCD, POEMS-MCD. Etiopatogeneze je v těchto

případech spatřována v klonální plazmolcelulární populaci a jejích produktech.

Dominantním klinickým projevem POEMS syndromu je polyneuropatie. Viditelnými znaky je novotvorba eruptivních hemangiomů, bělavá barva nehtů a další kožní změny, etiopatogeneticky související s nadprodukcí vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Léčba má v těchto případech za cíl eliminaci buněk tvořících monoklonální imunoglobulin [20–23].

Logičnost výše uvedeného členění ale narušují popisy případů POEMS-MCD bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu [24]. Někteří autoři uvádějí, že až 15 % případů POEMS syndromu má negativní výsledek imunofixační elektroforézy [25]. To zde trochu zpochybňuje jednotnou etiopatogenezi POEMS-MCD. V těchto případech však nebyla analyzována přítomnost klonálních plazmocytů v kostní dřeni metodou průtokové cytometrie, které je podstatně senzitivnější než mikroskopické vyšetření.

MCD s neobjasněnou etiopatogenezí

Většinu případů MCD tvoří pacienti bez průkazu infekce HHV-8 a bez známek POEMS syndromu. Etiopatogeneze choroby u těchto osob je neznámá, a proto se přidává adjektivum idiopatická (etiologicky neobjasněná). Diagnóza tedy zní idiopatická MCD (iMCD).

Případy spadající do kategorie iMCD se však velmi odlišují intenzitou choroby a závažností poškození, ale i spektrem příznaků a laboratorních nálezů, takže v roce 2025 je tato iMCD rozčleněna do tří podskupin.

Velmi agresivní forma iMCD-TAFRO

Nejagresivnější pól spektra tvoří případy s vysoce intenzivní zánětlivou reakcí spojenou s nekardiální retencí tekutin vedoucí až k anasarce, ale i k poškození funkce ledvin. Trombocytopenie, která iMCD případy provází, může způsobit krvácení. V kostní dřeni těchto pacientů byla detekována retikulinová fibróza.

Velmi agresivní případy iMCD se podobají cytokinové bouři anebo akutnímu průběhu hemofagocytární lymfocytózy [26]. Pro velmi agresivní formy iMCD se dnes používá označení

iMCD-TAFRO. Termín TAFRO syndrom je akronym vytvořený z názvů dominujících symptomů (trombocytopenie, anasarca, horečka/retikulinová fibróza, renální dysfunkce, organomegalie). Od méně agresivních forem iMCD ji odlišuje absence výraznějšího vzestupu koncentrace imunoglobulinů. Zvýšení koncentrace polyklonálních imunoglobulinů je typické pro méně agresivní formy iMCD. Také lymfadenopatie nebývá u iMCD-TAFRO nijak výrazná, literatura popisuje průměr postižených uzlin kolem 1,5 mm a tyto uzliny musí vykazovat morfologii odpovídající CD.

První popisy iMCD-TAFRO byly z Asie, ale následně byla iMCD-TAFRO diagnostikována i v populaci Evropy a Severní Ameriky.

iMCD-TAFRO má rychlý nástup, v průběhu 2 měsíců se pacient může dostat do kritického stavu, k lékaři přijde s vysokými horečkami, s intermitentními bolestmi břicha, zácpou, dušností, výrazným zvýšením hmotnosti kvůli retenci tekutin, s velkými edémy. Laboratoř u těchto osob odhalí závažný pokles koncentrace hemoglobinu a trombocytů, velmi vysoké hodnoty CRP a vzestup kreatininu. Imunoglobuliny zde nebývají signifikantně zvýšené. Hodnota feritinu je také zvýšená na hodnoty kolem 950 µg/l, albumin bývá kriticky nízký. V kostní dřeni se popisuje patologický nález – retikulinová fibróza. Histologie odebraných uzlin nachází atrofii zárodečných center s hypervaskularizací, tyto změny může patolog shledat za shodné s histologickým hypervaskulárním obrazem CD [27–33].

Počet popsáných případů iMCD-TAFRO v databázi PubMed se pomalu zvyšuje s tím, jak roste povědomí o této formě [30]. V databázi domácí literatury medvik.cz jsme do října 2025 nenašli popis TAFRO syndromu.

Málo agresivní forma iMCD-IPL

Na opačném, nejméně agresivním pólu spektra iMCD stojí nedávno, po roce 2022, definovaná forma zvaná iMCD-IPL (idiopatická plazmocytární lymfadenopatie).

Tyto případy se vyznačují velmi vysokou koncentrací polyklonálních imuno-

globulinů, chronickými zánětlivými projevy, ale jinak příznivou prognózou.

Tato nedávno definovaná forma iMCD-IPL je spojena se zvýšenou četností IgG4 pozitivních plazmocytů ve zvětšených lymfatických uzlinách. Počet IgG4 pozitivních plazmocytů a poměr plazmocytů IgG4+ / plazmocytů IgG+ (IgG4/IgG) se může blížit k hranici 40 %, což je definujícím znakem choroby asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD). Ne všechny případy iMCD-IPL však tato kritéria splní.

Koncentrace podtřídy imunoglobulinů IgG4 v séru u případů iMCD-IPL bývají zvýšené [34–38]. A tak vlastně tato forma iMCD-IPL je přechodnou klinickou jednotkou mezi IgG4-RD a iMCD.

Zatím nevíme, zda pro iMCD-IPL budou cirkulující plazmablasty v periferní krvi podobně přínosným markerem jako pro IgG4-RD [39].

Středně agresivní forma iMCD-NOS

Mezi iMCD-TAFRO a iMCD-IPL se rozprostírá široké spektrum zbývajících forem, které nejsou ničím dalším specifikované, takže nesou adjektivum not otherwise specified neboli jinak nespecifikované. Domníváme se, že většina našich případů iMCD by spadala do této kategorie. Charakteristiku tří hlavních forem iMCD shrnujeme v tab. 2.

Tito pacienti s blíže nespecifikovanou iMCD (iMCD not otherwise specified – iMCD-NOS) obvykle přicházejí k lékaři se známkami chronického zánětu, hodnoty CRP se pohybují od 50 do 150 mg/l. Jejich lymfatické uzliny jsou mírně zvětšené na průměr 2–3 cm, takže nemusí být klinicky nápadné a bývají rozpoznány až později při zobrazovacím vyšetření. Pacienti s iMCD-NOS mohou mít plicní problémy na podkladě lymfocytární intersticiální pneumonie. Laboratorní nálezy odhalí obvykle mírnou anemii s hemoglobinem kolem 100 g/l, reaktivně zvýšený počet trombocytů a vyšší koncentrace fibrinogenu. Pro tyto případy je typická vysoká hodnota polyklonálních imunoglobulinů, což způsobí i vyšší hodnoty celkové bílkoviny. Koncentrace imunoglobulinů typu IgG se mohou blížit 60 g/l. Histologické vyšetření lymfatických uzlin prokáže nejčastěji polyklonální plazmocytózu těchto uzlin a hyperplastická germinální

Tab. 2. Charakteristika tří forem iMCD [40].

	iMCD-TAFRO	iMCD-NOS	iMCD-IPL
Klíčové projevy	rychlý nástup choroby, adrenální insuficience, často kritické stavy se závažnou hypoalbuminemií a proteinurií	splňuje velká kritéria iMCD multicentrická lymfadenopatie ≥ 1 cm s odpovídající histologií a ≥ 2 malá kritéria jako anemie, polyklonální IgG > 17 g/l	<ul style="list-style-type: none"> výrazné zvýšení polyklonálních imunoglobulinů, multicentrická lymfadenopatie s hyperplastickými germinálními centry, výraznou plazmocytózou absence jiných autoimunit, subakutní začátek indolentní průběh, intersticiální pneumonie
CRP a imunoglobuliny	<ul style="list-style-type: none"> CRP > 50 mg/l, ale rychle se zvyšuje na hodnoty > 200 mg/l IgG 5–15 g/l IgG > 17 je atypické 	anemie, trombocytóza > 4 × 10 ⁹ /l, CRP 30–100 mg/l dlouhodobě zvýšené	<ul style="list-style-type: none"> anemie, trombocyty v normě nebo jen mírně zvýšené CRP 50–200 mg/l, chronicky zvýšené, IgG > 35 g/l a zvýšené jsou i IgA a IgM
Kostní dřev	retikulinová fibróza a megakaryocytární hyperplazie	polyklonální plazmocytóza	polyklonální plazmocytóza
Lymfatické uzliny	malé, ale s histologií odpovídající iMCD, často hypervaskularizované (hyalinně vaskulární typ)	dominují plazmocyty, někdy s hypervaskularizací	dominují plazmocyty, je zvýšený počet IgG4+ plazmocytů, někdy překročí i hranici IgG4-RD, tedy > 50/hpf, IgG4/IgG ratio > 40 %

CRP – C-reaktivní protein, hpf – zorné pole v mikroskopu při velkém zvětšení, IgG – imunoglobulin G, IgG4-RD – IgG4-asociovaná choroba, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, IPL – idiopatická plazmocytická lymfadenopatie, TAFRO – trombocytopenie, anasarca, teploty/retikulinová fibróza, renální selhání a organomegalie

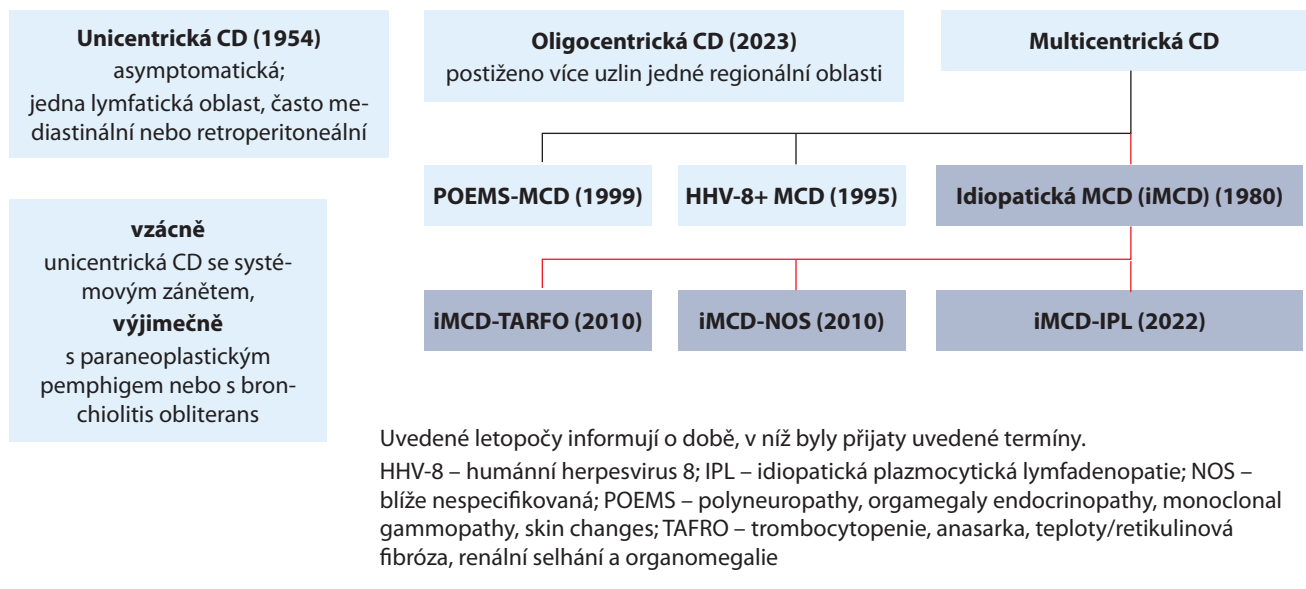


Schéma 1. Castlemanova choroba (CD) – dělení roku 2025.

centra s absencí maligní klonální proliferace [40]. Členění CD z pohledu roku 2025 ilustruje schéma 1, v němž je i orientačně uveden letopočet přijetí uvedené klinické jednotky.

Epidemiologie

CD patří mezi velmi vzácné choroby. Epidemiologické údaje z ČR nemáme k dispozici. Incidence UCD v USA je 16–19 případů na 1 milion obyvatel. In-

cidence MCD je v USA 5 případů na 1 milion obyvatel [41].

Novější analýza databáze obsahující 30,7 milionu dospělých osob v USA identifikovala mezi lety 2017 a 2018 celkem jen

254 osob s iMCD, čemuž by odpovídala incidence 3,4 na 1 milion dospělých a prevalence 6,9 na 1 milion dospělých [42].

Příznaky iMCD

Choroba má někdy mírné příznaky takzvané flu-like, zatímco v jiných případech může mít závažné příznaky odpovídající cytokinové bouři neboli sepsis-like s anasarkou, s multiorgánovým selháním a smrtí. A k tomu ještě přistupují možné autoimunitní projevy iMCD, takže opravdu každý pacient bude mít odlišný klinický obraz.

Pravidelně se vyskytující projevy zánětu

Mezi pravidelně se vyskytující projevy zánětu patří:

- systémová zánětlivá reakce – subfebrilie, febrilie, noční pocení a úbytek hmotnosti;
- laboratorní nálezy – zvýšené zánětlivé reaktanty jako CRP, feritin a další a s tím spojená anemie, trombocytóza a zvýšená koncentrace fibrinogenu; zánětlivá reakce způsobuje pokles koncentrace albuminu a vzestup koncentrace imunoglobulinů, dominantně imunoglobulinu typu IgG (polyklonální hypergamaglobulinemii), zvyšuje se také plazmatická koncentrace IL-6 a VEGF;
- zobrazovací nálezy – periferní, ale i mediastinální a abdominální lymfadenopatie a hepatosplenomegalie, zvětšení lymfatických uzlin je obvykle jen mírné.

Frekvence uvedených symptomů byla hodnocena v analýze 1 998 pacientů. Laboratorní nálezy byly podobné jak u iMCD, tak u HHV-8 MCD. Zvýšená hodnota CRP byla přítomná u 92,4 %, polyklonální hypergamaglobulinemie u 96,8–100 % nemocných. Anemie provázela 89,4 %, hypoalbuminemie 77 % nemocných. Trombocytopenie byla zaznamenána pouze u 17,3 % osob s iMCD, čtenější byla u HHV-8+ případů, kde činila 37,3 %.

V případech UCD se uvedené laboratorní abnormality objevily pouze u 20 % pacientů [43].

Nepravidelně se vyskytující příznaky imunitní etiologie

MCD je často asociována s různými autoimunitními poruchami [43]. Analýza

Tab. 3. Popsané autoimunitní projevy u iMCD [58].

Autoimunitní projevy iMCD	autoimunitní hemolytická anemie
	imunitní trombocytopenická purpura
	plicní hypertenze
	sicca syndrom Sjögrenův syndrom
	glomerulopatie
	paraneoplastický pemphigus
	polyneuropatie bez přítomnosti POEMS syndromu
	kožní abnormality, raš, hyperpigmentace nebo eruptivní hemangiomy
	bronchiolitis obliterans
	intersticiální plicní choroby
Autoimunitní a autoinflamatorní zánětlivé choroby současně se objevující s iMCD	myasthenia gravis
	psoriasis
	AA-amyloidóza
	sarkoidóza
	získaný deficit faktoru VIII
	pure red cell aplasia
Stavy, které mohou připomínat iMCD	Stillova choroba dospělých
	systémová juvenilní idiopatická artritida

iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba

sér 101 pacientů s iMCD identifikovala alespoň jednu reagující autoprotilátku u 47 % vyšetřených osob s iMCD [44]. A v další klinicky orientované práci, analyzující 40 případů iMCD, byly klinické autoimunitní projevy prokázány u 22,5 % pacientů [45]. Autoři těchto analýz uvádějí, že u iMCD dochází velmi často k deregulaci vrozené i získané imunity, a to způsobí, že pacienti s iMCD začnou produkovat autoprotilátky, které dříve netvořili.

Diagnostikující lékař často stojí před otázkou, zda má autoimunitní projevy považovat za kombinaci dvou chorob, nebo za autoimunitní projev iMCD. Mezinárodní doporučení pro diagnostiku uvádí, že kombinace iMCD s další autoimunitní nemocí se má uvádět pouze v případech, kdy jsou kompletně a přesvědčivě naplněna veškerá kritéria autoimunitní choroby. Pokud tomu tak není, jsou jen splněna některá kritéria autoimunitní nemoci, má se na tyto nálezy pohlížet jako na projevy iMCD.

Pokud se v léčbě použije rituximab, je to ale jedno, protože jak autoimunitní choroba, např. Sjögrenův syndrom, tak

iMCD lze léčit touto anti-CD20 monoklonální protilátkou [46].

U iMCD je často popisována asociace s následujícími autoimunitními chorobami [47–58]:

- autoimunitní anemie či trombocytopenie, méně často je cytopenie způsobena hemofagocytózou [47–49];
- vaskulitidy, které mohou být příčinou cévních mozkových příhod [50–53];
- paraneoplastický pemphigus [54];
- Sjögrenův syndrom [55];
- myasthenia gravis [54,56];
- kožní změny [57].

V literatuře lze nalézt podstatně více popsanych typů autoimunitních reakcí rozpoznanych u osob s iMCD [58]. Přehled popsanych autoimunitních projevů iMCD shrnuje tab. 3.

Nepravidelně se vyskytující příznaky nejasné etiologie

Do této kategorie lze zařadit následující komplikace:

- poškození ledvin endoteliózou v 60 %, AA-amyloidózou ve 20 % – mírné poškození funkce ledvin je popisováno

Tab. 4. Klinické nálezy popsané v souboru 113 pacientů s CD na Mayo Clinic [59].

	UCD n = 53 (%)	MCD s osteoskle- rotizujícími ložisky + POEMS n = 10 (%)	MCD bez POEMS n = 41 (%)	MCD + POEMS bez osteosklerózy n = 9 (%)
B-symptomy (subfebrilie, febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti 10 % za 6 měsíců)	11	60	49	22
dušnost	11	30	24	22
neuropatie	6	100	20	100
endokrinní abnormality	8	67	6	12
kožní změny, svědění kůže	0	70	10	44
výpotky v dutinách (vascular leak syndrome)	9	60	34	56
edém papily	0	30	0	12
osteosklerotické změny	2	100	0	0
autoimunitní projevy (AIHA)	2	0	12	0

MCD – multicentrická Castlemanova choroba, UCD – unicentrická Castlemanova choroba

Tab. 5. Mezinárodní diagnostická kritéria iMCD. Pro stanovení diagnózy musí být splněna obě hlavní kritéria a dále musí být naplněny alespoň dvě z vedlejších kritérií, přičemž musí být naplněno alespoň jedno laboratorní kritérium [60].

Hlavní kritéria

lymfatická uzliny s histologií odpovídající MCD

lymfatická uzlina >1 cm alespoň ve dvou lokalizacích

Vedlejších kritéria

B-symptomy (noční pocení, horečka > 38 °C, úbytek hmotnosti, patologická únava (fatigue))

splenomegalie a/nebo hepatomegalie

retence tekutin – edém, anasarca, ascites, pleurální výpotek

eruptivní hemangiomy či lividní či fialové papuly

lymfocytární intersticiální pneumonie

zvýšené CRP – CRP > 10 mg/l, nebo sedimentace erytrocytů > 15 mm/hod

anemie – hemoglobin < 125 g/l u mužů a < 115 g/l u žen

trombocytopenie – počet < $150 \times 10^9/l$,
nebo trombocytóza – počet > $400 \times 10^9/l$

hypoalbuminemie – albumin < 35 g/l

renální insuficience – glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² nebo proteinurie > 150 mg/24 hod, nebo > 100 mg/l

polyklonální hypergamaglobulinemie – IgG > 17 g/l

CRP – C-reaktivní protein, IgG – imunoglobulin G, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba

relativně častěji, zatímco závažné poškození funkce ledvin s retencí dusíkatých látek a s anurií je u CD výjimečné;

- nekardiální dušnost a retence tekutin (normální hodnota NTproBNP) – ascites, plicní výpotek, plicní abnormality typu infiltrátů, restriktivní plicní poruchy, intersticiální pneumonie, či dokonce bronchiolitis obliterans;
- kožní změny vč. hyperpigmentace, kožní raš, tvorba kožních hemangiomů [57];
- zcela výjimečně průjmy a hmotností úbytek;
- dysfunkce jater [43,59].

Uvedený výčet možných komplikací je opravdu široký a vysvětluje, proč je stanovení diagnózy tak obtížné. Pestrost projevů CD doložíme ještě přehledem symptomů a projevů, jak byl zaznamenán na souboru z Mayo Clinic v USA [59], v tab. 4.

Stanovení diagnózy

Stanovení diagnózy UCD je obvykle následkem chirurgického výkonu s následným histologickým hodnocením materiálu. Unicentrická forma má ve většině případů HV strukturu, která nečiní problémy při histologickém stanovení diagnózy.

Tab. 6. Mezinárodní iMCD-TAFRO kritéria z roku 2021 [64].

Klinická kritéria – jsou vyžadována všechna

trombocytopenie $\leq 100 \times 10^6/l$

anasarka, pleurální výpotek, ascites a generalizované otoky, nebo podkožní edém prokázaný na CT

fever – systémové zánětlivé projevy definované jako teplota $> 37,5 \text{ }^\circ\text{C}$ anebo hodnota CRP $\geq 20 \text{ mg/l}$

Patologická kritéria (vyžadováno jedno)

hodnocení lymfatické uzliny odpovídající iMCD dle mezinárodních kritérií

Další klinická a patologická kritéria, musí být splněno alespoň jedno

renální insuficience (R) eGFR $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, zvýšený kreatinin u žen $> 97 \text{ } \mu\text{mol/l}$, zvýšený kreatinin u mužů $> 115 \text{ } \mu\text{mol/l}$, nebo renální selhání vyžadující dialýzu

nález v kostní dřeni – retikulinová fibróza (R) nebo megakaryocytární hyperplazie, bez zjevné jiné příčiny

CRP – C-reaktivní protein, eGFR – vypočítaná glomerulární filtrace, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, TAFRO – trombocytopenie, anasarka, teploty/retikulinová fibróza, renální selhání a organomegalie

Stanovení diagnózy iMCD závisí na spolupráci patologa a klinika. Patolog musí od klinika dostat informaci, že by se mimo jiné mohlo jednat o iMCD. A pak se patolog na vyšetřovaný preparát musí dívat z úhlu pohledu informací, které přináší doporučení pro histopatologickou diagnostiku této nemoci [60–62].

Pokud patolog informace o možné diagnóze iMCD nemá, může naopak být, při splnění morfologických kritérií, vč. adekvátního gradingu histomorfologických změn, iniciátorem klinického dovyšetření pacienta s přihlédnutím k platným kritériím.

Pokud patolog uvede, že histomorfologický obraz by mohl mít vysvětlen v CD, tak na to naváže klinik srovnáním nálezů konkrétního pacienta s recentními kritérii této choroby.

První mezinárodní kritéria iMCD formulovali Faigenbaum et al. v roce 2017 (tab. 5) [60] a na to navázalo doporučení pro léčbu [63].

V roce 2021 byla přijata validovaná kritéria iMCD-TAFRO, která uvádí tab. 6 [64]. Předtím ale již více let existoval návrh iMCD-TAFRO kritérií.

Nedávno byla nově koncipována jednotka iMCD-IPL, byl zveřejněn její popis, byť zatím nebyla definována kritéria této choroby [34–38].

Tento vývoj se odrazil v publikaci Alnoora et al. [65], kteří v roce 2025 na-

stavili vývoji kritérií zrcadlo a sumarizovali současnou klasifikaci idiopatické CD do skupiny iMCD-NOS a iMCD-TAFRO. Autoři tab. 7 považují za žádoucí ihned zpočátku oddělit tyto skupiny, protože iMCD-TAFRO vyžaduje intenzivnější léčbu. V této verzi kritérií iMCD-NOS již není hypoalbuminemie uvedena jako malé kritérium, jak bylo v původní verzi z roku 2017.

Pokud jsou uvedena kritéria naplněna, je silné podezření na tuto chorobu. Pro definitivní diagnózu je třeba ještě vyloučit jiné nemoci, které mohou indukovat podobný morfologický obraz. Vylučovací kritéria z roku 2017 a 2025 se nijak neliší a jsou uvedena v tab. 8 [60,65].

Život ohrožující iMCD-TAFRO je málo častá forma. Snad proto je spojena s otázkami. Pokud lymfadenopatie splní kritéria iMCD a ostatní příznaky kritéria TAFRO, tak se jedná o iMCD-TAFRO. Jsou ale popsány i případy bez nálezů známek CD v odebrané uzlině, pak by se jednalo jen o TAFRO syndrom [66].

Přínos pozitronové emisní tomografie

V dnešní době je považováno za optimální zobrazení s aplikací FDG, tedy FDG-PET/CT případně FDG-PET/MR. Pro iMCD je typická střední akumulace FDG hodnoty SUV_{max} pohybující se mezi 4 a 6, výjimečná je vysoká akumulace s SUV-

10 [67,68]. Podrobně je FDG-PET/CT obraz 29 pacientů analyzován v práci autorů z Masarykova onkologického ústavu v Brně [69].

Diagnostika plicních projevů CD

Z uvedeného výčtu projevů CD je zřejmé, že pro přesnou diagnostiku těchto komplikací je třeba specialistů na dané oblasti medicíny. Jak UCD, tak MCD je vzácně spjata s plicními projevy typu bronchiolis obliterans a s lymfocytární pneumonií, jejich diagnostika spadá do kompetence specialistů na plicní choroby.

Bronchiolitis obliterans se může vyskytovat u CD v důsledku chronické zánětlivé aktivity s nadprodukcí cytokinů (zejména IL-6), která vede k poškození malých dýchacích cest, fibrózní remodelaci bronchiolů a následně obstrukci. Diagnostika bronchiolitis obliterans u pacientů s CD je založena na kombinaci klinického obrazu (progredující dušnost, suchý kašel, poslechově písčoty), plicním funkčním vyšetřením (obstrukční ventilační porucha, hodnota FEV1 – usilovně vydechnutý objem za 1 s, poměr FEV1/FVC – forsírovaná vitální kapacita) a HRCT hrudníku (nález mozaikové perfuze, air-trappingu a bronchiolárních změn). U pacientů splňujících klinická, funkční a CT kritéria není bronchoskopie vyžadována. Bronchoskopie

Tab. 7. Diagnostická kritéria z pohledu roku 2025, kdy je třeba již při stanovení diagnózy odlišit iMCD-NOS od iMCD TAFRO [65].

Kritéria	iMCD-NOS	iMCD TAFRO
Velká kritéria, požadována všechna		
zvětšení lymfatických uzlin	≥ 2 lymfatické regiony (> 10 mm krátká osa)	≥ 2 lymfatické regiony (≤ 10 mm)
morfologické znaky odpovídající MCD	<i>regrese folikulů grade 2–3 nebo plasmocytóza grade 2–3</i>	<i>regrese folikulů grade 2–3 nebo plasmocytóza grade 2–3</i>
vyšetření infekce HHV-8 v bioptickém vzorku vyšetřením LANA	negativita	negativita
TAFRO-specifická velká kritéria	není aplikovatelné pro iMCD-NOS	požadováno všech pět kritérií: <ul style="list-style-type: none"> • anasarka – pleurální výpotek, ascites, podkožní edém • trombocytopenie < 10 × 10⁹/l • horečka a známky zánětu (> 37,5 °C a/nebo CRP ≥ 20 mg/l) • organomegalie – lymfadenopatie ve > 2 oblastech a/nebo hepatomegalie a/nebo splenomegalie • jedna z dalších možností: <ul style="list-style-type: none"> • v kostní dřeni retikulinová fibróza/megakaryocytická hyperplazie nebo • renální insuficience – eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nebo • kreatinin > 115 μmol/l, (muži), > 97 μmol/l (ženy) anebo dialýza
Malá kritéria pro iMCD	vyžadovány nejméně 2 (≥ 1 musí být laboratorní)	pokud jsou naplněna velká kritéria TAFRO, nepoužívají se malá kritéria iMCD-NOS
laboratorní	<ul style="list-style-type: none"> • anemie Hb < 125 g/l (muži), < 115 g/l (ženy) • trombocyty < 150 × 10⁹/l, nebo > 400 × 10⁹/l • CRP > 10 mg/l nebo sedimentace erytrocytů > 15 mm/hod • renální dysfunkce (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) nebo proteinurie (celková bílkovina v moči 150 mg/24 hod nebo 1 000 mg/l) • polyklonální hypergamaglobulinemie (IgG > 17 g/l) 	
klinická kritéria	<ul style="list-style-type: none"> • celkové symptomy (horečka, noční pocení, úbytek hmotnosti) • hepatomegalie a/nebo splenomegalie (radiologicky potvrzena) • retence tekutin (edémy, pleurální výpotek, ascites) • eruptivní hemangiomatóza nebo fialové papuly • lymfocytární intersticiální pneumonie (biopticky ověřená) 	

ALP – alkalická fosfatáza, CRP – C-reaktivní protein, eGFR – vypočítaná glomerulární filtrace, Hb – hemoglobin, HHV-8 – humánní herpesvirus 8, IL-6 – interleukin 6, iMCD-NOS – blíže nespecifikovaná idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, LANA – latency-associated nuclear antigen, LDH – laktátdehydrogenáza, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

Tab. 7 – pokračování. Diagnostická kritéria z pohledu roku 2025, kdy je třeba již při stanovení diagnózy odlišit iMCD-NOS od iMCD TAFRO [65].

Kritéria	iMCD-NOS	iMCD TAFRO
laboratorní znaky, které podporují diagnózu, ale nejsou obligátní	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšení IL-6 (> 2násobek horního limitu anebo normální hodnota) • zvýšení koncentrace VEGF v séru • zvýšení ALP bez zvýšení bilirubin a transamináz • zvýšení β2-mikroglobulinu 	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšení IL-6 (> 2násobek horního limitu anebo normální hodnota) • zvýšení koncentrace VEGF v séru • zvýšení koncentrace IgA, IgE • zvýšení aktivity LDH • zvýšení β2-mikroglobulinu
histopatologické nálezy nejsou vyžadovány, ale mohou být přítomny	<ul style="list-style-type: none"> • lymfadenopatie > 10 mm (v kratší ose) • smíšená/plazmocytární infiltrace 	<ul style="list-style-type: none"> • vaskularita grade 2–3 • lymfatické uzliny typicky ≤ 10 mm • hyperplazie germinálních center grade 2–3 • retikulinová fibróza kostní dřeně

ALP – alkalická fosfatáza, CRP – C-reaktivní protein, eGFR – vypočítaná glomerulární filtrace, Hb – hemoglobin, HHV-8 – humánní herpesvirus 8, IL-6 – interleukin 6, iMCD-NOS – blíže nespecifikovaná idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, LANA – latency-associated nuclear antigen, LDH – laktátdehydrogenáza, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

s bronchoalveolární laváží je prováděna za účelem vyloučení infekční příčiny. Transbronchiální biopsie / kryobiopsie je indikována individuálně při nejednoznačném nálezu.

Lymfoidní intersticiální pneumonie je vzácná intersticiální plicní choroba, typicky asociovaná s poruchami imunity, jako je Sjögrenův syndrom, systémový lupus erythematosus, a mimo jiné je také popisována u CD a je i v kritériích této nemoci. Její průběh je subakutní až chronický s nespecifickými příznaky, jako jsou kašel a dušnost. Může způsobovat cystické projevy podobně jako histiocytóza z Langerhansových buněk. Nespecifické radiologické nálezy jsou důvodem, proč definitivní diagnózu lze stanovit pouze biopsií [70–73].

Diferenciální diagnóza

Podezření na iMCD vzniká u pacientů s polyklonální hypergamaglobulinemií. Ta může mít více příčin [74]. Zde uvedeme výsledky kanadské analýzy, která je nejpodrobnější. Má ale vyšší počet diagnóz IgG4-RD, než obsahuje analýza z Mayo Clinic.

Autoři analyzovali pacienty vyšetřené v nemocnici Vancouver General Hospital od října 2016 až do listopadu 2017 [75]. Zjištěné diagnózy byly rozřazeny celkem do šesti kategorií, sedmá kategorie byla vyhrazena pro jiné nemoci, nezařazené do předchozích kategorií:

Tab. 8. Vylučovací kritéria iMCD-NOS a iMCD-TAFRO publikovaná v roce 2025 se zásadně neliší od vylučovacích kritérií z roku 2017 [60,65].

Infekce	HHV-8 pozitivita (pozitivní nález LANA, případně průkaz viremie HHV-8 metodou PCR) EBV (infekční mononukleóza nebo chronická aktivní EBV) COVID-19 (aktivní infekce) další nekontrolované infekce tuberkulóza cytomegalovirová infekce infekce HIV toxoplazmóza
Autoimunitní choroby (je vyžadováno, aby byla naplněna všechna jejich kritéria!)	systémový lupus erythematosus revmatoidní artritida Stillova choroba dospělých juvenilní idiopatická artritida Sjögrenův syndrom ALPS IgG4-related disease
Maligní choroby	lymfomy mnohočetný myelom POEMS syndrom sarkom z folikulárních dendritických buněk

ALPS – autoimunitní lymfoproliferativní syndrom, CRP – C-reaktivní protein, EBV – virus Epstein Barové, eGFR – vypočítaná glomerulární filtrace, HHV-8 – humánní herpesvirus 8, HIV – virus lidské imunitní nedostatečnosti, IgG4 – imunoglobulin G4, LANA – latency-associated nuclear antigen, PCR – polymerázová řetězová reakce, POEMS – polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes, SLE – systémový lupus erythematosus, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

1. imunitní zánětlivé nemoci vč. systémových nemocí pojiva a iMCD 31,8 % (21 z 66);
2. krevní choroby vč. maligních 21,2 % (14 z 66);
3. IgG4-RD 19,6 % (13 z 66);
4. nemoci jater vč. hepatitid 10,6 % (7 z 66);
5. infekční nemoci vyjma hepatitid 4,5 % (3 z 66);
6. nehematologické malignity 1,5 % (1 z 66);
7. jiné příčiny, nespádající do uvedených kategorií 10,6 % (7 z 66) [75].

Citované práce jsou dobrým pomocníkem pro diferenciální diagnostiku polyklonální hypergamaglobulinemie [74–77].

Z obrovské skupiny imunitních zánětlivých chorob upozorníme na tři, které mají následující společnou charakteristiku:

- výrazná polyklonální hypergamaglobulinemie, a tím i hyperproteinemie;
- zánětlivá infiltrace lymfatických uzlin, exokrinních žláz a případně dalších orgánů;
- absence jednoznačného diagnostického znaku, a tedy stanovování diagnóz dle mezinárodních kritérií.

Jedná se o iMCD, dále pak IgG4-RD a Sjögrenův syndrom. Společnou etiopatogenezi všech těchto chorob je alterace imunity vedoucí k expanzi B buněk, k jejich diferenciaci v plazmocyty a ke tvorbě polyklonálních imunoglobulinů typu IgG a k zánětlivé reakci, která však u IgG4-RD a u iMCD má odlišné mediátory.

V literatuře lze nalézt hodně prací, které se snaží hledat hranice mezi těmito třemi chorobami [78–83]. Doporučení k odlišení těchto dvou chorob shrnuje tab. 9.

Průběh iMCD

iMCD je typicky diagnostikována ve 4. a 5. dekádě života, častěji u mužů než u žen.

Ve většině případů má choroba dlouholetý průběh, pacientům sice nebere rychle život, ale výrazně zhoršuje kvalitu jejich života. Projevy případné vaskulitidy mohou trvale invalidizovat (cévní mozkové příhody) a komplikují další léčbu i ošetřování. Vzhledem k narušení

Tab. 9. Diferenciální diagnóza mezi IgG4-RD a iMCD [74–77].

Klinické známky	IgG4-RD (Th2 imunitní odpověď, nadprodukce IL-4)	iMCD (Th1 imunitní odpověď, nadprodukce IL-6)
Klinické nálezy		
atopie (atopická dermatitis, alergická rýma, astma)	časté	vzácné
infiltrace exokrinních žláz (slzné, slinných, pankreas)	časté	vzácné
postížení lymfatických uzlin	občasné	hlavní kritérium iMCD
Laboratorní projev		
CRP	normální	zvýšené
hemoglobin	normální	snížený
trombocyty	normální	snížené či zvýšené
albumin	normální	snížený
poměr IgG4/IgG	vysoký	normální
IgA	normální	zvýšený
IgM	normální	zvýšený
IL-6	normální	vysoký
histologie		
expanze germinálního centra	často	někdy
hemosiderinová depozita	vzácné	časté

imunity se zvyšuje u těchto nemocných výskyt dalších maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací. Literatura popisuje následující čtyři formy klinického průběhu:

- opakované relapsy a remise;
- stabilní perzistující choroba;
- progredující fatální choroba (sepsis-like);
- transformace v maligní lymfom.

Mezinárodní kritéria pro léčbu rozdělují léčebné postupy při flu-like průběhu a sepsis-like průběhu a definují tyto stavy.

Prognóza choroby souvisí se závažností klinických projevů, jak vyplývá z mezinárodního prognostického indexu (tab. 10) [84]. Tento index potvrzuje značnou diverzitu závažnosti choroby.

Závěr

V textu jsme stručně charakterizovali CD z pohledu roku 2025. Oproti situaci před

5 lety zde máme několik nových podskupin této choroby, vč. nových kritérií TAFRO syndromu. Cílem textu je přispět k časnější diagnostice těchto chorob.

Domníváme se, že počet diagnostikovaných případů souvisí jednoznačně s tím, jak často si lékaři vyšetřující zánětlivé a autoimunitní stavy na tuto diagnózu vzpomenou a analyzují příznaky a nálezy pacienty podle kritérií této choroby. Může být příčinou i retroperitonální masy imitující retroperitonální fibrózu [85].

Velkým kritériem je histomorfologický obraz a zde je nutno se cíleně obrátit na patologa s otázkou, zda nález v lymfatické uzlině může být kompatibilní s touto diagnózou. Patolog může konstatovat, že nález může odpovídat této nemoci, nikoliv že se o tuto diagnózu jednoznačně jedná, resp. že je nutné doplnění klinické korelace. Diagnóza iMCD je tedy klinicko-patologická, to znamená, že je výsledkem diskuze mezi patologem a klinikem.

Tab. 10. Mezinárodní prognostický index (IPI iMCD) vypracovaný analýzou souboru 148 pacientů a verifikovaný na souboru 197 pacientů [84].

Riziková kategorie	skóre	Počet pacientů	Průměrné celkové přežití (měsíce)	Celkové 5leté přežití (%)
nízké	0–1	56	135,27	97,37
střední	2–3	81	107,59	72,18
vysoké	4–5	11	50,15	20,00

Každý splněný prognostický faktor představuje 1 bod. Věk > 40 let, plazmocelulární varianta, hepato a/nebo splenomegalie, hemoglobin < 80 g/l, pleurální výpotek

Léčbě této nemoci věnujeme samostatný text. Jak UCD, tak iMCD patří sice mezi vzácnější choroby, ale přesto se lékaři u nás s touto chorobou opakovaně setkávali, mnohdy byli překvapeni různorodými projevy u konkrétních pacientů, ale přesto se jim ji podařilo diagnostikovat a léčit. Tyto zajímavé domácí publikace citujeme až v závěru textu, abychom ilustrovali různorodé projevy této choroby a doložili, že u nás je mnoho lékařů, kteří mají s diagnostikou a léčbou této choroby zkušenosti, a je možné se tedy na ně obrátit s žádostí o konzultaci problému, který je podobný tomu, čemu se ve svých publikacích věnovali [86–98].

Léčba CD je podrobně popsána v článku, který vyšel v předchozím čísle *Klinické onkologie* [99].

Dedikace

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805).

Literatura

- Adam Z, Mayer J, Pour L et al. Autoinflatorní choroby se symptomy, které připomínají maligní krevní choroby – syndrom Schnitzlerové, Stillova choroba dospělých, SAPHO a VEXAS syndrom. *Transfuzie Hematol dnes* 2024; 30(3): 151–168. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz13.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Schmalzing M, Sander O, Seidl M et al. Castleman's disease in the rheumatological practice. *Z Rheumatol* 2024; 83(Suppl 3): 289–298. doi: 10.1007/s00393-024-01560-5.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1–30. doi: 10.1097/00005792-196102000-00001.
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med* 2003; 253(3): 263–275. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01120.x.

- Romano Gargarella E, Vocaturo F, Guarneri A et al. Role of 18F FDG-PET-CT in fever and inflammation of unknown origin. *J Clin Med* 2025; 14(16): 5861. doi: 10.3390/jcm14165861.
- Řehák Z, Šprlákova-Puková A, Kazda T et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in polymyalgia rheumatica—a pictorial review. *Br J Radiol* 2017; 90(1076): 20170198. doi: 10.1259/bjr.20170198.
- Pierson SK, Bagg A, Alapat D et al. Characterization of Castleman disease reveals patients with oligocentric adenopathy and clinicopathologic characteristics similar to unicentric Castleman disease. *Blood* 2021; 138(Suppl 1): 1622. doi: 10.1182/blood-2021-153840.
- Pierson SK, Brandstadter JD, Torigian DA et al. Characterizing the heterogeneity of castelman disease and oligocentric subtype: findings from the ACCELERATE registry. *Blood Adv* 2025; 9(8): 1952–1965. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014391.
- Beckham TH, Yang JC, Chau KW et al. Excellent outcomes with surgery or radiotherapy in the management of castelman disease including a case of oligocentric disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20(10): 685–689. doi: 10.1016/j.clml.2020.05.002.
- Zhang L, Liu QH, Zhou H et al. Asymptomatic multicentric castelman disease: a potential early stage of idiopathic MCD. *Blood Adv* 2024; 8(21): 5598–5602. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013728.
- Smith D, Eichinger A, Fennell E et al. Spatial and single cell mapping of Castleman disease reveals key stromal cell types and cytokine pathways. *Nat Commun* 2025; 16(1): 6009. doi: 10.1038/s41467-025-61214-1.
- 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.
- 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.
- Penka I, Kala Z, Zetelová A. et al. Castelman disease – surgical treatment, case reports. *Rozhl Chir* 2016; 95(12): 457–461.
- Dunn R, Jariwal R, Venter F et al. HHV-8-associated multicentric Castleman disease, a diagnostic challenge in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and fever. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022; 10: 23247096221097526. doi: 10.1177/23247096221097526.
- 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 pa-

- tient. *J Infect Chemother* 2016; 22(12): 804–807. doi: 10.1016/j.jiac.2016.06.004.
- Kaga H, Kurahashi H, Kubota A et al. Successful rituximab treatment of an elderly Japanese patient with HHV8-positive, HIV-negative multicentric castelman disease. *Int J Hematol* 2022; 115(1): 129–134. doi: 10.1007/s12185-021-03222-7.
- 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.
- 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.
- Brioli A, Wyrwa A, Rüdell U et al. Mutations in the plasma cell clone identify mechanism of polyneuropathy in a case of POEMS syndrome associated with Castleman disease and multiple myeloma. *Ann Hematol* 2023; 102(1): 239–242. doi: 10.1007/s00277-022-05032-1.
- 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. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(4): 998. doi: 10.3390/diagnostics12040998.
- Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. POEMS syndrom. *Onkologie (Olomouc)* 2011; 5(3): 151–154.
- Ji M, Jin S, Zang S et al. Castleman disease variant of POEMS syndrome without M protein: a case report. *Front Oncol* 2024; 14: 1449945. doi: 10.3389/fonc.2024.1449945.
- Prokop J, Estorninho J, Marote S et al. POEMS syndrome: a rare cause of adrenal insufficiency in a young male. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019; 2019: EDM190010. doi: 10.1530/EDM-19-0010.
- Fajgenbaum DC. The cytokine storm of multicentric Castleman disease. *Adv Exp Med Biol* 2024; 1448: 459–467. doi: 10.1007/978-3-031-59815-9_31.
- Zhou QY. Castleman disease and TAFRO syndrome: to improve the diagnostic consciousness is the key. *World J Clin Cases* 2022; 10(5): 1536–1547. doi: 10.12998/wjcc.v10.i5.1536.
- Godfrey K, Harris E, Moss H et al. Idiopathic multicentric castelman disease of TAFRO subtype. *Br J Haematol* 2022; 196(3): 461. doi: 10.1111/bjh.17843.
- Takai K. TAFRO syndrome: a syndrome or a subtype of multicentric Castleman disease? *Biomedicines* 2024; 12(3): 652. doi: 10.3390/biomedicines12030652.
- Nishimura Y, Nishimura MF, Fajgenbaum DC et al. Global public awareness of Castleman disease and TAFRO syndrome between 2015 and 2021: a google trends analysis. *EJHaem* 2022; 3(3): 748–753. doi: 10.1002/jha2.459.

31. Lossos C, Brown J, Sheikhbaehi S et al. Idiopathic multicentric Castleman disease – TAFRO results in high levels of mtor activator SVEP1, tissue factor, and endotheliopathy. *Blood Vessel Thromb Hemost* 2024; 1(2): 100006. doi: 10.1016/j.bvth.2024.100006.
32. 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.
33. Nishimura Y, Hanayama Y, Fujii N et al. Comparison of the clinical characteristics of TAFRO syndrome and idiopathic multicentric Castleman disease in general internal medicine: a 6-year retrospective study. *Intern Med J* 2020; 50(2): 184–191. doi: 10.1111/imj.14404.
34. Gao YH, Liu YT, Zhang MY et al. Idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD)-idiopathic plasmacytic lymphadenopathy: a distinct subtype of iMCD-not otherwise specified with different clinical features and better survival. *Br J Haematol* 2024; 204(5): 1830–1837. doi: 10.1111/bjh.19334.
35. Nishikori A, Nishimura MF, Fajgenbaum DC et al. Diagnostic challenges of the idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (iPL) subtype of idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD): factors to differentiate from IgG4-related disease. *J Clin Pathol* 2025; 79(1): 43–49. doi: 10.1136/jcp-2023-209280.
36. Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y et al. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy forms an independent subtype of idiopathic multicentric Castleman disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(18): 10301. doi: 10.3390/ijms231810301.
37. Yen CC, Chen TY. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hypergammaglobulinemia mimicking plasma cell myeloma. *Blood* 2018; 132(25): 2700. doi: 10.1182/blood-2018-07-863290.
38. Kojima M, Nakamura N, Otuski Y et al. Pulmonary lesion of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia appears to be a cause of lymphoplasmacytic proliferation of the lung: a report of five cases. *Pathol Res Pract* 2008; 204(3): 185–190. doi: 10.1016/j.prp.2007.11.003.
39. Tartakover Matalon S, Rabinowicz N, Carmi O et al. Examination of the level of circulating plasmablasts and their characteristics as diagnostic tools for immunoglobulin G4-related disease. *Isr Med Assoc J* 2024; 26(6): 369–375.
40. Chen LYC, Zhang L, Fajgenbaum DC. Expert perspective: diagnosis and treatment of Castleman disease. *Arthritis Rheumatol* 2026; 78(1): 12–25. doi: 10.1002/art.43269.
41. Munshi N, Mehra M, van de Velde H et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(5): 1252–1260. doi: 10.3109/10428194.2014.953145.
42. Mukherjee S, Martin R, Sande B et al. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Adv* 2022; 6(2): 359–367. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004441.
43. Hoffmann C, Oksenhendler E, Littler S et al. The clinical picture of Castleman disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2024; 8(18): 4924–4935. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013548.
44. Feng A, Gonzalez MV, Kalaycioglu M et al. Common connective tissue disorder and anti-cytokine autoantibodies are enriched in idiopathic multicentric Castleman disease patients. *Front Immunol* 2025; 16: 1528465. doi: 10.3389/fimmu.2025.1528465.
45. Nakazato Y, Tsuchida S, Takada-Owada A et al. Castleman disease and mimickers: clinicopathological findings of atypical lymphoproliferative disorders associated with autoimmune disease. *J Clin Exp Hematop* 2022; 62(3): 119–126. doi: 10.3960/jslr.22025.
46. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J et al. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol* 2019; 10: 1990. doi: 10.3389/fimmu.2019.01990.
47. Cáceres Medina JL, González Torres LA, Gamboa-Meza A et al. Rituximab as a first-line treatment for autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease. *Cureus* 2024; 16(4): e59080. doi: 10.7759/cureus.59080.
48. Iskandar A, Hwang A, Dasanu CA. Severe warm-antibody autoimmune hemolytic anemia due to multicentric castleman disease: responding to rituximab. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25(8): 2016–2018. doi: 10.1177/1078155218816775.
49. Plano F, Mancuso S, Camarda GM et al. A multicentric Castleman disease associated with mixed warm and cold antibody-mediated AHA responsive to siltuximab. *Chemotherapy* 2024; 69(1): 35–39. doi: 10.1159/000533235.
50. Qian Y, Zhang M. Retinal vasculitis associated with Castleman disease. *JAMA Ophthalmol* 2025; 143(1): e245152. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.5152.
51. Rössler M, Kiessling B, Klotz JM et al. Recurrent cerebral ischemias due to cerebral vasculitis within the framework of incomplete POEMS syndrome with Castleman disease. *Nervenarzt* 2004; 75(8): 790–794. doi: 10.1007/s00115-004-1683-x.
52. Yin H, Zhang L, Pan B et al. Cerebral thrombotic event as a rare complication in a young female patient with idiopathic multicentric Castleman disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 198: 106246. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106246.
53. Goda T, Oyama N, Iwamoto T et al. A case of cerebral infarction in a patient with TAFRO syndrome. *J Neurol Sci* 2019; 400: 21–22. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.006.
54. Jakubíková M, Piřha J, Latta J et al. Myasthenia gravis, Castleman disease, pemphigus, and anti-phospholipid syndrome. *Muscle Nerve* 2013; 47(3): 447–451. doi: 10.1002/mus.23657.
55. Pan Y, Cui Z, Wang S et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with Sjögren's syndrome and secondary membranous nephropathy: a case report and review of the literature. *BMC Nephrol* 2020; 21(1): 528. doi: 10.1186/s12882-020-02191-z.
56. Nandy S, Bhattacharya D, Kundu S et al. Myasthenia gravis with Castleman disease: a case report with review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2025; 68(2): 392–394. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_482_23.
57. Kim HJ, Han JH, Bang CH et al. Cutaneous disorders associated with Castleman's disease. *Acta Derm Venereol* 2019; 99(11): 984–989. doi: 10.2340/00015555-3253.
58. González García A, Fernández-Martín J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* 2023; 62(4): 1426–1435. doi: 10.1093/rheumatology/keac481.
59. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Amer J Hematol* 2012; 87(11): 997–1002. doi: 10.1002/ajh.23291.
60. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129(12): 1646–1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
61. Gasljevic G, Bonometti A, Anagnostopoulos I et al. The morphological spectrum of Castleman disease and related disorders: a report from the lymphoma workshop of the 22nd meeting of the European Association of Hematopathology. *Virchows Arch* 2025; 487(2): 253–273. doi: 10.1007/s00428-025-04171-w.
62. Nishimura MF, Haratake T, Nishimura Y et al. International consensus histopathological criteria for subtyping idiopathic multicentric Castleman disease based on machine learning analysis. *Am J Hematol* 2025; 100(9): 1502–1512. doi: 10.1002/ajh.27743.
63. 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.
64. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2021; 96(10): 1241–1252. doi: 10.1002/ajh.26292.
65. Alnoor F, Spies NC, Kumar J et al. The evolution and recent advances in diagnostic criteria for idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2025; 100(11): 2064–2073. doi: 10.1002/ajh.70039.
66. Li SY, Gao YH, Dang Y et al. TAFRO Syndrome without pathology supporting Castleman disease: to be treated as idiopathic multicentric Castleman disease-tafro or a distinct disease entity? *Turk J Haematol* 2025; 42(1): 1–8. doi: 10.4274/tjh.galenos.2025.2024.0420.
67. 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.
68. Iguchi T, Nishikori A, Sato Y et al. Computed tomography findings of idiopathic multicentric Castleman disease subtypes. *J Clin Exp Hematop* 2024; 64(4): 292–296. doi: 10.3960/jslr.24053.
69. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDF-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi, retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko2021120.
70. Cui Z, Zhou X, Luo F et al. Worldwide bronchiolitis obliterans research: a bibliometric analysis of the published literature between 2002 and 2022. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(28): e34263. doi: 10.1097/MD.00000000000034263.
71. Bartková H, Válková V, Vydra J et al. Bronchiolitis obliterans syndrom jako projev chronické reakce štěpu proti hostiteli po allogenní transplantaci krvetvorných buněk. *Stud Pneumol Phthiseol* 2021; 81(3): 112–120.
72. Lau HX, Krebs L, Sim S et al. Lymphoid interstitial pneumonia without known cause: diagnostic work up and differential considerations. *Respirol Case Rep* 2025; 13(4): e70175. doi: 10.1002/rccr.270175.
73. Doubková M, Doubek M, Richter S et al. Běžná variabilní imunodeficience a granulomatózní/lymfocytární intersticiální plicní nemoc (GLILD). *Stud Pneumol Phthiseol* 2023; 83(5): 159–169.
74. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM et al. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(5): 476–487. doi: 10.4065/76.5.476.
75. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH et al. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. *Haematologica* 2020; 105(3): e121–e123. doi: 10.3324/haematol.2019.219725.
76. Andre M, Contis A, Berard AM. Etiological study of polyclonal hypergammaglobulinemia in a French cohort of hospitalized patients and proposal of a diagnostic aid algorithm: short title: polyclonal hypergammaglobulinemia in a French cohort of hospitalized patients. *Sci Rep* 2024; 14(1): 31282. doi: 10.1038/s41598-024-82735-7.
77. Beuvon C, Martin M, Bailou C et al. Etiologies of polyclonal hypergammaglobulinemia: a scoping review. *Eur J Intern Med* 2021; 90: 119–121. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.023.

78. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61(2): 490–501. doi: 10.1093/rheumatology/keab634.

79. Sun C, Xu G, Lin J. Comparison of IgG4-Related lymphadenopathy and multicentric Castleman's disease: a retrospective study. *Clin Lab* 2018; 64(10): 1671–1678. doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180421.

80. Izumi Y, Takeshita H, Moriwaki Y et al. Multicentric Castleman disease mimicking IgG4-related disease: a case report. *Mod Rheumatol* 2017; 27(1): 174–177. doi: 10.3109/14397595.2014.985356.

81. Yoshimi R, Nakajima H. Idiopathic multicentric Castleman's disease as a Mimicker of IgG4-related disease. *Intern Med* 2025; 64(12): 1788–1790. doi: 10.2169/internal-medicine.4793-24.

82. Qin Y, Shang L, Wang Y et al. Immune profile differences between IgG4-related diseases and primary Sjögren's syndrome. *J Inflamm Res* 2025; 18: 911–923. doi: 10.2147/JIR.S471266.

83. Otani Y, Shimura T, Nogaki T et al. Differentiation between IgG4-related Mikulicz disease and Sjögren's syndrome: a review case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(52): e32617. doi: 10.1097/MD.00000000000032617.

84. Yu L, Shi M, Cai Q et al. A novel predictive model for idiopathic multicentric Castleman disease: the inter-

national Castleman disease consortium study. *Oncologist* 2020; 25(11): 963–973. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0986.

85. Covelli C, Carosi I, Graziano P et al. When idiopathic retroperitoneal fibrosis mimics Castleman disease: a challenging differential diagnosis. *BMJ Case Rep* 2022; 15(4): e248051. doi: 10.1136/bcr-2021-248051.

86. Fichtl J, Třeška V, Vodička J et al. Castlemanova choroba – neobvyklý nálezn při operaci tumoru retroperitonea u mladého nemocného. *Rozhl Chir* 2016; 95(2): 91–94.

87. Szturz P, Plank L, Krístek J et al. Castlemanova choroba v obrazech. *Postgrad Med* 2014; 16(1): 81–88.

88. Kazakov DV, Fanburg-Smith JC, Szster S et al. Castleman disease of the subcutis and underlying skeletal muscle: report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(5): 569–577. doi: 10.1097/00000478-200405000-00002.

89. Moláčček J, Treska V, Skalický V. et al. Unicentric form of Castleman's disease, pitfalls of diagnosis and surgical treatment. *Front Oncol* 2023; 13: 1057683. doi: 10.3389/fonc.2023.1057683.

90. Škach J, Vytiska J, Gaalová R et al. Castlemanova choroba imitující tumor perikardu. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2014; 11(1): 3–7.

91. Čěška F, Ferko A, Jon B et al. Pancreatic Castleman disease treated with laparoscopic distal pancreatectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12(3): 332–334. doi: 10.1016/s1499-3872(13)60053-3.

92. Zavázalová Š, Jiráček P, Sýrůček M et al. Castlemanova choroba – mimicking a malignant lymphoma. *Otorinolaryngol Foniatr* 2014; 63(4): 246–250.

93. Kazakov D, Morisson C, Plaza JA et al. Sarcoma arising in hyaline-vascular Castleman disease of skin and subcutis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27(4): 327–332. doi: 10.1097/01.dad.0000171606.55810.86.

94. Cibičková L, Soukup T, Bradna P et al. Asocioe revmatoidní artritidy a Castlemanovy choroby. *Čes Revmatol* 2005; 3(3): 106–109.

95. Campr V. Monitor aneb nemělo by vám uniknout, že už se ví, jak diagnostikovat idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu. *Čes-slov Patol* 2023; 59(3): 89–95.

96. Ciferská H, Vachek J. Uzlínové syndromy – zaměřeno na Castlemanovu chorobu. *Medicína po promoci 2021*; 22(3): 222–231.

97. Kuřa J, Novotná J, Lukášová M. et al. Raritní granulomatózní procesy. *Transfuzie Hematol Dnes* 2024; 30(2): 122–130. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz11.

98. Jakubíková M. Autoimunitní onemocnění periferního nervového systému. Generalizovaná forma myasthenia gravis a jiné autoimunity na společném imunopatogenetickém pozadí interleukinu-6. Autoimunity nervového systému v kazuistikách II. 1. vyd. Praha: EEZY Publishing, s.r.o 2023: 143–149.

99. Adam Z, Řehák Z, Boichuk I et al. Léčba Castlemanovy choroby z pohledu roku 2026. *Klin Onkol* 2026; 39(2): 86–98. doi: 10.48095/ccko202686.

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 Psychiatr

800 Kč/rok (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)



Ceska Urol

(4 čísla)

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



Care Comm
we care...

Druhá a vyšší linie systémové léčby karcinomu endometria – zkušenosti z reálné klinické praxe

Second and subsequent lines of systemic therapy in endometrial cancer – a real-life clinical experience

Bednaříková M.^{1,2}, Koblížková M.², Ovesná P.^{2,3}, Hausnerová J.⁴, Ehrlichová L.^{1,2}, Felsing M.², Tomková M.², Minář L.², Weinberger V.²

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie LF MU a FN Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: U pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria po selhání platinové chemoterapie zůstává prognóza nepříznivá a možnosti systémové léčby byly done dávna omezené. Zavedení imunoterapie, samotné nebo v kombinaci s molekulárně cílenou léčbou, významně rozšířilo terapeutické možnosti. Cílem této práce bylo zhodnotit účinnost a klinický přínos 2. a vyšší linie systémové léčby u pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria v běžné klinické praxi. **Soubor pacientek a metody:** Do retrospektivní unicentrické analýzy byly zařazeny pacientky FN Brno, u nichž bylo v letech 2013–2024 zvažováno zahájení 2. linie systémové léčby po selhání platinové chemoterapie. Hodnoceny byly klinicko-patologické a molekulární charakteristiky, typy podané systémové léčby, maximální dosažená léčebná odpověď, doba do progresu onemocnění a specifické přežití. **Výsledky:** Celkem bylo identifikováno 43 pacientek, aktivní léčebný přístup ve 2. linii byl zvolen u 41 (95 %) z nich. Chemoterapie byla ve 2. linii indikována u 26 (63 %) pacientek, pembrolizumab samotný nebo v kombinaci s lenvatinibem u 14 (34 %) pacientek a hormonoterapie u 1 (2 %) pacientky. Medián specifického přežití dosahoval v celém souboru 13,4 měsíce (95% CI 8,5–27,2), v podskupině s opakovaným podáním platinové chemoterapie ve 2. linii 27,2 měsíce, v podskupině s pembrolizumabem samotným nebo v kombinaci s lenvatinibem 23,4 měsíce a v podskupině s neplatinovou chemoterapií 6,7 měsíce. Dvě pacientky bez aktivní léčby ve 2. linii měly medián specifického přežití 2,7 měsíce. U téměř poloviny pacientek léčených pembrolizumabem samotným nebo v kombinaci s lenvatinibem byl zaznamenán přínos ve formě prodloužení doby do progresu ve srovnání s primární platinovou chemoterapií. **Závěr:** U pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria po selhání platinové chemoterapie může aktivní systémová léčba přispět k prodloužení celkového přežití i zmírnění symptomů onemocnění. Nejvyšší klinický benefit byl zaznamenán při léčbě pembrolizumabem samotným nebo v kombinaci s lenvatinibem. Individualizovaný a sekvenční přístup k paliativní systémové léčbě zůstává klíčovým předpokladem pro maximalizaci klinického benefitu.

Klíčová slova

karcinom endometria – systémová léčba – chemoterapie – imunoterapie – 2. a vyšší linie léčby – pembrolizumab – lenvatinib

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. Markéta Bednaříková, Ph.D.

Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

Jihlavská 20
625 00 Brno

e-mail:

bednarikova.marketa@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 2. 2026

Přijato/Accepted: 11. 4. 2026

doi: 10.48095/ccko2026184

Summary

Background: Patients with advanced or recurrent endometrial cancer who progress after platinum-based chemotherapy face a poor prognosis, and treatment options have historically been limited. The introduction of immunotherapy, alone or in combination with targeted agents, has substantially expanded therapeutic options in subsequent treatment lines. This study evaluated the efficacy and clinical benefit of second- and subsequent-lines of systemic therapy in a real-life cohort of patients with advanced or recurrent endometrial cancer. **Methods:** This retrospective, single-center analysis included patients treated at University Hospital Brno who were considered for second-line systemic therapy after failure of platinum-based chemotherapy between 2013 and 2024. Clinicopathological and molecular characteristics, systemic treatment modalities, best overall response, time to progression, and disease-specific survival were assessed. **Results:** A total of 43 patients were identified; second-line treatment was initiated in 41 patients (95.3%). Of these, 26 (63.4%) received second-line chemotherapy, 14 (34.1%) received pembrolizumab alone or in combination with lenvatinib, and one patient (2.4%) received hormonal therapy. The median disease-specific survival for the entire cohort was 13.4 months (95% confidence interval 8.5–27.2 months). Among patients with re-administration of platinum-based chemotherapy, the median disease-specific survival was 27.2 months. Patients receiving pembrolizumab ± lenvatinib had a median survival of 23.4 months, whereas those treated with non-platinum chemotherapy had a median survival of 6.7 months. Two patients without active second-line treatment had a median disease-specific survival of 2.7 months. Nearly half of the patients treated with pembrolizumab ± lenvatinib experienced a prolonged time to progression compared with those receiving primary platinum-based chemotherapy. **Conclusions:** In patients with advanced or recurrent endometrial cancer after platinum failure, active systemic therapy may prolong survival and improve disease control. The greatest clinical benefit was observed with pembrolizumab alone or in combination with lenvatinib. An individualized, sequential approach to palliative systemic therapy is crucial to maximize clinical benefits.

Key words

endometrial cancer – systemic treatment – chemotherapy – immunotherapy – second and subsequent lines of therapy – pembrolizumab – lenvatinib

Úvod

Díky brzkému nástupu symptomů, zejména v podobě abnormálního gynekologického krvácení, je > 70 % případů karcinomu endometria diagnostikováno v časném stadiu, kdy je onemocnění limitováno na dělohu. Základní léčebnou metodu v těchto případech představuje chirurgický výkon [1]. U pacientek, jejichž onemocnění na základě molekulárních charakteristik nádoru nebo rozsahu postižení nesplňuje kritéria pro nízké riziko recidivy, následuje adjuvantní léčba. Ve většině případů postčuje radioterapie zaměřená na snížení rizika lokální recidivy. Pouze u pacientek s vysokým rizikem (přibližně 30 % všech nových případů) je součástí primární léčby také adjuvantní chemoterapie založená na kombinaci platinového derivátu (platinová chemoterapie – P-CHT) a taxanu, jejímž cílem je redukce rizika rozvoje vzdálených metastáz [2,3].

Hlavní indikací systémové terapie u pacientek s karcinomem endometria nadále zůstává paliativní léčba metastatického nebo recidivujícího onemocnění, které není vhodné k chirurgickému řešení nebo radioterapii s kurativním záměrem. Základním pilířem 1. linie paliativní systémové léčby je chemoterapie. Kombinovaná léčba prokázala vyšší účinnost než monoterapie, a je proto

preferována vždy, pokud to celkový stav pacientky umožňuje [4]. Režimem první volby je kombinace karboplatiny a paklitaxelu, u které lze očekávat léčebnou odpověď přibližně v 50 % případů, medián doby do progresu (time to progression – TTP) okolo 12 měsíců a medián celkového přežití přibližně 3 roky [5].

Významný posun v možnostech 1. linie paliativní systémové léčby přineslo zavedení imunoterapie (IT), konkrétně monoklonálních protilátek proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (tzv. checkpoint inhibitorů – CPI). Hlavní mechanismus účinku CPI spočívá ve stimulaci protinádorové imunitní odpovědi blokadou inhibičních signálů v mikroprostředí [6]. Přidání CPI do kombinace s karboplatinou a paklitaxelem, následované udržovací léčbou samotným CPI po dobu 2–3 let, významně zlepšuje výsledky ve srovnání se samotnou chemoterapií, zejména u nádoru pacientek s prokázaným defektem v systému oprav chybného párování bází (mismatch repair deficiency – MMRd) nebo s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H) [7–9]. V České republice (ČR) je tato léčba běžně dostupná od roku 2025, kdy dostarlimab získal úhradu z prostředků zdravotního pojištění. U pacientek s indolentními nádory bez průkazu MMRd/MSI-H může být alternativou paliativní systémové léčby hormonote-

rapie (zpravidla progestiny) s očekávanou objektivní léčebnou odpovědí ve 20–40 % případů [10].

Pro 2. a vyšší linii paliativní systémové léčby nebyl až donedávna standardní postup definován. Léčebné odpovědi při monoterapii doxorubicinem, taxanem nebo při opětovném podání P-CHT obvykle nepřesahují 20 %. Zásadní průlom přineslo až zavedení molekulárně cílené léčby v kombinaci s CPI. Významné byly zejména výsledky randomizované studie fáze III KEYNOTE-775, které prokázaly u pacientek s progresí po předchozí platinové terapii prodloužení doby bez progresu i celkového přežití při léčbě kombinací multikinázového inhibitoru lenvatinibu s pembrolizumabem [11]. Tato léčba získala v ČR úhradu v roce 2023 a stala se novým standardem pro další linie systémové léčby po selhání P-CHT, a to bez ohledu na MMR status. U pacientek s MMRd/MSI-H nádory byla v klinických studiích prokázána vysoká účinnost CPI (např. pembrolizumabu nebo dostarlimabu) v monoterapii, s dosažením léčebných odpovědí u téměř 50 % silně předléčených [12,13]. V ČR však dosud žádný z těchto přípravků nezískal pro tuto indikaci úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Alternativou pro vyšší linii systémové léčby může být v některých případech také hormonální léčba.

Data z klinických studií představují nepochybně klíčový zdroj informací o účinnosti a bezpečnosti léčby, avšak řada pacientek z běžné klinické praxe by přísná vstupní kritéria těchto studií nespĺnila. U diseminovaného karcinomu endometria často pečujeme o ženy vyššího věku, s mnoha interními komorbiditami a variabilním sociálním zázemím. Zkušenosti z reálné klinické praxe proto poskytují velmi cennou zpětnou vazbu pro posouzení skutečného klinického přínosu nových léčebných postupů.

Cílem tohoto sdělení je analyzovat naše zkušenosti se systémovou léčbou ve 2. a dalších liniích (2^{+L}) u pacientek s pokročilým karcinomem endometria v éře širší dostupnosti inovativních léčiv a na jejich základě formulovat praktická doporučení, kterými se řídíme v naší běžné praxi.

Metodika

V rámci retrospektivní unicentrické studie schválené Etickou komisí FN Brno pod jednacím číslem 10-030225/EK byly z klinické databáze Onkogynekologického centra FN Brno identifikovány pacientky, u nichž bylo v období od 1. 12. 2013 do 31. 12. 2024 zvažováno zahájení další linie systémové léčby pro karcinom endometria.

Základním vstupním kritériem byla předchozí léčba chemoterapií obsahující P-CHT, a to buď v adjuvantním podání, nebo v rámci 1. linie pro diseminované onemocnění. Naopak byly vyloučeny všechny pacientky bez progresse onemocnění, pacientky předléčené pouze hormonální léčbou a pacientky primárně indikované k paliativní symptomatické péči bez předchozí léčby chemoterapií.

Systémová léčba byla podávána v souladu s platnými doporučeními a pravidly klinické praxe v ČR, a to buď s úhradou z prostředků veřejného zdravotního pojištění, na základě individuálního schválení revizním lékařem, nebo v rámci klinických studií. Hodnocení léčebné odpovědi bylo prováděno vždy po 3 měsících léčby, případně dříve při podezření na progresi onemocnění.

Klinická data

Z databáze nebo zdravotnické dokumentace byly pro statistické vyhodnocení získány následující údaje:

- demografické charakteristiky – věk v době diagnózy, index tělesné hmotnosti (body mass index – BMI), menopauzální stav;
- klinicko-patologické údaje – klinické stadium dle FIGO 2009 [14], datum diagnózy, histologický typ a stupeň diference nádoru, výsledky imunohistochemického (IHC) stanovení estrogenových receptorů (ER), progesteronových receptorů (PR), L1 adhezivní molekuly (L1CAM) a výsledky molekulárního testování [15,16]: p53, MMR, resp. mutačního stavu genu *POLE*;
- dále bylo zaznamenáno datum úmrtí, příčina úmrtí nebo datum poslední kontroly (u žijících pacientek).

Pro každou linii systémové léčby byly navíc dohledány následující údaje: datum zahájení a datum ukončení léčby, typ (režim) systémové terapie, maximální dosažený efekt dle RECIST [17], důvod ukončení a TTP (interval mezi zahájením příslušné linie léčby a datem progresse onemocnění).

Statistické vyhodnocení

K sumarizaci byly použity standardní popisné statistiky – medián a mezikvartilové rozpětí (interquartile range – IQR) pro spojité proměnné a absolutní a relativní frekvence (%) pro kategoriální proměnné.

Specifické přežití (disease-specific overall survival – DSOS) bylo definováno jako čas od zahájení 2. linie do úmrtí v souvislosti s karcinomem endometria. Pokud pacientka žila v době analýzy či zemřela z jiné příčiny, byla cenzorována k datu poslední kontroly. K vizualizaci DSOS, stanovení mediánu přežití a procenta přežívajících ve vybraných časech byla použita Kaplan-Meierova metoda. TTP ve 2^{+L} systémové léčby byla porovnáována s TTP v 1. linii pomocí párového Studentova t-testu. Analýzy byly provedeny v programu R (verze 4.3.2).

Výsledky

Charakteristiky pacientek v době diagnózy

Celkem bylo identifikováno 43 pacientek s primárně pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria, u nichž byla po předchozí P-CHT zvažována další linie léčby kvůli progresi.

Medián věku pacientek v době diagnózy byl 64 let (IQR 60–72). Většina pacientek byla postmenopauzálních (n = 39; 90,7 %) a trpěla obezitou (medián BMI 31; IQR 25–36). Přeplývaly pacientky diagnostikované ve vyšších stadiích onemocnění (67,4 % ve stadiu III nebo IV) a s agresivnějším morfologickým typem nádoru (pouze 23 % pacientek mělo dobře diferencovaný endometroidní karcinom).

Z molekulárního testování byl k dispozici výsledek IHC stanovení p53 u 39 (90,6 %) pacientek; mutovaný obraz byl zaznamenán u 17 (43,6 %) z nich. MMR status byl vyšetřen u 30 (69,8 %) pacientek a 14 (46,7 %) mělo nádor s deficitem v MMR systému. Status genu *POLE* byl znám u 14 (32,5 %) pacientek, přičemž u žádné nebyl prokázán *POLE*-ultramutovaný typ tumoru.

Výsledek stanovení ER byl dostupný u 41 (95,3 %) pacientek. Hodnoty v rozmezí asociovaném s příznivou prognózou (90–100 %) mělo pouze 13 (31,7 %) z nich. U PR bylo zastoupení pacientek s hodnotami mezi 90 a 100 % ještě nižší; celkem 9 ze 40 (22,5 %) pacientek se známým statusem. Marker L1CAM byl vyšetřen u 27 pacientek a u téměř poloviny (41,4 %) z nich (n = 12) byly hodnoty pozitivní (> 10 %), tj. asociované s horší prognózou.

Operaci v rámci primární léčby podstoupilo celkem 37 (86,0 %) pacientek, 28 (75,7 %) vč. chirurgického stagingu mízních uzlin. Radioterapii absolvovalo celkem 17 (39,5 %) a chemoterapii 30 (69,8 %) pacientek. Základní vstupní charakteristiky jsou shrnuty v tab. 1.

Přehled systémové léčby indikované ve 2^{+L}

U celkem 41 (95,3 %) pacientek byl v době první progresse po předchozí P-CHT zvolen aktivní léčebný přístup. Chemoterapie ve 2. linii byla indikována u 26 (63,4 %) pacientek, a to buď formou opětovného podání P-CHT (n = 13), nebo neplatinového režimu (neplatinová chemoterapie – neP-CHT) (n = 13). Léčba kombinací lenvatinuibu s pembrolizumabem nebo monoterapií pembrolizumabem byla podána celkem 14 (34,1 %) pacientkám a hormonální

Tab. 1. Vstupní charakteristiky (n = 43) z doby diagnózy pacientek, u nichž byla po léčbě platinovým režimem zvažována vyšší linie systémové terapie.

Klinicko-patologické údaje		Molekulární testování		20–80		11 (27,5 %)	
věk (roky)		<i>POLE</i>		90–100		9 (22,5 %)	
medián (IQR)	64 (60–72)	MUT	0 (0 %)	neznámý			3
BMI (kg/m ²)		WT	14 (100 %)	L1CAM (%)			
medián (IQR)	31 (25–36)	neznámý	29	> 10			12 (41,4 %)
menopauzální stav		MMR status		0–10			17 (58,6 %)
premenopauza	3 (7,0 %)	MMRd	14 (46,7 %)	neznámý			14
perimenopauza	1 (2,3 %)	MMRp	16 (53,3 %)	Primární léčba			
postmenopauza	39 (90,7 %)	neznámý	13	chirurgie			
FIGO 2009		p53 status		ano			37 (86,0 %)
I	8 (18,6 %)	MUT	17 (43,6 %)	ne			6 (14,0 %)
II	6 (14,0 %)	WT	22 (56,4 %)	chirurgický staging LU (u operovaných)			
III	20 (46,5 %)	neznámý	4	ano			28 (75,7 %)
IV	9 (20,9 %)	Imunohistochemické prognostické markery		ne			9 (24,3 %)
histologický typ		ER (%)		radioterapie			
endometroidní LG	10 (23,3 %)	0–10	11 (26,8 %)	ano			17 (39,5 %)
endometroidní HG	12 (27,9 %)	20–80	17 (41,5 %)	ne			26 (60,5 %)
serózní karcinom	13 (30,2 %)	90–100	13 (31,7 %)	chemoterapie			
karcinosarkom	4 (9,3 %)	neznámý	2	ano			30 (69,8 %)
nediferencovaný karcinom	2 (4,7 %)	PR (%)		ne			13 (30,2 %)
ostatní	2 (4,7 %)	0–10	20 (50,0 %)				

BMI – body mass index, ER – estrogenové receptory, FIGO – Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, HG – grade 3, IQR – mezikvartilové rozpětí, L1CAM – L1 adhezivní molekula, LG – grade 1 + 2, LU – lymfatické uzliny, MMR – oprava chybného párování, MMRd – defekt v MMR systému, MMRp – MMR proficientní (bez průkazu defektu v MMR systému), n – počet, p53 MUT – p53 mutovaný obraz, p53 WT – p53 nemutovaný (wild type) obraz, *POLE* MUT – ultramutovaný typ, PR – progesteronové receptory, Q – kvartil, WT – bez průkazu definovaných alterací v genu *POLE*

terapie (HT) jedné pacientce (2,4 %). U dvou (4,7 %) pacientek neumožnil celkový stav v době progresu zahájení aktivní protinádorové léčby, a byla proto indikována pouze paliativní symptomatická péče.

Ve 3. linii byl aktivní léčebný přístup zvolen u 21 (48,8 %) pacientek – chemoterapie u 10 (47,6 %), pembrolizumab ± lenvatinib u čtyř (19,0 %), hormonoterapie u šesti (28,6 %) a léčba v rámci klinické studie u jedné pacientky (4,7 %). Ve 4. linii podstoupilo aktivní systémovou léčbu osm (18,6 %) pacientek (pět chemoterapií, jedna pembrolizumabem, jedna HT a jedna léčbu v klinické studii) a v 5. linii byla indikována chemoterapie

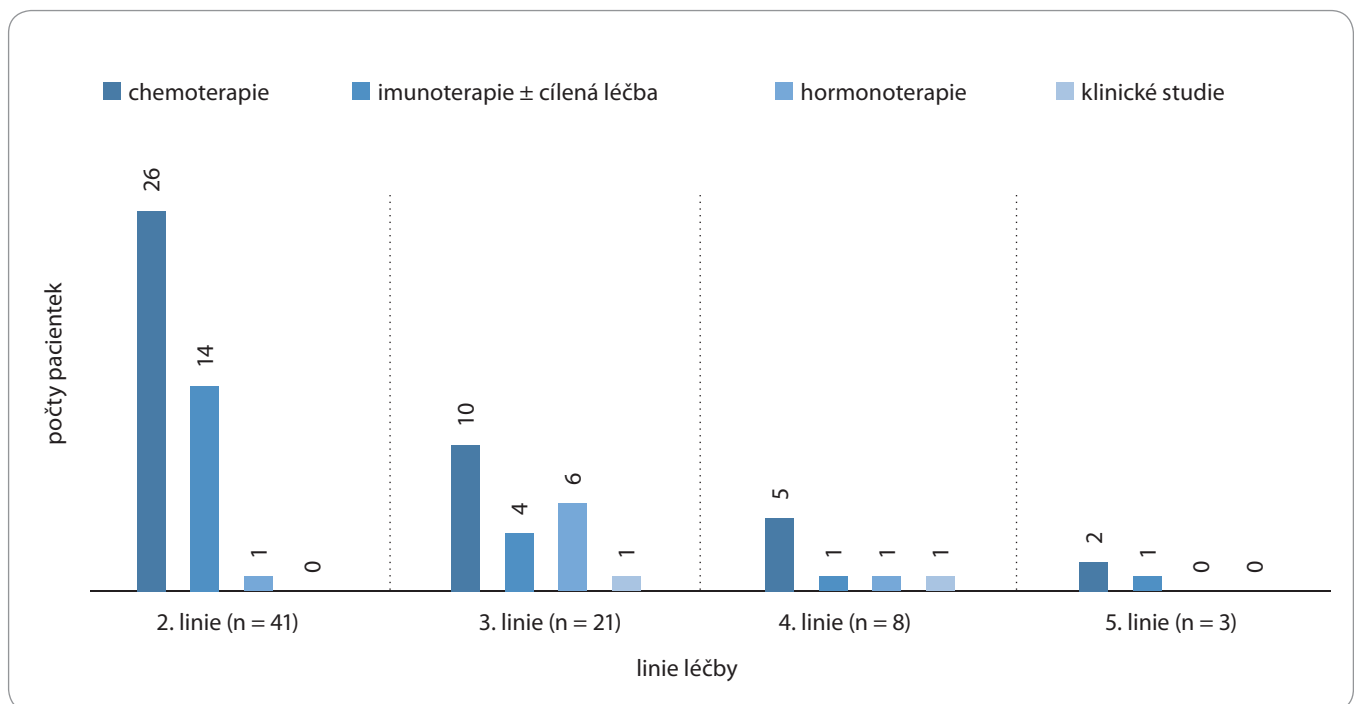
u dvou pacientek, pembrolizumab u jedné pacientky. Detailní přehled typů systémové léčby podle jednotlivých linií je uveden v grafu 1 a tab. 2.

Celkové přežití pacientek se zvažovanou 2^{+L}

K datu analýzy při mediánu sledování 10,7 měsíce zemřelo v souvislosti s karcinomem endometria celkem 30 (69,8 %) pacientek. Medián DSOS od zahájení 2. linie byl 13,4 měsíce (95% CI 8,5–27,2) (obr. 1).

Z pohledu modalit systémové léčby zahájené ve 2. linii (obr. 2) bylo patrné, že pacientky léčené P-CHT dosahovaly obdobného DSOS jako pacientky, u nichž

byla ve 2. linii zahájena léčba pembrolizumabem ± lenvatinibem (IT). Medián DSOS činil 27,2 měsíce ve skupině P-CHT a 23,4 měsíce ve skupině IT. Pacientky léčené neP-CHT měly medián specifického přežití výrazně kratší, konkrétně 6,7 měsíce. Dvě pacientky, u nichž celkový klinický stav neumožnil zahájení aktivní protinádorové léčby a byla indikována paliativně symptomatická péče (best supportive care – BSC), měly medián DSOS 2,7 měsíce. Hormonoterapie byla ve 2. linii zahájena pouze u jedné pacientky; tato pacientka pak následně pokračovala v další linii pembrolizumabem v monoterapii a v době analýzy byla naživu s aktivním onemocněním přibližně



Graf 1. Přehled typů systémové terapie indikovaných v jednotlivých liniích léčby.

Tab. 2. Přehled systémové léčby podle linie a typu režimu.

Druh systémové léčby	Celkem (2 ⁺ L; n = 73)	2L (n = 41)	3L (n = 21)	4L (n = 8)	5L (n = 3)
CHT (celkem)	43	26 (63,4 %)	10 (47,6 %)	5 (62,5 %)	2 (66,7 %)
P-CHT	17	13 (31,7 %)	3 (14,3 %)	–	1 (33,3 %)
neP-CHT	26	13 (31,7 %)	7 (33,3 %)	5 (62,5 %)	1 (33,3 %)
DOX	16	11 (26,8 %)	4 (19,0 %)	1 (12,5 %)	–
T	10	2 (4,9 %)	3 (14,3 %)	4 (50,0 %)	1 (33,3 %)
IT ± cílená léčba	20	14 (34,1 %)	4 (19,0 %)	1 (12,5 %)	1 (33,3 %)
P + L	10	7 (17,0 %)	3 (14,3 %)	–	–
P	10	7 (17,0 %)	1 (4,7 %)	1 (12,5 %)	1 (33,3 %)
hormonoterapie	8	1 (2,4 %)	6 (28,6 %)	1 (12,5 %)	–
klinické studie	2	–	1 (4,7 %)	1 (12,5 %)	–

2⁺L – 2. a další linie, 2L – 2. linie, 3L – 3. linie, 4L – 4. linie, 5L – 5. linie, DOX – doxorubicin, CHT – chemoterapie, IT – imunoterapie, L – lenvatinib, neP-CHT – neplatinová chemoterapie, P – pembrolizumab, P-CHT – platinová chemoterapie, T – taxan

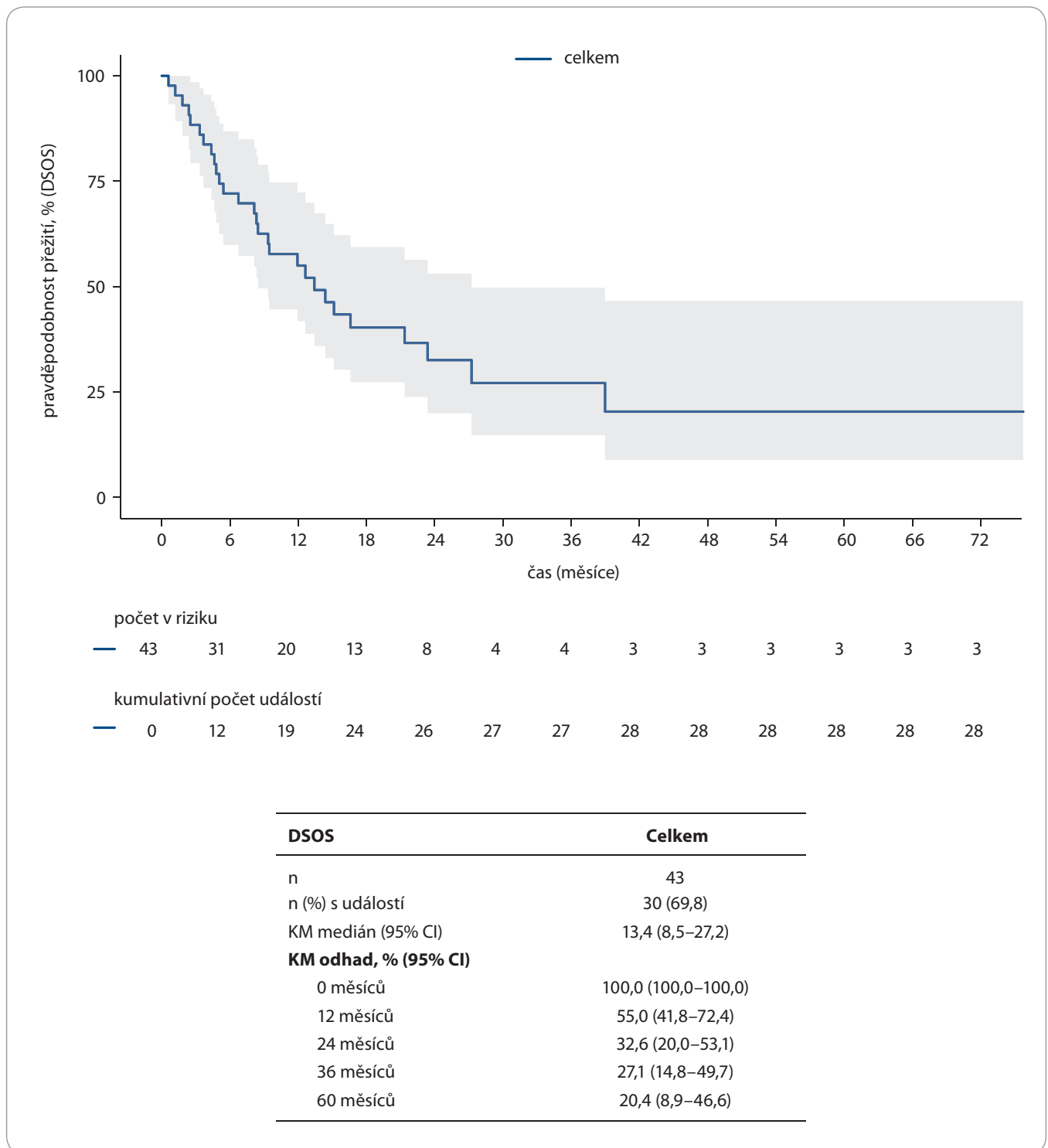
18 měsíců od zahájení 2. linie systémové léčby.

Celková odpověď ve 2⁺L systémové léčby

Maximální dosažená léčebná odpověď byla počítána přes všechny linie systémové léčby; výsledky jsou shrnuty tab. 3. Při léčbě chemoterapií bylo dosaženo

sedmi (18,4 %) parciálních nebo kompletních remisí (PR/CR), čtyř (10,5 %) stabilizací onemocnění a u 27 (71,0 %) pacientek byla zaznamenána progresse. Byl patrný jednoznačný trend k vyšší léčebné odpovědi při léčbě P-CHT ve srovnání s neP-CHT, a to jak z hlediska podílu PR/CR (35,3 vs. 4,8 %), tak i nižšího zastoupení progresí onemocnění

(58,8 vs. 81,0 %). Při léčbě pembrolizumabem, podávaným samotně nebo v kombinaci s lenvatinibem, bylo dosaženo PR/CR u 11 (55,0 %) pacientek, stabilizace u dvou (10,0 %) a progresse u čtyř (20,0 %) pacientek; u tří (15 %) pacientek nebylo možné k datu analýzy léčebnou odpověď vyhodnotit. Při HT byla maximální léčebnou odpovědí



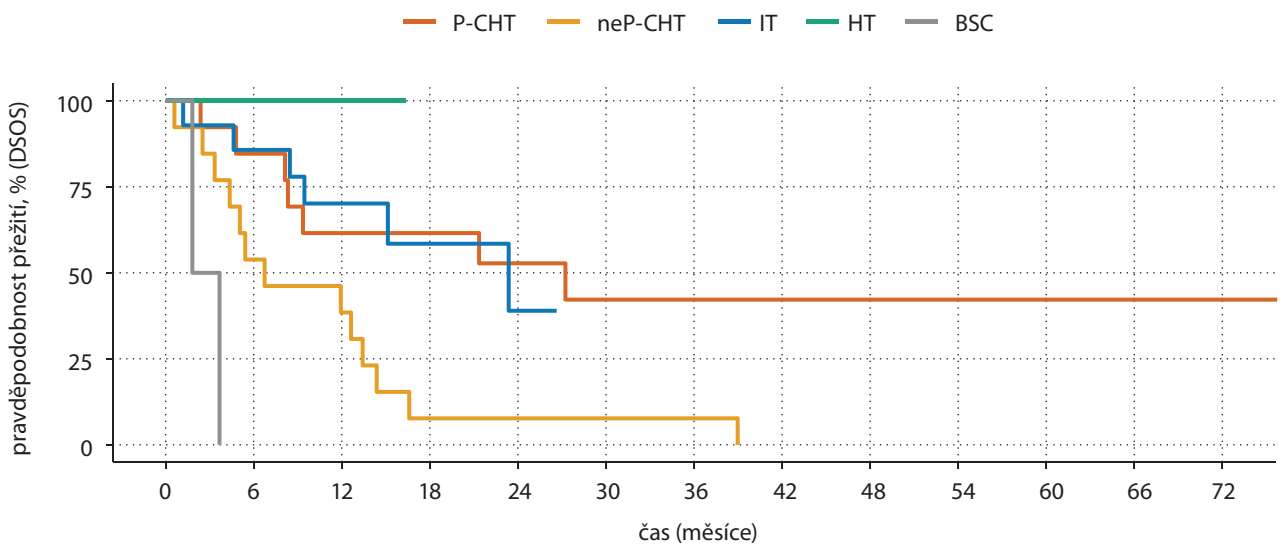
Obr. 1. Specifické přežití (DSOS) od zahájení 2. linie systémové léčby.

CI – interval spolehlivosti, DSOS – specifické přežití pacientek s úmrtím souvisejícím s karcinomem endometria, KM – Kaplan-Meier, n – počet

nejčastěji progrese onemocnění (šest z osmi; 75 %), zatímco stabilizace a remise byly zaznamenány vždy u jedné pacientky. U pacientky, která při hor-

monální léčbě dosáhla kompletní remise, tato remise přetrvávala i v době analýzy (> 5 let). Systémová léčba musela být z důvodu nežádoucích účinků

ukončena pouze u jedné pacientky léčené chemoterapií a u jedné pacientky léčené kombinací pembrolizumabu s lenvatinibem.



počet v riziku													
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
P-CHT	13	11	7	7	5	3	3	3	3	3	3	3	3
neP-CHT	13	7	5	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
IT	14	12	7	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
HT	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BSC	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

kumulativní počet událostí													
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
P-CHT	0	2	5	5	6	7	7	7	7	7	7	7	7
neP-CHT	0	6	8	12	12	12	12	13	13	13	13	13	13
IT	0	2	4	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6
HT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BSC	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

	P-CHT	neP-CHT	IT	HT	BSC
n	13	13	14	1	2
n (%) událostí	9 (69,2)	13 (100,0)	6 (42,9)	0 (0,0)	2 (100,0)
KM medián (95% CI)	27,2 (8,3–NA)	6,7 (4,4–NA)	23,4 (9,5–NA)	–	2,7 (1,8–NA)
KM odhad, % (95% CI):					
0 měsíců	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	100,0 (100,0–100,0)
12 měsíců	61,5 (40,0–94,6)	38,5 (19,3–76,5)	70,1 (49,4–99,6)	100,0 (100,0–100,0)	0,0 (NA–NA)
24 měsíců	52,7 (31,2–89,2)	7,7 (1,2–50,6)	39,0 (15,2–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	0,0 (NA–NA)
36 měsíců	42,2 (21,3–83,6)	7,7 (1,2–50,6)	39,0 (15,2–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	0,0 (NA–NA)
60 měsíců	42,2 (21,3–83,6)	0,0 (NA–NA)	39,0 (15,2–100,0)	100,0 (100,0–100,0)	0,0 (NA–NA)

Poznámka: U pacientek s BSC ve 2. linii počítáno od data recidivy.

Obr. 2. Specifické přežití (DSOS) od zahájení 2. linie podle modality systémové léčby.

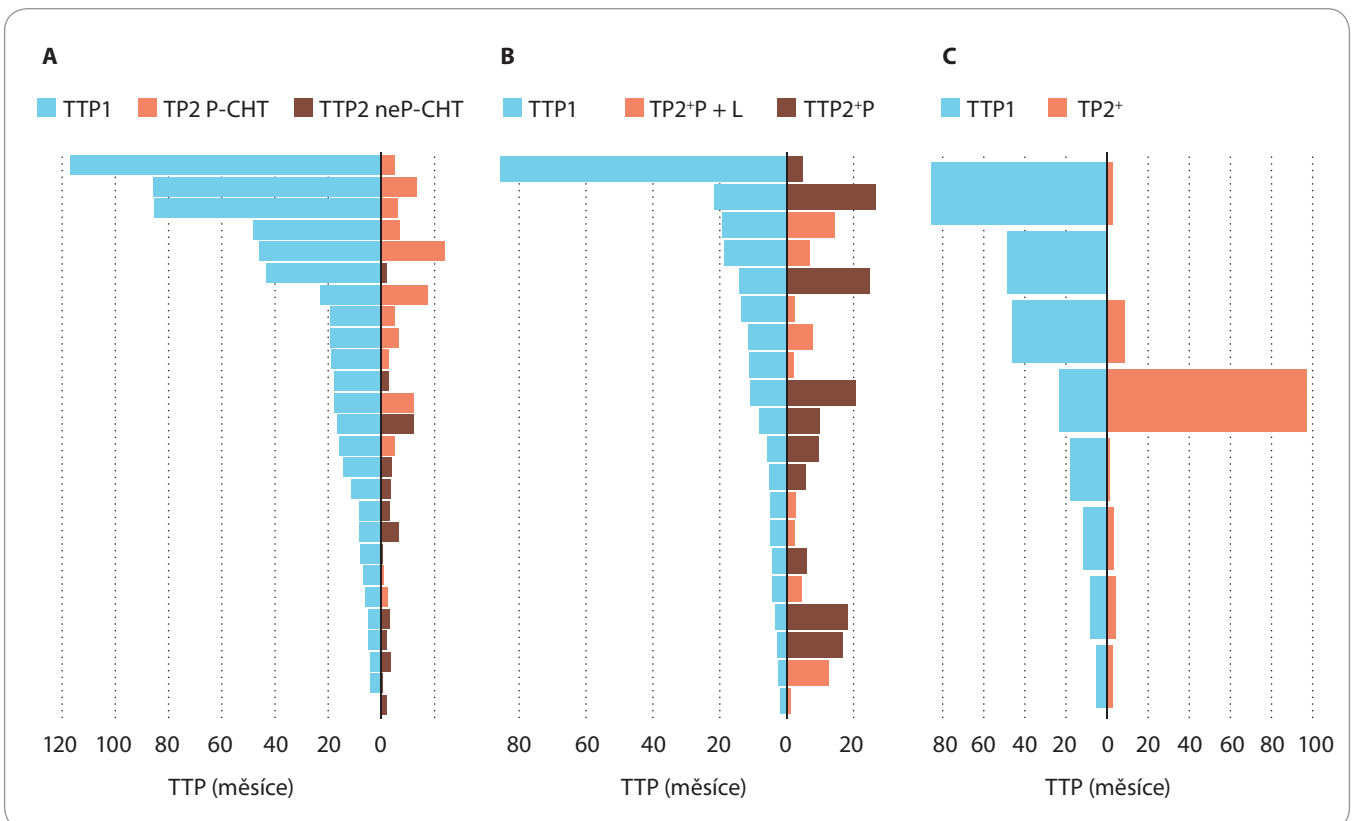
BSC – paliativní symptomatická péče, CI – interval spolehlivosti, DSOS – specifické přežití pacientek s úmrtím souvisejícím s karcinomem endometria, HT – hormonální léčba, IT – imunoterapie +/- cílená biologická léčba, KM – Kaplan-Meier, n – počet, NA – nelze k datu analýzy, neP-CHT – neplatinová chemoterapie, P-CHT – chemoterapie založená na platinovém derivátu

Tab. 3. Maximální dosažená léčebná odpověď (ORR) při různých režimech systémové léčby ve 2. a vyšší linii.

Charakteristika	n (%)				Celkem
	PR/CR	SD	PD	NA	
CHT	7 (18,5)	4 (10,5)	27 (71,0)	–	38 (100,0)
P-CHT	6 (35,3)	1 (5,9)	10 (58,8)	–	17 (100,0)
neP-CHT	1 (4,8)	3 (14,3)	17 (80,9)	–	21 (100,0)
IT ± cílená léčba	11 (55,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	3 (15,0)	20 (100,0)
P + L	3 (30,0)	0 (0,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	10 (100,0)
P	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	–	10 (100,0)
HT	1 (12,5)	1 (12,5)	6 (75,0)	–	8 (100,0)

Poznámka: Pokud měly pacientky stejný typ chemoterapie ve více liniích, je uvedena nejlepší odpověď z nich.

HT – hormonoterapie, CHT – chemoterapie, IT – imunoterapie, L – lenvatinib, n – počet, NA – nelze k datu analýzy, neP-CHT – neplatinová chemoterapie, P – pembrolizumab, P-CHT – platinová chemoterapie



Obr. 3. Porovnání doby do progresu po 1. linii platinové chemoterapie (TTP1) s dobou do progresu ve 2. a vyšší linii systémové terapie (TTP2+) při léčbě chemoterapií (A), imunoterapií samotnou nebo v kombinaci s biologickou léčbou (B) a hormonální léčbou (C). L – lenvatinib, neP-CHT – neplatinová chemoterapie, P – pembrolizumab, P-CHT – platinová chemoterapie, TTP1 – doba do progresu v 1. linii při platinové chemoterapii, TTP2 – doba do progresu ve 2. linii, TTP2+ – doba do progresu ve 2. a vyšší linii

Detailnější analýza pacientek léčených pembrolizumabem samotným nebo v kombinaci s lenvatinibem je uvedena v tab. 4. Monoterapie pembrolizumabem byla podána u 10 z 20 (50 %)

pacientek, přičemž všechny měly endometroidní karcinom s MMR-deficientním profilem. Kombinace pembrolizumabu s lenvatinibem byla indikována převážně u pacientek s MMR-proficientními

nádory (9 z 10; 90 %); v jednom případě byla tato kombinace podána pacientce s MMR-deficientním non-endometroidním karcinomem. Maximální léčebná odpověď v podobě PR/CR byla nejčastěji

Tab. 4. Maximální dosažená léčebná odpověď při imunoterapii (samostatně nebo v kombinaci s biologickou léčbou) podle histologických typů a MMR statusu.

Charakteristika	Celkem	Endometroidní		Non-endometroidní	
		MMRd	MMRp	MMRd	MMRp
n (%)					
IT	20 (100,0)	10 (50,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	6 (30,0)
P + L	10 (100,0)	–	3 (30,0)	1 (10,0)	6 (60,0)
P	10 (100,0)	10 (100,0)	–	–	–
Nejllepší dosažená léčebná odpověď					
PR/CR	11 (100,0)	8 (72,7)	1 (9,1)	–	2 (18,2)
SD	2 (100,0)	2 (100,0)	–	–	–
PD	4 (100,0)	–	1 (25,0)	–	3 (75,0)
NA	3 (100,0)	–	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)

IT – imunoterapie, L – lenvatinib, MMR – oprava chybného párování, MMRd – MMR-deficientní, MMRp – MMR-proficientní, n – počet, NA – nelze k datu analýzy, P – pembrolizumab, PD – progresse onemocnění, PR/CR – parciální nebo kompletní remise, SD – stabilizace nemoci

zaznamenána u pacientek s MMR-deficientními nádory léčených pembrolizumabem v monoterapii (8 z 11; 72,7 %). Další tři pacientky s dosaženou PR/CR byly léčeny kombinací pembrolizumabu s lenvatinibem a měly MMR-proficientní tumory, z toho dvě s non-endometroidním a jedna s endometroidním histologickým typem. Stabilizace nemoci byla pozorována výhradně u dvou pacientek s MMR-deficientními nádory, které byly léčeny pembrolizumabem v monoterapii. Naopak progresse onemocnění jako maximální dosažená léčebná odpověď byla zaznamenána u čtyř pacientek léčených kombinací pembrolizumabu s lenvatinibem, všechny s MMR-proficientními nádory (jedna s endometroidním a tři s non-endometroidním karcinomem).

Doba do progresse ve 2^{+L} systémové léčby

Medián TTP po primární chemoterapii založené na platinovém derivátu (TTP1) činil u všech 43 pacientek 11 měsíců (IQR 4–19 měsíců). TTP ve 2^{+L} systémové léčby (TTP2⁺) byla následně porovnávána s TTP1 vždy v rámci jednotlivých podskupin pacientek podle typu léčby, tj. pouze u pacientek, které danou léčbu ve 2^{+L} skutečně obdržely. Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 3.

U 26 pacientek léčených chemoterapií ve 2. linii bylo u 25 (96,2 %) zaznamenáno kratší TTP2 než TTP1. Medián TTP2 v této podskupině činil 4 měsíce (IQR 2–7), zatímco medián TTP1 u těchto pacientek dosahoval 16 měsíců (IQR 7–23). TTP při léčbě chemoterapií ve 2. linii byla výrazně kratší než po primární P-CHT bez ohledu na skutečnost, zda se jednalo o platinový nebo neplatinový režim ($p = 0,002$; obr. 3A).

Naopak u 20 pacientek léčených pembrolizumabem samotným nebo v kombinaci s lenvatinibem byla TTP ve 2. a vyšší linii srovnatelná s TTP1 po primární P-CHT. Medián TTP2⁺ činil 7 měsíců (IQR 4–15), zatímco medián TTP1 u těchto pacientek byl rovněž 7 měsíců (IQR 4–14; obr. 3B). U devíti (47,0 %) pacientek byl TTP2⁺ delší než TTP1; většina z nich byla léčena pembrolizumabem v monoterapii pro MMR-deficientní endometroidní karcinom. U sedmi (35,0 %) pacientek (35 %) IT v době analýzy nadále pokračovala.

U osmi pacientek léčených hormonoterapií činil medián TTP2⁺ 3 měsíce (IQR 2–6), zatímco medián TTP1 dosahoval 21 měsíců (IQR 10–47). Delší TTP2⁺ než TTP1 byla zaznamenána pouze u jedné pacientky, přičemž tento rozdíl byl z klinického hlediska významný (obr. 3C).

Diskuze

Indikace 2^{+L} systémové léčby je zvažována u pacientek s karcinomem endometria, u nichž rozsah onemocnění, předchozí léčba nebo celkový stav neumožňují chirurgickou léčbu či radioterapii s kurativním záměrem. Tato klinická situace se týká pouze menší části nemocných; na našem pracovišti bylo identifikováno 43 pacientek se zvažovanou 2. linií systémové léčby z celkového počtu 886 žen s nově diagnostikovaným onemocněním ve sledovaném období.

Zatímco u nově diagnostikovaných pacientek s karcinomem endometria převažují časná stadia onemocnění (v roce 2023 bylo v ČR 76,0 % žen diagnostikováno v 1. nebo 2. klinickém stadiu) [18] a low-grade endometroidní karcinomy, které tvoří obvykle 80–90 % případů [19], v našem souboru pacientek indikovaných k další linii paliativní systémové léčby byl patrný výrazný posun směrem k pokročilejším stadiím v době diagnózy a k vyššímu zastoupení agresivnějších histologických typů nádorů. Obdobně bylo zaznamenáno vyšší zastoupení pacientek s p53-abnormálními nebo MMR-deficientními tumory, než je obvyklé v populaci všech žen s nově diagnostikovaným karcinomem endometria (přibližně 15–25 % pro p53-abnormální a 25–30 % pro MMR-

-deficientní tumory) [20,21]. Relativně vyšší byl rovněž podíl pacientek s dalšími nepříznivými prognostickými faktory, jako je nízká exprese ER a PR nebo pozitivní exprese L1CAM [22,23]. Vysoký podíl pacientek léčených P-CHT již v rámci primární léčby (69,8 %) dále odráží skutečnost, že nemocné indikované k 2⁺L systémové léčby představují specifickou podskupinu s iniciálně vysokým rizikem recidivy či progresu (tab. 1).

U většiny pacientek (41 z 43; 95,3 %) byl ve 2. linii po selhání P-CHT zvolen aktivní léčebný přístup. Nejčastěji byla indikována chemoterapie, resp. pembrolizumab samotný nebo v kombinaci s lenvatinibem, zatímco paliativní HT byla v této linii zvolena pouze u dvou nemocných, což opět dokládá převažující spíše agresivnější biologickou povahu onemocnění. Podíl aktivně léčených pacientek v dalších liniích postupně klesal; největší počet linií byl zaznamenán u tří nemocných, u nichž bylo postupně indikováno celkem pět linií systémové léčby (graf 1, tab. 2).

Dosažený medián specifického přežití po selhání primární P-CHT v celém souboru (obr. 1) je v souladu s recentně publikovanými údaji o celkovém přežití pacientek léčených ve 2⁺L systémovou léčbou, ať již chemoterapií (medián OS přibližně 10,3 měsíce) [24], nebo kombinací pembrolizumabu s lenvatinibem (medián OS 18,3 měsíce) [11]. Nejdelší medián specifického přežití byl v našem souboru zaznamenán u pacientek s opětovným podáním P-CHT ve 2. linii, a to v situacích, kdy byl předpoklad zachované citlivosti k platině. Rovněž u pacientek léčených pembrolizumabem samotným nebo v kombinaci s lenvatinibem přesahoval medián specifického přežití 20 měsíců. Naproti tomu u nemocných léčených neP-CHT režimy byl medián přežití výrazně kratší. Nejkratší medián přežití byl zaznamenán u pacientek, u nichž celkový stav po selhání P-CHT neumožňoval zahájení aktivní systémové léčby (obr. 2).

Obdobný trend vyšší účinnosti pro P-CHT a léčbu pembrolizumabem, ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s lenvatinibem, oproti neP-CHT a HT lze pozorovat také při hodnocení maximální dosažené léčebné odpovědi napříč jednotlivými liniemi systémové terapie

(tab. 3). Největší benefit z léčby pembrolizumabem byl zaznamenán u pacientek s MMR-deficientními endometroidními karcinomy, nicméně i mezi ženami s MMR-proficientními nádory, jak endometroidního, tak non-endometroidního typu, byly při léčbě kombinací pembrolizumabu s lenvatinibem zaznamenány PR/CR (tab. 4). I přes známou vyšší toxicitu kombinace lenvatinibu s pembrolizumabem oproti chemoterapii byl v našem souboru počet ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků nízký a srovnatelný mezi chemoterapií a IT [11].

V rámci hodnocení klinického benefitu jednotlivých režimů systémové léčby byla u pacientek porovnávána TTP ve 2⁺L s TTP po primární P-CHT. Zatímco u chemoterapie ve 2. linii, bez ohledu na použití platinového nebo neplatinového režimu, a hormonální léčby ve 2⁺L byla u většiny pacientek zaznamenána výrazně kratší TTP než po primární P-CHT, u pacientek léčených ve 2⁺L pembrolizumabem v monoterapii nebo v kombinaci s lenvatinibem byla celková TTP při této léčbě srovnatelná. U téměř poloviny pacientek byla TTP při léčbě pembrolizumabem, ať již samotným, nebo v kombinaci s lenvatinibem, dokonce delší než po primární P-CHT, což svědčí o jednoznačném klinickém benefitu této léčby. Jednalo se převážně o pacientky s MMR-deficientními endometroidními karcinomy, nicméně zastoupeny byly i ženy s MMR-proficientními non-endometroidními karcinomy. Přestože u většiny pacientek nebyl ve vyšších liniích zaznamenán významnější klinický benefit HT, u jedné nemocné bylo dosaženo kompletní remise, jejíž trvání výrazně přesáhlo TTP po primární P-CHT (obr. 3).

Při interpretaci výsledků této studie musí být zohledněno několik limitujících faktorů. Jedná se o retrospektivní unicentrickou analýzu s relativně omezeným počtem pacientek, přičemž soubor je charakteristický heterogenitou klinických parametrů i použitých léčebných režimů. Z těchto důvodů nebylo cílem práce provádět detailní statistické porovnání jednotlivých modalit systémové léčby, ale především popsat reálnou klinickou zkušenost s vyššími liniemi léčby u selektované skupiny nemocných. Dalším významným aspektem je časový

kontext sledovaného období, během něhož se možnosti systémové léčby karcinomu endometria zásadně vyvíjely. Inovativní léčebné přístupy, zejména IT a její kombinace s molekulárně cílenou léčbou, byly v průběhu většiny sledovaného období dostupné pouze v rámci klinických studií nebo na základě individuálního schválení. Žádná z pacientek zařazených do tohoto souboru nebyla léčena IT v rámci 1. linie systémové léčby, a to z důvodu nedostupnosti v daném časovém období. Hodnocené výsledky tak reflektují sekvenční podání IT až ve 2⁺L systémové léčby v podmínkách běžné klinické praxe.

Závěr

Ačkoliv je prognóza pacientek s pokročilým nebo recidivujícím karcinomem endometria indikovaných ke 2⁺L systémové léčby nepříznivá, aktivní léčebný přístup může přispět k prodloužení celkového přežití i zmírnění symptomů onemocnění. Naše výsledky potvrzují význam IT, ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s molekulárně cílenou léčbou, která v podmínkách reálné klinické praxe přináší významný klinický benefit u části pacientek, a to nejen s MMR-deficientními nádory. Tento přínos je dosažen za cenu vyšší, avšak ve většině případů zvládnutelné toxicity. V individuálně vybraných případech může rovněž HT představovat smysluplnou a účinnou léčebnou možnost, která by neměla být v klinické praxi opomíjena. Volba optimální léčebné strategie ve vyšších liniích by měla být individualizovaná a zohledňovat nejen histologický typ nádoru a jeho molekulární charakteristiky, ale také celkový stav pacientky, rozsah a dynamiku onemocnění, efekt předchozí léčby a přítomnost případné reziduální toxicity. Sekvenční přístup k paliativní systémové léčbě zůstává klíčovým předpokladem pro maximalizaci klinického benefitu.

Dedikace

Podpořeno: MZČR-RVO (FNBr, 65269705).

Poděkování

Autoři děkují pracovníkům Oddělení studijní a projektové podpory Kliniky gynekologie, porodnictví a neonatologie FN Brno za metodickou podporu při přípravě a realizaci studie a za pomoc se zajištěním datových podkladů pro tuto analýzu.

Literatura

- Krejčí D, Mužík J, Šnábl I et al. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/>.
- Linkos. Zhoubný novotvar těla děložního (C54). [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/32-16-zhoubny-novotvar-tela-delozniho-c54/>.
- Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D et al. ESGO-ESTRO-ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol* 2025; 26(8): e423–e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6.
- van Wijk FH, Aapro MS, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC gynaecological cancer group. *Ann Oncol* 2003; 14(3): 441–448. doi: 10.1093/annonc/mdg112.
- Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG oncology/gog0209). *J Clin Oncol* 2020; 38(33): 3841–3850. doi: 10.1200/JCO.20.01076.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
- Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(23): 2145–2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
- Powell MA, Bjørge L, Willmott L et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol* 2024; 35(8): 728–738. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.546.
- Eskander RN, Sill MW, Beffa L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(23): 2159–2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312.
- van Weelden WJ, Birkendahl PB, Lalisang RI et al. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2023; 130(2): 143–152. doi: 10.1111/1471-0528.17331.
- Makker V, Taylor MH, Aghajanian C et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(26): 2981–2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627.
- O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA et al. Pembrolizumab in patients with microsatellite instability-high advanced endometrial cancer: results from the KEY-NOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2022; 40(7): 752–761. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
- Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV et al. Safety and anti-tumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from garnet-a phase i, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022; 10(1): e003777. doi: 10.1136/jitc-2021-003777.
- Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 109. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.02.010.
- Bednaříková M, Hausnerová J, Minář L et al. Molecular testing of endometrial carcinoma in real-world clinical practice. *Klin Onkol* 2023; 36(3): 215–223. doi: 10.48095/ccko2023215.
- Eid M, Bednaříková M, Vlažný J et al. Real-world data from a molecular tumor board-assisted cancer care from a single center in the Czech Republic: Is precision oncology an accessible option, or a privilege for a minority of patients? *Cancer Med* 2025; 14(15): e71119. doi: 10.1002/cam4.71119.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Krejčí D, Mužík J, Šnábl I et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz>.
- Noer MC, Antonsen SL, Ottesen B et al. Type I versus type II endometrial cancer: differential impact of comorbidity. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(3): 586–593. doi: 10.1097/IGC.0000000000001184.
- Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447): 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
- Talhok A, McConechy MK, Leung S et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113(2): 299–310. doi: 10.1038/bjc.2015.190.
- Vrede SW, Van Weelden WJ, Bulten J et al. Hormonal biomarkers remain prognostically relevant within the molecular subgroups in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2025; 192: 15–23. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.10.028.
- Kommoss FK, Karnezis AN, Kommoss F et al. L1CAM Further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018; 119(4): 480–486. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6.
- Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U et al. Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: a real-world observational analysis. *Gynecol Oncol* 2022; 166(2): 317–325. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.06.011.

Od progresu ke kompletní remisi – kazuistika úspěšné léčby pemigatinibem u pacienta s metastazujícím FGFR2⁺ cholangiokarcinomem

From progression to complete remission – a case study of successful pemigatinib treatment in a patient with metastatic FGFR2⁺ cholangiocarcinoma

Bohuňovská K.

Ústav radiační onkologie, FN Bulovka, Praha

Souhrn

Východiska: Cholangiokarcinom je vzácný nádor žlučových cest, který má obecně nepříznivou prognózu s 5letým přežitím < 10 %. V případě pokročilého nebo metastatického onemocnění je prognóza ještě horší, s mediánem přežití kolem 11,6 měsíce při standardní chemoterapii. Možnosti účinné léčby byly doposud omezené, zejména po selhání 1. linie léčby. Pemigatinib je selektivní inhibitor FGFR1, 2 a 3, který jako první cílená terapie prokázal významnou účinnost u pacientů s cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením genu *FGFR2*. **Případ:** Pacient byl diagnostikován s metastatickým cholangiokarcinomem ve věku 45 let. Primárně byl léčen dvěma liniemi systémové chemoterapie s přechodnou stabilizací onemocnění. Následně však došlo k progresi do mnohočetného metastatického procesu v játrech. NGS (next generation sequencing) vyšetření prokázalo fúzi genů *FGFR: BICC*. Po schválení úhrady léku na základě žádosti dle § 16 byla zahájena léčba pemigatinibem. První tři cykly byly podány od ledna do dubna 2024. První restaging PET/CT prokázal kompletní regresí onemocnění. Léčba byla pacientem dobře tolerována bez významných nežádoucích účinků. Kontrolní PET/CT v červenci 2024 potvrdilo trvalou kompletní remisi. Pacient pokračuje v léčbě pemigatinibem s pravidelným schvalováním úhrady na 3 měsíce. Poslední restaging CT v únoru 2025 prokázal přetrvávající kompletní remisi. Pacient je ve výborném klinickém stavu (PS 0 dle WHO), pracuje a je bez subjektivních obtíží či laboratorních odchylek. **Závěr:** Tento případ demonstruje významný terapeutický potenciál pemigatinibu u pacienta s metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí FGFR2, kde bylo dosaženo kompletní remise po předchozí progresi na standardní léčbě.

Klíčová slova

cholangiokarcinom – cílená terapie – pemigatinib – tyrozinkinázový inhibitor FGFR

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. Kateřina Bohuňovská
Ústav radiační onkologie
FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
katerina.bohunovska@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 3. 2025

Přijato/Accepted: 18. 3. 2026

doi: 10.48095/cccko2026195

Summary

Background: Cholangiocarcinoma is a rare biliary tract cancer with a generally poor prognosis, and a 5-year survival rate of < 10%. In advanced or metastatic disease, the prognosis is even worse, with a median survival of around 11.7 months with standard chemotherapy. Effective treatment options have been limited, especially after first-line treatment failure. Pemigatinib is a selective inhibitor of FGFR1, 2, and 3, which has demonstrated significant efficacy as the first targeted therapy in patients with cholangiocarcinoma with *FGFR2* gene fusions or rearrangements. **Case:** A patient was diagnosed with metastatic cholangiocarcinoma at the age of 45 years. Initially, he was treated with two lines of systemic chemotherapy, achieving temporary disease stabilization. Subsequently, however, the disease progressed to multiple metastatic processes in the liver. NGS testing revealed an *FGFR: BICC* gene fusion. After approval of drug reimbursement based on a request under § 16, treatment with pemigatinib was initiated. The first three cycles were administered from January to April 2024. The first restaging PET/CT showed complete disease regression. Treatment was well tolerated by the patient without significant adverse effects. Follow-up PET/CT in July 2024 confirmed ongoing complete remission. The patient continued pemigatinib treatment with regular approval of reimbursement for 3-month periods. The latest restaging CT in February 2025 showed persistent complete remission. The patient is in excellent clinical condition (PS 0 according to WHO), is working, and has no subjective complaints or laboratory abnormalities. **Conclusion:** This case demonstrates the significant therapeutic potential of pemigatinib in a patient with metastatic cholangiocarcinoma with *FGFR2* fusion, where complete disease remission was achieved after previous progression on standard treatment.

Key words

cholangiocarcinoma – targeted therapy – pemigatinib – FGFR tyrosine kinase inhibitor

Úvod

Cholangiogenní karcinom (Cholangiocarcinoma – CCA) je vzácné maligní nádorové onemocnění žlučových cest, často je diagnostikováno v pokročilém stadiu. Prognóza onemocnění je obecně velmi nepříznivá [1,2]. Nádory žlučových cest lze z anatomického hlediska rozdělit na tři subtypy: 1. intrahepatální (iCCA), 2. perihilární (pCCA) a 3. distální cholangiokarcinom (dCCA) [1]. Každý z těchto subtypů se vyznačuje specifickými genetickými aberacemi, klinickými projevy a terapeutickými přístupy.

Určité procento cholangiogenních karcinomů vykazuje mutaci nebo fúzi genu receptoru fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor – FGFR), což představuje potenciální cíl pro cílenou terapii inhibitory FGFR.

Pemigatinib je selektivní perorální inhibitor tyrozinkináz FGFR 1, 2 a 3 [3]. Inhibuje fosforylaci a signalizaci FGFR a snižuje životaschopnost buněk exprimujících genetické změny FGFR, vč. bodových mutací, amplifikací a fúzí nebo přeskupení. Fúze nebo přeskupení *FGFR2* (nejčastější změny *FGFR*) jsou silné onkogenní faktory vyskytující se v 10–16 % případů, téměř výhradně u intrahepatálního cholangiokarcinomu [3].

V klinické studii FIGHT-202, multicentrické jednoramenné nezaslepené studii fáze 2 jsme hodnotili účinnost a bezpeč-

nost pemigatinibu u pacientů s klonálně pokročilým inoperabilním či metastatickým CCA [3]. Pacienti byli předlěčeni chemoterapií (CHT). Randomizováno bylo celkem 107 pacientů, kteří měli detekovanou fúzi nebo přeskupení *FGFR2*.

Primárním cílem byla celková míra odpovědi, která dosáhla 35,5 % (37 pacientů s potvrzenou parciální odpovědí a 3 pacienti dosáhli kompletní odpovědi). Medián doby do dosažení odpovědi byl 2,7 měsíce. Celkem 82,0 % pacientů dosáhlo kontroly onemocnění [3].

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla hyperfosfatemie (60,5 %), alopecie (49,7 %), průjem (47,6 %), únava (43,5 %). Dále byla pozorována nauzea, stomatitida, zácpa, dysgeuzie, sucho v ústech, suché oko, artralgie, hypofosfatemie, palmoplantární syndrom a erytrodysestezie [3].

Popis případu

Kazuistika popisuje průběh onemocnění mladého pacienta s generalizovaným CCA s fúzí genů *FGFR*.

Nyní je 50letý pacient, kterému byl diagnostikován metastatický CCA ve věku 45 let, léčen v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka (od ledna 2022). Po přechodné stabilizaci onemocnění na dvou liniích systémové CHT bylo zjištěno, že onemocnění zprogredovalo v mnohčetný metastatický proces v játrech. Bylo doplněno NGS (next generation sequen-

cing) s průkazem fúze genů *FGFR: BICC*. Od dubna 2024 je pacient v kompletní remisi na léčbě pemigatinibem.

V listopadu 2019 byl pacient vyšetřován pro náhle vzniklý ikterus, kdy bylo manželkou zaznamenáno žluté zabarvení sklér. Pacient navštívil praktického lékaře a bez provedení jakéhokoliv vyšetření byl odeslán na infekтологию, k vyloučení infekční hepatitidy jako možné příčiny ikteru. Po odběrech krve, které byly provedeny ve FN Bulovka, byla laboratorně zjištěna významná elevace ve všech parametrech jaterních testů. Bilirubin 380 μmol/l, konjugovaný bilirubin 278 μmol/l. Infekční příčina ikteru byla vyhodnocena jako nepravděpodobná, sérologicky byla vyloučena virová hepatitida A, B i C, taktéž byla vyloučena virová hepatitida E a pacient byl přeložen k dovyšetření na interní oddělení FN Bulovka.

Pacientem samotným nebylo zaznamenáno zežloutnutí sklér a kůže, ale na cílený dotaz pacient připustil výskyt světlejší stolice a tmavší moči po dobu několika dní. Jinak byl zcela bez obtíží, nebyly udávány bolesti na hrudi, bolesti břicha či jinde. Byla negována i nauzea, zvracení, průjem, nechutenství či pruritus. Zvýšená teplota nebo horečka nebyla zaznamenána. Krev v moči, ve stolici nebo krvácivé projevy na kůži nebyly pozorovány. Váhový úbytek byl negován. Dietní chyby si pacient nebyl vědom.

Dne 12. 11. 2019 bylo doplněno SONO břicha, kde byl zjištěn nález dilatace intrahepatálních i extrahepatálních žlučodů, distální úsek d. choledochus byl nepřehledný. Cholecystolitiáza nebyla patrná. Byly zjištěny difuzní jaterní léze charakteru steatózy. Nebylo možné vyloučit izoechogenní ložisko s hypoechogenním lemem v levého laloku jater. Nad hlavou pankreatu byla zvětšená jedna lymfatická uzlina.

V rodinné anamnéze pacienta nebyla zaznamenána onkologická zátěž. Vyšetřovaný se v čase diagnózy s ničím neléčil a nikdy vážněji nestonal. Pacient udával, že je nekuřák, že konzumuje 2–3 piva denně, a taky negoval abúzus jiných návykových látek. Zmínil, že pracuje jako malíř pokojů, že žije s manželkou a má jednoho syna, který je zdravý. Alergie nebyly udávány.

Dne 14. 11. 2019 byla provedena endoskopická retrográdní cholangiopancreatografie se závěrem dilatace intrahepatických žlučodů. Nález svědčil pro krátkou těsnou stenózu v oblasti společného hepatiku s normálním nálezem na d. pancreaticus. Byla provedena papilotomie se zavedením duodenobiliárního stentu nad stenózu.

Dne 21. 11. 2019 byla provedena biopsie pravého jaterního laloku při lůžku žlučníku s průkazem adenokarcinomu, ale nebylo možné bezpečně odlišit primární cholangiogenní karcinom od metastázy (např. pankreas). Imuno-histochemie byla následná: CK 7 – pozitivní, CK 20, glypican, SATB2, TTF1 – negativní.

Dne 13. 12. 2019 byl doplněn staging onemocnění – CT hrudníku, břicha a malé pánve s nálezem metastatického ložiska v S4 jater a lehké dilatace intrahepatických žlučových cest s dobře zavedenou stentáží žlučových cest.

V pankreatu ani v průběhu žlučových cest nebyly zjištěny ložiskové změny. Byla zjištěna retroperitoneální lymfadenopatie. Nádorové markery CEA i CA 19-9 byly v normě.

K objasnění primarity tumorózního procesu bylo doplněno endoskopické ultrazvukové vyšetření se závěrem cholangiogenní karcinom lokalizovaný v hilu nad odstupem cystiku, výrazná lymfadenopatie epigastria (jedna uz-

lina kolem pankreatu až 3 cm, imitující ložisko pankreatu) a mírné změny pankreatu – bez ložiskového procesu.

Léčba pacienta byla dne 3. 1. 2020 stanovena multidisciplinárním týmem (MDT) a pacient byl indikován k paliativnímu CHT režimu cisplatina (cDDP)/gemcitabin.

Od ledna 2022 bylo podáno celkem 22 cyklů, poslední v říjnu 2022, kdy byla léčba pro progresi retroperitoneální lymfadenopatie (potvrzeno dle CT) ukončena.

Tolerance léčby byla pro hematologickou toxicitu hraniční (leukopenie a neutropenie 3. stupně) s nutností opakovaných odkladů léčby. A proto bylo přistoupeno k profylaktické aplikaci G-CSF (granulocyty stimulujícího faktoru) a režimu s delšími pauzami mezi dnem 1 a 8 v rámci jednoho cyklu. Občas se v léčbě vyskytly pauzy i na přání pacienta.

Vzhledem k progresi na 1. linii CHT byla po opětovné prezentaci na MDT zahájena 2. linie paliativním CHT režimem FOLFOX, s primární profylaxí G-CSF. Bylo podáno celkem 12 cyklů (od listopadu 2022 do května 2023). Jako restaging bylo provedeno PET/CT vyšetření s cisplatina i.v. glukózou s nálezem progresivního ložiska v S4 jater.

Systémovou CHT byl pacient značně vyčerpáván a pro hematologickou toxicitu (i přes preventivní aplikaci růstových faktorů) byly nutné časté odklady v terapii. Léčebné intervaly byly 3týdenní.

Stav pacienta byl znovu konzultován na MDT, kde byla doporučena paliativní radioterapie. Ve dnech 17. 7. 2023 až 8. 8. 2023 byla tedy provedena paliativní zevní radioterapie metastatického ložiska v S4 jater. Celková dávka záření 40 Gy byla rozdělena do 16 frakcí.

Vzhledem k dobrému klinickému stavu pacienta a vyčerpáním možností systémové terapie bylo indikováno doplnění genetického vyšetření NGS. Vyšetřením NGS se detekovala fúze genů *FGFR: BICC1 (e3);2922x*.

Po ukončení radioterapie a po pauze v systémové léčbě bylo v říjnu 2023 provedeno PET/CT vyšetření s nálezem mírné parciální regrese v ozařované oblasti, jinak nastala stabilizace onemocnění.

Další restaging, za 3 měsíce, tj. v lednu 2024, byl proveden pomocí PET/CT a byla zjištěna jasná rozsáhlá progresivní onemocnění – nová mnohočetná ložiska charakteru metastáz v játrech.

Stav pacienta byl znovu konzultován na MDT a na základě § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění byla odeslána žádost o schválení mimořádné úhrady pro námi zvolený lék s účinnou látkou pemigatinib.

Žádost byla vyřízena kladně v poměrně krátkém termínu a pojišťovna schválila úhradu pěti balení léku 13,5 mg/tbl., tj. na 3 měsíce terapie. Pacient zahájil 1. cyklus léčby pemigatinibem (1 tbl. à 24 hod *per os* celkem 14 dní, poté týden pauza). Vzhledem k předpokládaným možným nežádoucím účinkům terapie v průběhu 1. cyklu byly kontroly stavu a kompletní laboratorní odběry, vč. rozšířeného mineralogramu, prováděny každý týden. Léčba byla pacientem tolerována velmi dobře, prakticky bez subjektivních nežádoucích účinků a bez žádných laboratorních odchylek. Pacient udával, že se cítí velmi dobře.

První tři cykly pemigatinibu byly podány v období od ledna do dubna 2024.

Při prvním restagingu bylo dosaženo kompletní regrese onemocnění, které bylo v dubnu 2024 verifikováno vyšetřením PET/CT s i.v. glukózou.

Pacient nadále pokračuje v léčbě. Pojišťovnou byla schválena úhrada pemigatinibu na další 3 měsíce (§16), dávkování zůstává stejné. Šestý cyklus byl užíván od 27. 6. 2024 do 11. 7. 2024.

Na PET/CT ze dne 22. 7. 2024 trvá kompletní remise. Pojišťovnou je opět schválena úhrada na 3 měsíce a pacientem zahájen užívání až po dovolení v srpnu 2024.

Pacient je i nadále ve výkonnostním stavu PS 0 dle WHO – pracující, plně soběstačný, bez subjektivních obtíží či laboratorních odchylek. Nyní již jsou prováděny kontroly stavu a laboratorních parametrů každé 3 týdny, vždy před zahájením dalšího cyklu. Nadále je pokračováno dávkou 13,5 mg/den bez nutnosti jakékoliv redukce v dávkování či pauzy v léčbě kvůli toxicitě léku.

Po posledním kontrolním restagingu (dle CT hrudníku, břicha a pánve ze dne

10. února 2025) pacient zůstává nadále v kompletní remisi. Pravidelně monitorovaná hladina fosforu v krvi zůstává v normě.

Diskuze

Tento případ ilustruje několik klíčových aspektů v diagnostice a léčbě cholangiokarcinomu, zejména s ohledem na využití cílené terapie pemigatinibem u pacientů s FGFR2 fúzí.

Diagnostický proces u našeho pacienta zdůrazňuje důležitost komplexního přístupu k obstrukčnímu ikteru. Přestože iniciální podezření směřovalo k infekční etiologii, rychlé vyloučení virových hepatitid a následné zobrazovací metody vedly k odhalení maligní obstrukce žlučových cest. Tento postup je v souladu s doporučenými postupy pro diagnostiku cholangiokarcinomu.

Imunohistochemický profil tumoru (CK7⁺, CK20⁻) odpovídal cholangiokarcinomu, ale nemohl definitivně vyloučit metastázu adenokarcinomu pankreatu. Toto zdůrazňuje potřebu dalších diagnostických metod, vč. endoskopického ultrazvuku, pro přesnou lokalizaci a charakterizaci nádoru.

Léčebná strategie zahrnovala standardní přístup s použitím CHT 1. (cisplatina/gemcitabin) a 2. linie (FOLFOX), což odpovídá současným léčebným doporučením pro pokročilý cholangiokarcinom. Nicméně progresse onemocnění navzdory těmto terapiím podtrhuje limitovanou účinnost konvenční CHT u této diagnózy [1,3].

Klíčovým momentem v managementu pacienta bylo provedení NGS testování, které odhalilo fúzi *FGFR: BICC*. Tento náález otevřel možnost cílené terapie pemigatinibem, selektivním inhibi-

torem FGFR1-3. Rychlá a hluboká odpověď na léčbu pemigatinibem, tj. dosažení kompletní remise, je pozoruhodná a koresponduje s výsledky studie FIGHT-202, kde byla pozorována celková míra odpovědi 35,5 % u pacientů s fúzemi nebo přeskupenými genu *FGFR2* [3].

Tolerance léčby pemigatinibem byla u našeho pacienta vynikající, bez nutnosti redukce dávky nebo přerušování léčby. To kontrastuje s častými hematologickými toxicitami pozorovanými během předchozí CHT. Tento příznivý bezpečnostní profil je konzistentní s publikovanými daty o pemigatinibu, přičemž údaje z reálné klinické praxe naznačují, že při běžném klinickém použití je tento profil nejen konzistentní, ale potenciálně i příznivější ve srovnání se studií FIGHT-202 [3,4].

Trvajícím kompletní remisi po více než roce léčby pemigatinibem je mimořádně povzbudivá, zvláště vzhledem k obvykle nepříznivé prognóze pokročilého cholangiokarcinomu. Tento případ podtrhuje význam molekulárního profilování a personalizované medicíny v onkologii.

Závěrem lze říci, že naše zkušenost podporuje roli pemigatinibu jako účinné a dobře tolerované léčebné možnosti pro pacienty s cholangiokarcinodem s FGFR2 fúzemi. Zdůrazňuje také důležitost rutinního molekulárního testování u pacientů s pokročilým cholangiokarcinodem pro identifikaci potenciálních cílů pro personalizovanou terapii.

Závěr

Tato kazuistika demonstruje významný terapeutický potenciál pemigatinibu u pacienta s generalizovaným cholangiokarcinodem s fúzí genu *FGFR2*. Od

zahájení léčby v lednu 2024 na Ústavu radiční onkologie FN Bulovka pacient dosáhl klinické kompletní remise, potvrzené PET/CT vyšetřením v dubnu 2024, a to při minimální toxicitě. Dlouhodobá účinnost léčby je doložena přetrvávající kompletní remisí při posledním restagingu v únoru 2025, přičemž pacient si udržuje výborný klinický stav (PS 0 dle WHO) při kontinuální dávce 13,5 mg denně.

Naše zkušenost potvrzuje roli pemigatinibu jako účinné a dobře tolerované léčebné možnosti pro pacienty s cholangiokarcinodem s FGFR2 fúzemi. Perorální forma preparátu navíc přispívá k lepší compliance a kvalitě života pacientů. Tento případ zdůrazňuje klíčovou úlohu rutinního molekulárního testování u pacientů s pokročilým cholangiokarcinodem pro identifikaci vhodných kandidátů pro cílenou terapii, což může vést k výraznému zlepšení prognózy u této obtížně léčitelné malignity.

Poděkování

Děkuji kolektivu lékařů a lékárný ÚRO FN Bulovka.

Literatura

1. Saverno K, Zimmerman Savill KM, Brown-Bickerstaff C et al. Real-world use of pemigatinib for the treatment of cholangiocarcinoma in the US. *Oncologist* 2025; 30(1): oyae204. doi: 10.1093/oncolo/oyae204.2.
2. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 671–684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
3. Nghiem V, Wood S, Ramachandran R et al. Short- and long-term survival of metastatic biliary tract cancer in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Control* 2023; 30: 10732748231211764. doi: 10.1177/10732748231211764.
4. Lindley A, Prager G, Bitzer M et al. Global expanded access program for Pemigatinib in patients with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma and fibroblast growth factor receptor gene alterations. *Cancer Res Treat* 2024; 56(3): 847–855. doi: 10.4143/crt.2023.1197.

Rozdíly v zobrazení Erdheimovy-Chesterovy choroby FDG-PET/CT, NaF-PET/CT vyšetřením a scintigrafií skeletu. Ústup nemoci po léčbě kladribinem s cyklofosfamidem a anakinrou

Differences in the imaging of Erdheim-Chester disease using FDG-PET/CT, NaF-PET/CT examinations, and skeletal scintigraphy. Regression of the disease after treatment with cladribine combined with cyclophosphamide and anakinra

Řehák Z.¹, Stejskal V.², Adam Z.³, Kamarádová K.², Štěpánková P.⁴, Sobolichová S.¹, Ošmera P.¹, Starý K.⁵, Nehyba S.⁶, Čermák A.⁷, Standara M.^{8,9}, Pour L.³

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁶ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁸ Oddělení radiologie, MOÚ Brno

⁹ Klinika zobrazovacích metod LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je vzácné onemocnění charakterizované infiltráty pěnitých histiocyty (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – „foamy cells“) a zánětlivým stromatem, které indukují systémovou zánětlivou reakci. Onemocnění typicky infiltruje kosti a způsobuje osteosklerotická a smíšená ložiska s charakteristickým obrazem „hot knees“ – zvýšené vychytávání radiofarmaka v epifýzách kostí v blízkosti kolenního kloubu. **Pozorování:** Pacient měl histologicky potvrzenou ECD s negativním výsledkem vyšetření mutací v genech *BRAF* a v MEK dráze, avšak s aberantní expresí cyklinu D1. Onemocnění se projevilo retrobulbárními infiltráty, perikardiálním výpotkem, infiltrací pankreatu, retroperitonea a nervových kořenů. Sekrece z perikardiálního drénu se zmírnila po podání vysokých dávek metylprednisolonu, na něž navázala pravidelná aplikace anakinry. Rozsah onemocnění byl vyšetřen MR zobrazěním hlavy, PET/CT s radiofarmaky fluorodeoxyglukózou (FDG) a fluoridem sodným (NaF) a dále scintigrafií skeletu. V patologických infiltrátech patrných na low-dose CT obraze se výrazně akumulovala FDG. Zvýšená akumulace FDG byla také v hypofýze. FDG se zvýšeně akumulovala i v kostech, avšak nebyl přítomen typický obraz „hot knees“. Tento obraz byl ale patrný při scintigrafii skeletu a nejpodrobněji byla osteosklerotická ložiska detekována pomocí NaF-PET/CT. Léčba interferonem alfa nebyla úspěšná. V 2. linii léčby byl použit kladribin, v prvních dvou cyklech v monoterapii, ve třetím a čtvrtém cyklu v kombinaci s nízkou dávkou cyklofosfamidu. Po čtvrtém cyklu regredovaly symptomy onemocnění a na FDG-PET/CT došlo k vymizení nebo výraznému snížení patologické akumulace FDG v ložiscích nemoci. Kladribin bude podáván maximálně do šesti cyklů. **Závěr:** FDG-PET/CT je nevhodnějším vyšetřením pro stanovení rozsahu onemocnění i pro hodnocení léčebné odpovědi. Rozsah osteosklerotických ložisek vč. charakteristického obrazu „hot knees“ se přesněji zobrazí pomocí NaF-PET/CT než scintigrafií skeletu. Kladribin je účinným lékem jak pro histiocytózu z Langerhansových buněk, tak pro ECD. Léčebný efekt kladribinu, ale i jeho nežádoucí účinky lze potencovat přidáním cyklofosfamidu. Zánětlivou reakci indukovanou ECD lze tlumit anakinrou.

Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – FDG-PET/CT – NaF-PET/CT – scintigrafie skeletu – anakinra – kladribin

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

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

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

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



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,
zdenek.rehak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 2. 2026
Přijato/Accepted: 19. 3. 2026

doi: 10.48095/ccko2026199

Summary

Background: Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare disorder characterized by infiltrates of foamy histiocytes (histiocytes with abundant lipid inclusions – foamy cells) and inflammatory stroma, which induce a systemic inflammatory response. The disease typically infiltrates the bones causing osteosclerotic and mixed lesions with the characteristic “hot knees” pattern – increased uptake of radiopharmaceuticals in the epiphyses of bones near the knee joint. **Observation:** The patient had histologically confirmed ECD with negative test results for mutations in the *BRAF* gene and MEK pathway, but with aberrant cyclin D1 expression. The disease manifested with retrobulbar infiltrates, pericardial effusion, infiltration of the pancreas, retroperitoneum, and nerve roots. Secretion from the pericardial drain decreased after administration of high doses of methylprednisolone, followed by regular applications of anakinra. Extent of the disease was assessed by MRI of the head, PET/CT with the radiopharmaceuticals fluorodeoxyglucose (FDG) and sodium fluoride (NaF), and skeletal scintigraphy. FDG accumulated significantly in pathological infiltrates visible on low-dose CT. A pathological lesion with increased FDG accumulation was also present in the pituitary gland. FDG also showed increased accumulation in the bones, but the typical “hot knees” pattern was not present. This pattern, however, was visible on skeletal scintigraphy, and osteosclerotic lesions were most precisely detected using NaF-PET/CT. Treatment with interferon-alpha was unsuccessful. For second-line treatment, cladribine was used – in the first two cycles as monotherapy, and in the third and fourth cycles in combination with a low dose of cyclophosphamide. After the fourth cycle, symptoms of the disease regressed, and FDG-PET/CT showed disappearance or a significant reduction of pathological FDG accumulation in the disease lesions. Cladribine will be administered for a maximum of six cycles. **Conclusion:** FDG-PET/CT is currently the most appropriate examination for determining the extent of the disease as well as for assessing treatment response. However, the extent of osteosclerotic lesions, including the characteristic “hot knees” pattern, is more accurately visualized using NaF-PET/CT. Cladribine is an effective drug for both Langerhans cell histiocytosis and ECD. The therapeutic effect of cladribine, as well as its side effects, can be enhanced by adding cyclophosphamide. The inflammatory reaction induced by ECD was suppressed with anakinra.

Key words

Erdheim-Chester disease – FDG-PET/CT – NaF-PET/CT – skeletal scintigraphy – anakinra – cladribine

Úvod

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je systémové xantogranulomatózní onemocnění. Nemoc je pravidelně provázena zánětlivou reakcí, a proto dříve nebylo jasné, zda se jedná o zánětlivou, či maligní chorobu. Nyní víme, že podstatou nemoci je maligní transformace histiocytárních buněk. Tyto maligní histiocyty indukují intenzivní zánětlivou odpověď.

V poslední WHO klasifikaci krevních chorob je již ECD samostatnou jednotkou, zatímco v předchozí verzi WHO klasifikace byla nemoc řazena do skupiny juvenilního xantogranulomu. ECD se morfolo­gicky podobá juvenilnímu xantogranulomu a nekrobiotickému xantogranulomu, odlišnosti těchto chorob jsou však převážně ve formě klinických projevů.

ECD je charakterizována proliferací a akumulací histiocytů v pojivové tkáni a v různých orgánech. S proliferací nádorových buněk je spřažena tvorba zánětlivého nádorového stromatu, které je podkladem vždy přítomné systémové zánětlivé reakce (B-symptomů). ECD obvykle postihuje kosti, srdce, plíce, mozek, orbity, kůži a také retroperitoneum. Infiltráty utlačují okolní struktury, a způsobují tak symptomy, které s pří-

tomnou zánětlivou reakcí mohou být mylně považovány za infekční zánětlivé onemocnění [1,2].

Cílem sdělení je na popsaném případě ilustrovat, jak se nemoc jeví na klasické scintigrafii skeletu a jak na PET/CT (pozitronová emisní tomografie s CT) zobrazení při použití dvou odlišných radiofarmak, fluorodeoxyglukózy (FDG) a natrium fluoridu (NaF), a dokumentovat účinnost léčby kombinací kladribinu (2-chlorodeoxyadenosinu) s malou dávkou cyklofosfamidu a s kontinuální aplikací anakinry.

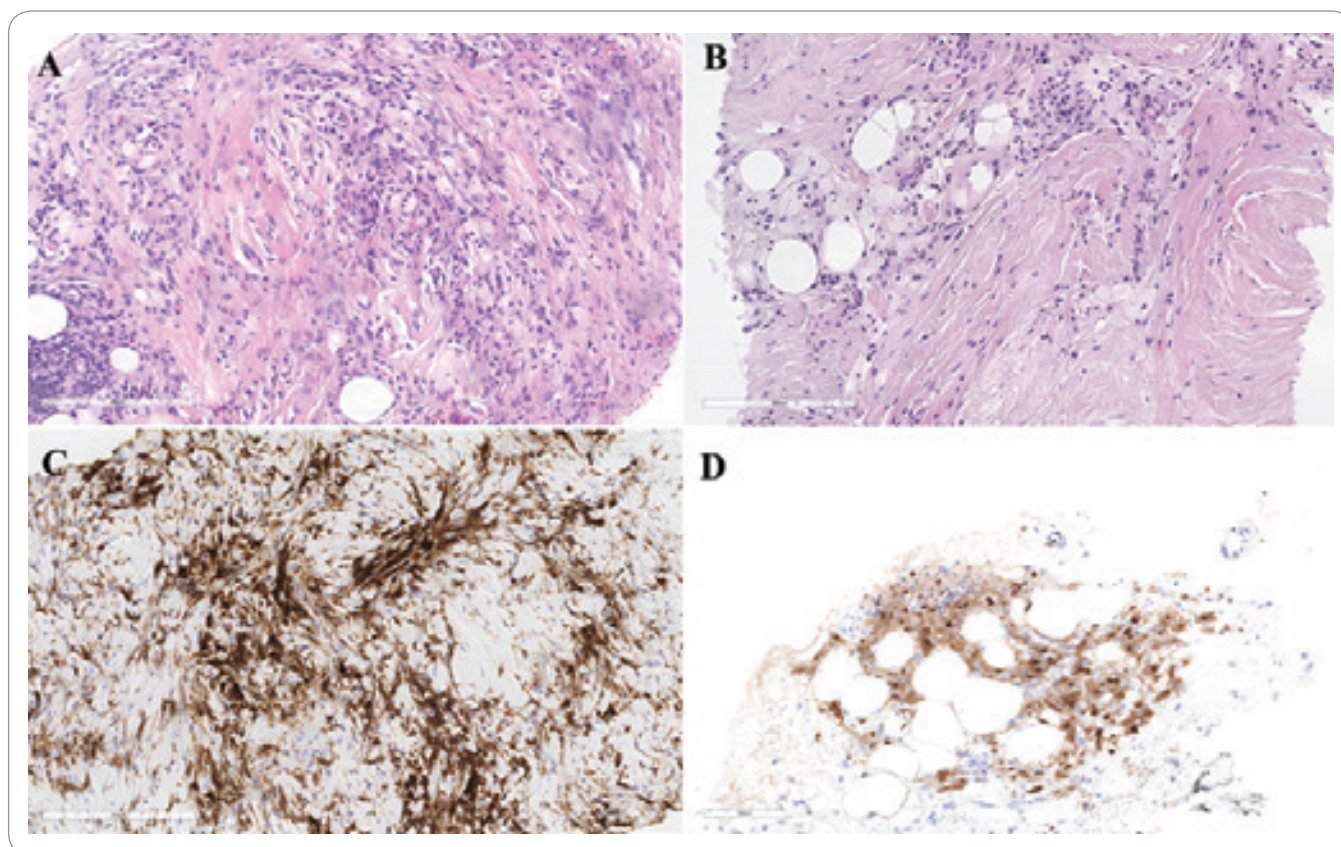
Popis případu

Pacient, narozený v roce 1997, byl až do konce roku 2023 zcela zdravý. První potíže udával v létě 2024, jeho příbuzní si všimli otoků víček a exoftalmu. Ten vedl jeho kroky na oční oddělení nemocnice, kde bylo provedeno zobrazení hlavy magnetickou rezonancí (MR) a konstatován pseudotumor očníce. Z něho byl posláze odebrán vzorek pro histomorfologické vyšetření.

V únoru roku 2025 začaly problémy s močením, urgentní inkontinence a otok penisu. Nativní CT odhalilo infiltrát v retroperitoneu komprimující oba uretery, což vedlo k dilataci renálních kalichů. Velikost infiltrátu dosahovala 100 × 42 × 110 mm a další infiltrát byl popsán v malé pánvi

se vztahem k rektosigmatu, prostatě a semenným váčkům. Tato komplikace si vyžádala implantaci stentů do obou ureterů. Odběr vzorku pro histologii byl proveden punkční biopsií retroperitoneálního infiltrátu pod CT kontrolou.

Oba vzorky byly hodnoceny na Fingerlandově ústavu patologie v Hradci Králové a oba měly obdobný histomorfologický obraz. Šlo o jehlové biopsie, byla v nich přítomna kolagenní fibróza se zánětlivými elementy. Především šlo o drobné lymfatické buňky a dále histiocyty s pěníto cytoplazmou (obr. 1A, B). Histiocyty byly pozitivní v imunohistochemickém průkazu CD68 a CD163 (obr. 1C), byly negativní v průkazu CD1a, S100, BRAF VE1 (název protilátky, která detekuje mutaci *BRAF*^{V600E}) a ALK. Vyloučena byla IgG4-asociovaná choroba (IgG4-related disease – IgG4-RD) pomocí průkazu IgG a IgG4. Morfologická kritéria pro IgG4-RD nebyla splněna. Vzhledem ke klinickému obrazu odpovídajícímu ECD bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření pomocí multiparalelního sekvenování metodou sekvenování nové generace. Nebyla prokázána mutace v žádném z vyšetřovaných genů, přičemž relevantní geny pro ECD, tj. z MAPK kinázové a PI3K dráhy, zahrnovaly mimo jiné *BRAF*, *MAP2K1*, *KRAS*, *NRAS*, *ARAF* a *PIK3CA*.



Obr. 1. Histologický nále z biopsie retroperitonea (A) a retroorbitálního prostoru (B), kde jsou pěníte histiocyty ve fibróze. Pozitivita histiocyťů v CD163 (C) a aberantní jaderná a cytoplazmatická exprese v cyklinD1 (D).

Histologie obou biopsií byla uzavřena jako fibróza s xantomatózní histiocytární populací. Při klinickém a radiologickém kontextu histologický nále odpovídal ECD. V roce 2026 vyšla práce autorů Oskarsdottir et al. [3], ve které pomocí imunohistochemického průkazu cyklinu D1 poukazují na možnost odlišení reaktivních od nádorových histiocyťů při ECD. Nádorové histiocyty v 90 % případů vykazovaly aberantní expresi cyklinu D1 jaderně a cytoplazmaticky. Proto patologové Fingerlandova ústavu patologie v Hradci Králové doplnili zpětně toto vyšetření ve vzorku z retroorbitálního prostoru. Analyzované histiocyty vykazovaly tuto aberantní expresi cyklinu D1 (obr. 1D) [3].

Ačkoliv se nepodařilo prokázat relevantní mutaci pro ECD, ostatní histologické nálezy a průkaz aberantní exprese cyklinu D1 plně podporují diagnózu ECD.

V červnu roku 2025 byla ve FN v Hradci Králové zahájena léčba inter-

feronem alfa. Léčba měla obvyklé nežádoucí účinky, přesto v ní pacient stačtěně pokračoval až do září roku 2025, kdy byla tato léčba ukončena pro neúčinnost a závažné nežádoucí účinky. Lékaři v Hradci Králové plánovali změnit léčbu a zahájit léčbu kladribinem a požádali plátce zdravotní péče o úhradu léčby kobimetinibem.

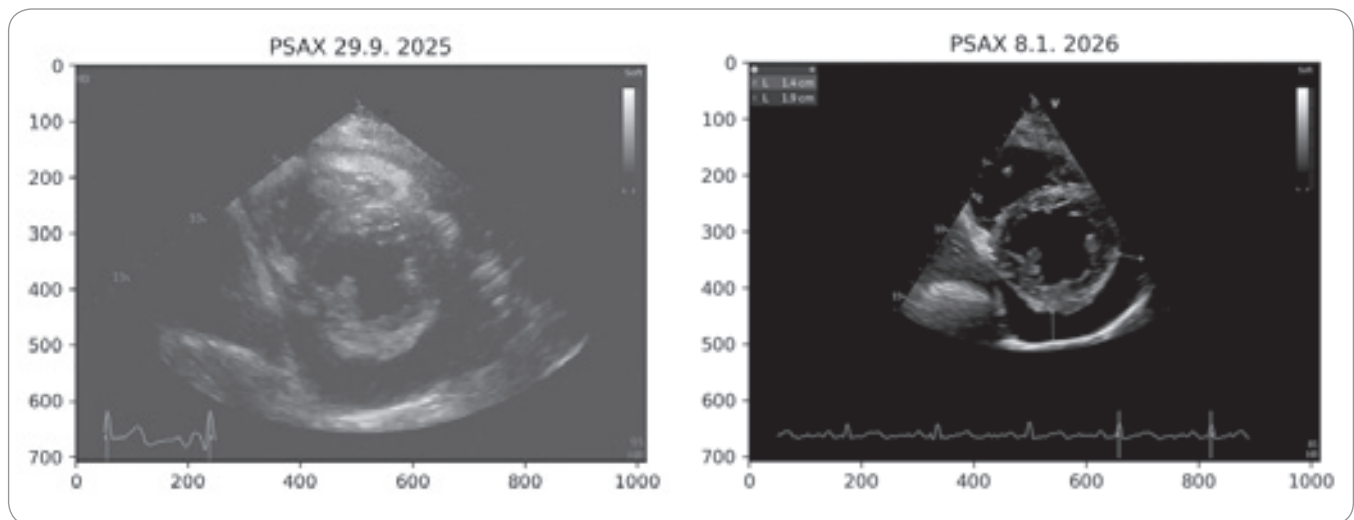
Závažné zdravotní problémy zabránily pacientovi pokračovat v jeho práci osoby samostatně výdělečně činné. Sociálně-ekonomické důvody přinutily pacienta přestěhovat se zpět k rodičům na Moravu, a proto došlo i ke změně ošetřujících lékařů.

Koncem září byl přijat na Interní hematologickou kliniku v Brně. Při přijetí byl pacient klidově dušný, měl zřetelný oboustranný exoftalmus, břicho nad úrovní hrudníku, ale bez rezistence. Jeho levá dolní končetina (DK) byla oteklá až po tříslu, na pravé DK byl pouze nepatrný otok. Akutní echokardiografické vyšetření potvrdilo střední množství vý-

potku v perikardiální dutině. Proto byla provedena drenáž perikardiální dutiny a dne 30. 9. 2025 bylo odsáto 800 ml hemoragického výpotku. Po výkonu se dušnost zmenšila.

Pacient byl dále opakovaně echokardiograficky kontrolován pro obavu z recidivy perikardiálního výpotku.

Za období od 29. 9. 2025 do 8. 1. 2026 nevykazoval echokardiografický nále zřetelnou dynamiku (nebyla progresse ani regrese). Perikardiální výpotek byl asymetricky rozložen. Maximum bylo trvale za spodní stěnou levé komory, kde dosahovala separace listů perikardu 18–23 mm ve výše uvedeném období sledování (hodnoty jsou prakticky srovnatelné v rámci interindividuální variability). Před pravostrannými oddíly nepřekračovala separace 12 mm a podél laterální stěny levé komory 10 mm. Je tedy zřejmé, že nále měl v tomto období stacionární charakter a významněji se neměnil. Pouze před pravou komorou došlo u posledního nálezu dne



Obr. 2. Obraz perikardiálního výpotku většího rozsahu s maximem za spodní laterální stěnou levé srdeční komory a podél ní (září 2025), v parasternální projekci na krátkou osu obou komor před terapií a po ní. Je patrná regrese před pravou komorou a mírná regrese za spodní stěnou levé komory po terapii (leden 2026).

Tab. 1. Laboratorní hodnoty dokumentující probíhající zánětlivou reakci před zahájením léčby.

Datum	CRP (0–5 mg/l)	IL-6 (0–7 ng/l)	IgG (7–16 g/l)	Hb (135–175 g/l)	Trombocyty (150–400 × 10 ⁶ /l)	Fibrinogen (1,8–4,2 g/l)	Monocyty absolutně (0,08–1,2 × 10 ⁶ /l)
26. 9. 2025 před léčbou	45	15,6	5,79	128	810	6,59	0,7
13. 1. 2026 před 4. cyklem	11	6,1		117	368	2,45	0,11

CPR – C-reaktivní protein, Hb – hemoglobin, IgG – imunoglobulin typu G, IL-6 – interleukin-6

Tab. 2. Výsledky vstupního endokrinologického vyšetření.

Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	Osmol (mmol/kg)	TSH (mU/l)	f-T4 (pmol/l)	Kortizol (nmol/l)	STH (µg/l)	PRL (mIU/l)	TST (nmol/l)
136–145	3,5–5,1	98–107	2,15–2,5	0,81–1,45	275–295	0,27–4,2	12–22	101,2–535,7	0,03–2,478	73–411	8,33–30,19
137	4,2	100	2,29	1,13	297	3,35	19,1	401	0,5	597	13,02

f-T4 – volný tyroxin, Osmol – osmolalita, PRL – prolaktin, STH – somatotropní hormon, TSH – tyreostimulační hormon, TST – testosteron

8. 1. 2026 ke zmenšení separace listů na 4 mm. Nález na ostatních srdečních strukturách (funkce komor, morfologie a funkce chlopní, dopplerovská měření) nevykazoval patologické změny.

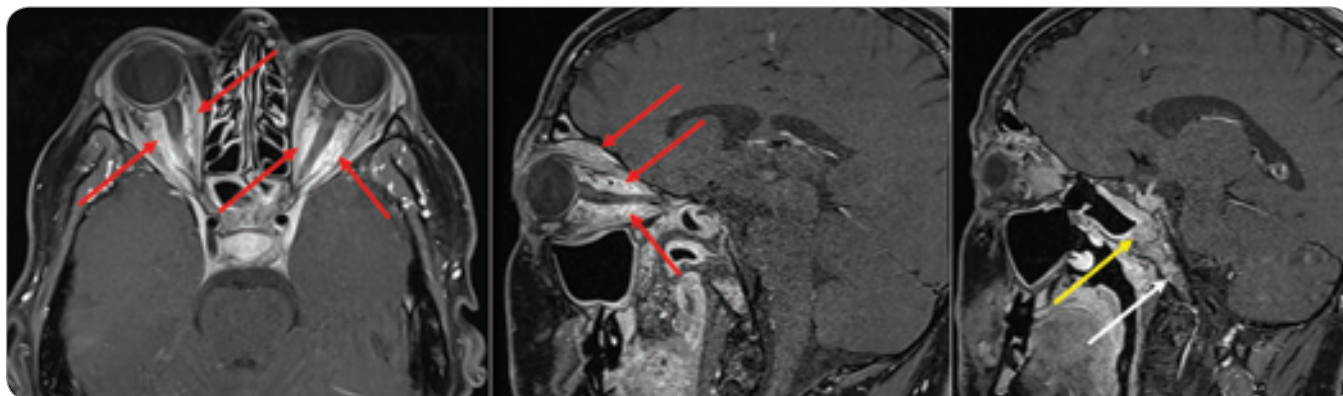
Známky infiltrace stěn pravé síně nebyly v echokardiografickém obraze nalezeny. Zesílení laterální stěny pravé síně pod úponem trikuspidální chlopně cca

15 × 16 mm nemělo charakter infiltrace, ale spíše se jednalo o artefakt způsobený místní sumací ech. Vybrané echokardiografické nálezy jsou představeny na obr. 2.

Vstupní laboratoř odpovídala intenzivní systémové zánětlivé reakci, základní vstupní hodnoty jsou uvedeny v tab. 1.

Endokrinologickému vyšetření byl pacient podroben záhy po zjištění diagnózy ECD. Přechná subklinická hypotyreóza v době, kdy užíval interferon, se spontánně upravila a tento stav trvá dosud.

Ani při posledním vyšetření nebyla zjištěna žádná funkční endokrinní porucha (tab. 2).



Obr. 3. MR mozku se zaměřením na orbity (T1/TSE po aplikaci paramagnetické kontrastní látky (k.l.) 7,5 ml i.v.).

Vlevo a uprostřed: infiltrativní změny intraorbitálního tuku – oboustranně symetrické výrazné signálové změny intraorbitálního tuku charakteru výrazného prosaku a difuzního syčení po k.l. (červené šipky), okohybné svaly jsou oboustranně lehce odtlačeny, v pochvě v intraorbitálním průběhu optického nervu je oboustranně lehce zmožená tekutina. Vpravo: difuzně nástěnné slizniční změny etmoidálních, frontálních a sfenoidálních sinů s postkontrastním syčením (žlutá šipka), sytící se infiltrace skeletu v oblasti klínové kosti (bílá šipka), lehce nehomogenní syčení hypofýzy.

Podezření na endokrinní komplikace ECD se vyjasnilo v průběhu vyšetřování na endokrinologické ambulanci. Urologické potíže nemocného působené útlakem ureterů při infiltraci retroperitonea přechodně imponovaly jako polyurie. O diabetes insipidus se však nejednalo, alespoň prozatím. Pseudotumor očnice mohl imponovat jako symptomy endokrinní orbitopatie, ale histomorfologie prokázala souvislost s ECD (obr. 3).

Pacient je systematicky sledován na urologii. Po zavedení stentů do obou ureterů jsou nutné kontroly jejich průchodnosti ultrazvukovým vyšetřením. Zavedené stenty jsou i důvodem pro opakovanou kultivaci moči. Výhodou moderních stentů je, že nejsou kontraindikací MR zobrazení.

Pacienti s ECD vyžadují systematickou multioborovou péči.

Zobrazovací vyšetření

MR mozku zobrazilo přibližně stacionární obraz intrakonálních orbitálních infiltrátů.

Na nativním CT ledvin byly zobrazeny prosáklé ledviny i s prosakem do okolí. I přes zavedené stenty přetrvávala dilatace kalichů ve zbytnělých segmentech ledvin. Sledovatelné bylo postižení mezenteria a retroperitonea. Nicméně oproti snímkům z Hradce Králové se dilatace renálních kalichů nezvětšovala, hydronefróza se nezhoršovala, a tak nebyla nutná punkční nefrostomie.

PET/CT vyšetření s nejběžnějším radiofarmakem, tj. FDG, je v současnosti považováno za optimální celotělové vyšetření. Nutno ale splnit základní podmínku, že vyšetření se provede v rozsahu „total body“ (tedy i se snímáním hlavy a končetin), nad rámec běžnějšího rozsahu snímání trupu (rutinního v onkologické diagnostice) [4].

Na našem prvním FDG-PET/CT zobrazení z 2. 10. 2025 byly zřetelné patologické infiltráty v orbitě bilaterálně, oba byly mírně metabolicky aktivní. Dále byl patologický obsah v sinus frontalis a sphenoidalis taktéž metabolicky aktivní. V hrudní dutině byl drobný perikardiální výpotek při zavedené kanyle do perikardiální dutiny. Drobný fluidotorax oboustranně.

Na FDG-PET/CT vyšetření se zobrazily patologické uzliny se zvýšenou akumulací FDG. Oboustranně byla zřetelná infiltrace ledvin s obrazem vlasatých ledvin („hairy kidney sign“), mírně zvýšené metabolicky aktivní, JJ stenty oboustranně.

Patologická akumulace FDG byla také v kaudě pankreatu a rovněž v retroperitoneální lymfadenopatii a v radixu mezenteria, což bylo suspektní z infiltrace ECD.

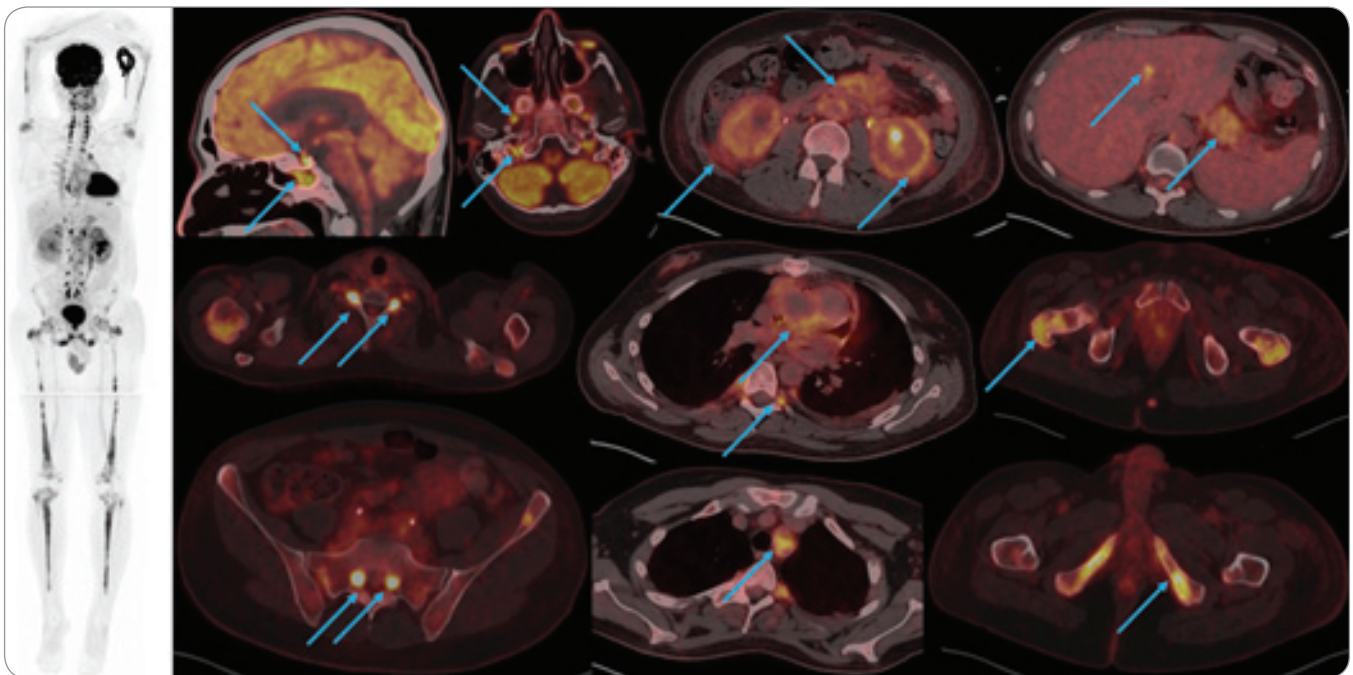
Četné patologické infiltráty byly patrné také paravertebrálně v oblasti krční a hrudní páteře, oboustranně v oblasti míšních obalů ve foramen intervertebrale a extraforaminálně a rovněž v L páteři a sakru (S1, S2). To bylo hodnoceno jako extrémní nález signalizující infiltraci

obalů míšních kořenů. Struktura dlouhých kostí, humerů, femurů, tibií, stydkých kostí byla metabolicky nehomogenně aktivní. V CT obraze byla patrná nehomogenní, místy až sklerotickolytická struktura dlouhých kostí, humerů, femurů, tibií, stydkých kostí. Zvýšená akumulace FDG byla i v kostech předloktí, v klíčcích, mandibule, hlavičce fibuly vpravo. Zobrazilo se i drobné osteolytické metabolicky aktivní ložisko v lopatě kyčelní vlevo. Typický znak „hot knees“ ale na FDG-PET/CT zobrazení nebyl, diafýzy tibií a femurů měly vyšší akumulaci FDG než části bližší kloubu. Další patologické nálezy se zvýšenou akumulací FDG, ale bez jasných CT korelátů, byly v hypofýze, v perikardiálním vaku, fokálně ve stěně hrudní i břišní aorty a nejméně tři ložiska v játrech v okrajích žlučových cest.

Toto základní vyšetření FDG-PET/CT bylo doplněno scintigrafií skeletu a NaF-PET/CT zobrazením (obr. 4–6).

Léčba

Interferon alfa byl léčbou 1. linie. Interferon alfa je aktuálním mezinárodním doporučením pro pacienty se závažnou formou ECD, kteří nemají mutaci *BRAF*^{V600E} [1]. Podávání interferonu alfa ale nevedlo k signifikantní léčebné odpovědi. Pro léčbu 2. linie jsme zvolili v souladu s citovaným doporučením 2-chlorodeoxyadenosin (preparát Litak v dávce 5 mg/m²) podkožně 5 dní po sobě.



Obr. 4. FDG-PET/CT vyšetření před zahájením léčby kladribinem. Vlevo MIP v černobílé škále a details ve fúzi PET v barevné škále HotBody. Ložiskově vysoká akumulace FDG v hypofýze, sfenoidální dutině, v odstupu hlavových nervů (n. trigeminus a vestibulocochlearis vpravo), v obalech míšních kořenů v neuroforaminech v C, Th, L i S úseku (jde o méně obvyklý, ale extrémní nález), v srdci (perikardu, aortálním odstupu, naopak akumulace v LK je fyziologická), perirenálně (hairy kidneys – typický nález), v postižených místech skeletu (nejaktivnější místa jsou dolní raménka stydkých kostí, ne v okolí kolenních kloubů), další aktivní místa patrná v obrázku – mediastinální a mezenterální lymfadenopatie, ložiska v játrech a slinivce (neobvyklé nálezy). Arteficiální aktivita v hadičce i.v. kanyly v úrovni levého lokte. FDG – fluorodeoxyglukóza, LK – levá komora, MIP – projekce maximální intenzity, PET – pozitronová emisní tomografie

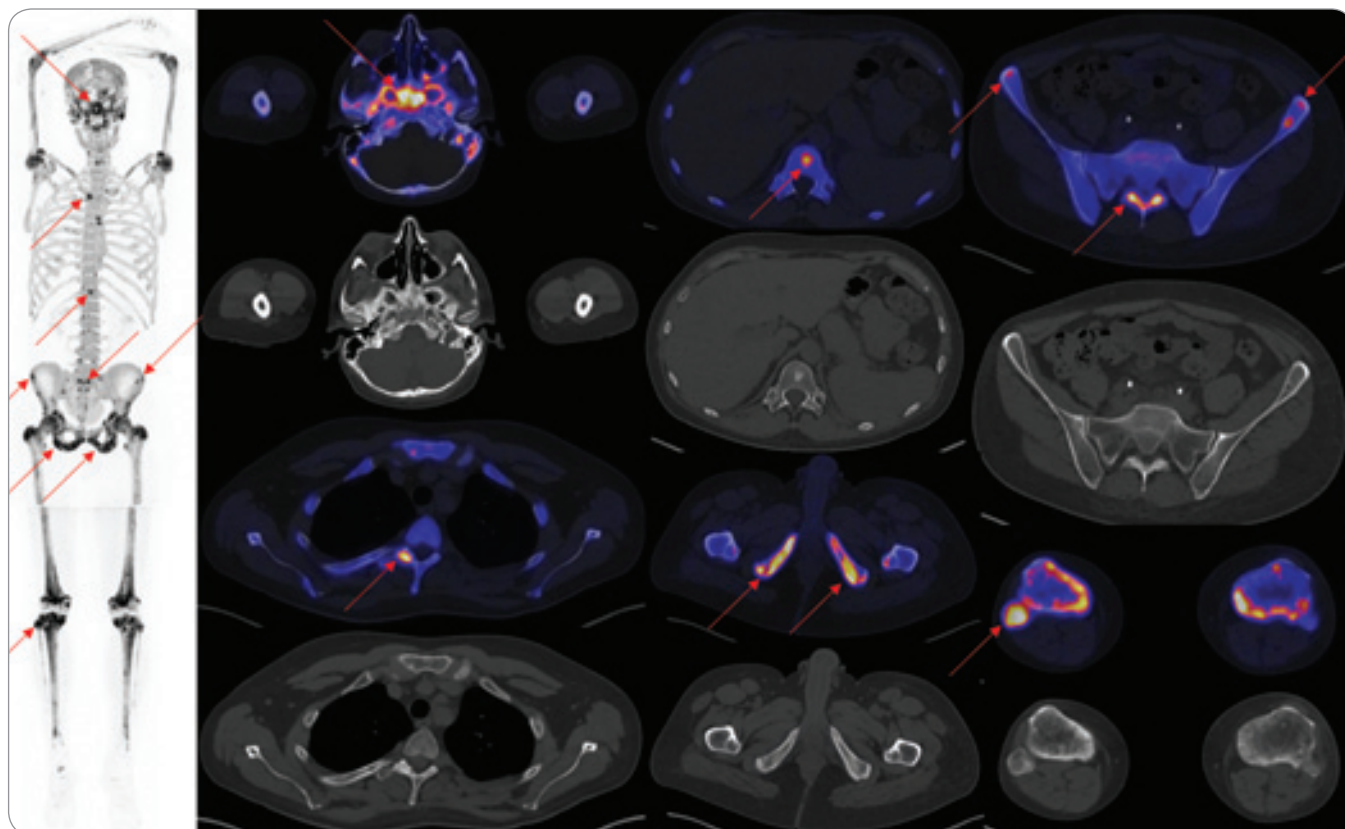


Obr. 5. Vyšetření pacienta scintigrafií skeletu před zahájením léčby kladribinem. Scintigrafie skeletu ^{99m}Tc -HDP planární snímání přední (vlevo) a zadní (vpravo) projekce a doplněné statické snímání předloktí (nahore). Jsou patrné zvýšené akumulace osteotropního radiofarmaka v končetinovém skeletu (v proximálních a distálních částech humerů, v proximálních částech ulny i radia, v proximálních i distálních částech femurů, v proximálních částech tibií, vpravo i v hlavičce fibuly. Vysoká akumulace kolem kolenních kloubů („hot knees sign“ je patognomickým znakem). Dalšími místy vysoké akumulace jsou lebka s maximem na bazi, resp. v klínové kosti, laterální části obou klíčků, v pánvi postižených stydkých kostí a sakra, ložiska ve sternu a další v náznačích.

Přetrvávající sekrece z perikardiálního drénu ustala až po čtyřech infuzích metylprednisolonu v dávce 250 mg/den. Nemoc pacienta byla spojena s velmi intenzivní systémovou zánětlivou reakcí, jak dokumentuje tab. 1. Tak velké dávky metylprednisolonu však není možné podávat dlouhodobě, a proto jsme přešli na tlumení zánětlivé reakce pomocí anakinry, blokátoru receptoru interleukinu-1. Anakinra zde představuje léčbu tlumící aktivitu zánětlivého stromatu ECD. Jednu ampulku anakinry si pacient aplikuje denně podkožně. Bude si ji aplikovat dlouho, po mnoho měsíců či let, pokud se nepodaří jinou léčbou zcela eliminovat maligní histiocytární populaci.

V prvních 2 měsících léčby, kdy tato probíhala 2-chlorodeoxyadenosinem při současném denním podávání anakinry, se zastavila tvorba perikardiálního výpotku a kontrolní echokardiografické vyšetření dokumentovalo jeho pozvolnou regresí.

Neustoupil ale exoftalmus a otok levé DK, způsobený kompresí žilních



Obr. 6. Vyšetření z počátku léčby pomocí NaF-PET/CT zobrazení. Vlevo MIP v černobílé škále a detaily na označená místa vždy ve fúzi PET v barevné škále HotMetal a samostatné low dose CT. Jsou patrná pozitivní místa jak na scintigrafii skeletu (nejaktivnější – baze lebni, proximální humery, proximální tibie a hlavička proximální fibuly, dolní raménka stydkých kostí), ale i mnohá další (obratle, další drobná ložiska v pánvi, i rozsah postižení kalvy a končetin je větší). Na CT jsou koreláty v osteolytickosklerotické struktuře postižených kostí. Vyšetření bylo provedeno po 1. cyklu léčby.

CT – počítačová tomografie, MIP – projekce maximální intenzity, PET – pozitronová emisní tomografie

kmenů infiltráty ECD v retroperitoneu. Proto byl od třetího cyklu přidán cyklofosfamid v dávce 200 mg ve formě nitrožilní infuze 1.–4. den (800 mg celkem). Ve čtvrtém cyklu pak 3× 200 mg cyklofosfamid v průběhu 5 dní injekcí 2-chlorodeoxyadenosinu (celkem jen 600 mg). Dávky cyklofosfamid byly redukovány pro vyšší kreatinin.

Po této kombinované léčbě anakinrou, 2-chlorodeoxyadenosinen (kladribin) a cyklofosfamidem vymizel otok levé DK i exoftalmus.

Zatím nelze definitivně hodnotit léčebnou odpověď. Nyní, po 4. cyklu léčby, však můžeme konstatovat, že kombinace anakinry, kladribinu a cyklofosfamid vedla nejen k ústupu klinických potíží. FDG-PET/CT zobrazení provedené po 4. cyklu léčby nás pozitivně překvapilo značnou regresí pato-

logické akumulace FDG (obr. 7). Na uvedeném případě chceme dokumentovat přínos jednotlivých typů zobrazení pro přesné zmapování rozsahu ECD a přínos FDG-PET/CT pro hodnocení léčebné odpovědi.

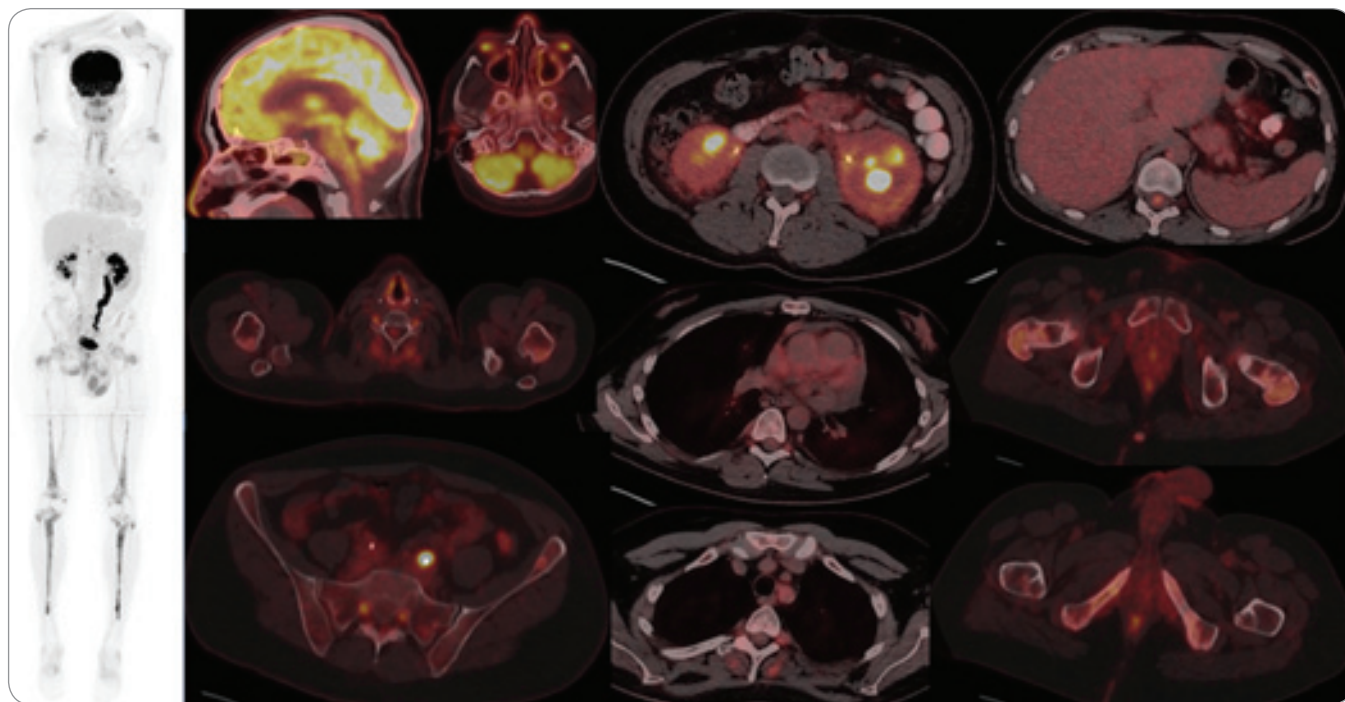
Diskuze **Z historie poznání**

Nemoc byla popsána v roce 1930 Williamem Chesterem a Jakobem Erdheimem a nazvána lipoidní granulomatózou [5]. Italští autoři popsali tuto nemoc v roce 2010 jako „polyostotic sclerosing histiocytosis“. Jejich pojmenování poměrně dobře vystihuje charakter nemoci, není však běžně používáno [6]. Nemoc je velmi vzácná, takže její epidemiologie se nepopisuje v termínech incidence či prevalence, ale počtem popsaných případů ve světě.

Jako průměrný věk prvních symptomů se udává 51 let a průměrný věk, v němž je stanovena diagnóza, je 56,4 roku. Celkem 70 % dospělých pacientů s touto nemocí jsou muži. Největší soubor pacientů v Evropě byl popsán ve Francii [7].

Histopatologie a etiopatogeneze

Charakteristickým znakem ECD je xantomatózní či xantogranulomatózní infiltrace orgánů. Patologické infiltráty jsou tvořeny pěnímy histiocyty (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – foamy cells), dále histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a s příměsí malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu



Obr. 7. FDG PET/CT vyšetření po 4. cyklu léčby kladribinem, cyklofosfamidem a anakinrou. Vlevo MIP v černobílé škále a details (jako na iniciálním FDG-PET/CT) ve fúzi PET v barevné škále HotBody. Dochází ke snížení (v hypofýze, sfenoidální dutině, obalech míšních kořenů neuroforamin páteře, srdci, mediastinu, mezenteriu, perirenálně i ve všech původně postižených místech skeletu) až vymizení akumulace FDG (v odstupu hlavových nervů, vymizení ložisek v játrech a slinivce) v předchozích nálezech, bez nových nálezů. Na CT je struktura postiženého skeletu bez změn. Moč s radiofarmakem v průběhu levého močovodu, JJ stenty v obou močovodech. FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce maximální intenzity, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií

a s lemem pěníte cytoplazmy na periférii. Histiocyty vykazují pozitivitu CD68, CD163 a faktor XIIIa. Jsou CD1a⁻, CD207⁻ a jen vzácně (asi jen ve 20 %) byl v nich prokázán protein S100. Langerin bývá obvykle negativní.

ECD morfologicky patří do širší skupiny xantogranulomových onemocnění, které se zásadně liší klinicky, ale ne morfologicky. Patří sem xantoma planum, který se vyskytuje nejčastěji v souvislosti s gamapatií, ložiskový xantogranulom, který častěji postihuje děti a někdy spontánně mizí, a nekrobiotický xantogranulom, který je asociován s monoklonální gamapatií. Nekrobiotický xantogranulom je považován za reaktivní onemocnění vznikající vazbou monoklonálního imunoglobulinu na lipoproteiny s jejich následnou fagocytózou do pěníných buněk nekrobiotického xantogranulomu. Potvrzuje to vymizení nekrobiotického xantogranulomu po potlačení produkce monoklonálního imunoglobulinu. V literatuře je také popsána asociace xantogranulomu

s IgG4-RD a jeden takový případ také léčíme [8,9].

Prognosticky nejzávažnější je systémové ECD onemocnění, které bývá asi v 10 % asociováno s některou z myeloidních neoplazií [10,11].

Xantogranulom, který je morfologickým podkladem ECD, je považován za maligní onemocnění, u něhož jsou často, ale ne vždy, prokázány charakteristické mutace. Z nich nejdříve byla zdokumentována mutace *BRAF*, pojmenovaná *BRAF^{V600E}*. Následně byly popsány abnormality v dráze MAPK, mutace *RAS*, *PIK3CA* a *NRAS*. Ty způsobují aberantní aktivaci této signální dráhy [12–15].

Nově byla k typickým znakům nemoci přiřazena aberantní exprese cyklinu D1, která byla prokázána i u popsaného pacienta [3].

Klinické projevy

ECD je systémové onemocnění, v dalším textu stručně připomeneme možné projevy ECD [7]. Symptomy nemoci v největším evropském souboru uvádí tab. 3.

Kombinované osteosklerotické a osteolytické změny

Kostní postižení je přítomno u všech pacientů s touto nemocí. Nejčastějším a dobře viditelným znakem je symetrická skleróza metafýz a diafýz dlouhých kostí DK, obvykle částí přiléhajících ke kolenním kloubům. Od toho byl odvozen termín „hot knees“ – „horká kolena“, protože při zobrazení skeletu osteotropním radiofarmakem Tc-difosfonátem vykazovala kolena a jejich okolí nejvyšší aktivitu.

Osteoskleróza diafýz a metafýz je patognomickým projevem ECD, možné je však i postižení epifýz. Nejčastěji postižené kosti jsou femur, tibia a fibula a v menší míře bývají postiženy dlouhé kosti horní končetiny. Dále bývá popisováno postižení obratlů, žeber, klavikuly, kostí lebky, pánve (tak jako u našeho pacienta). Infiltrace čelisti může vést k uvolňování zubů. Postižení kraniofaciálního skeletu může být spojené s infiltrací paranazálních sinů a infiltrací lební báze (i u našeho pacienta). Patologická

ložiska v kostech mívají smíšený charakter osteolyticko-osteosklerotický.

Histopatologické vyšetření těchto kostních ložisek prokáže klustry histiocytů napěchovaných lipidy a fibrotické změny. Uvedené infiltráty skeletu mohou být asymptomatické, ale mohou způsobovat i bolesti postižených kostí, které vyžadují intenzivní analgetickou léčbu.

Toto onemocnění představuje dobrý cíl pro zobrazování prostou a jednoduchou scintigrafií skeletu s ^{99m}Tc-difosfonáty (methylendifosfonát a hydroxymethylendifosfonát).

U našeho pacienta byl na scintigrafii skeletu a také na NaF-PET/CT relativně typický obraz vč. „hot knees sign“, ne však na FDG-PET/CT zobrazení.

Zobrazení FDG-PET/CT, NaF-PET/CT a scintigrafie skeletu zobrazily postižení nejen končetin, ale i baze lební, obratlů a pánve. Pro nemoci s osteosklerotickým postižením skeletu (obecně) je možnost PET/CT zobrazení s osteotropním radiofarmakem NaF (sodium-fluoride) s velmi vysokou senzitivitou. Zatímco zabudování osteotropních radiofarmak (jak difosfonátů pro scintigrafii, tak i fluoridu pro PET) v patologických ložiscích je velmi podobné, zásadní rozdíl je v principu detekce (pro scintigrafii – kolimovaná detekce jednoho fotonu a při PET koincidenční detekce dvou fotonů, tedy obecný princip detekce SPECT a PET kamery). Platí, že NaF-PET/CT je vyšetření velmi citlivé a detekuje mnohem větší rozsah kostního postižení (dokládáme i obrázky našeho pacienta). NaF-PET/CT vyšetření lze využít obecně i pro krevní choroby spojené s osteosklerotizací a kostní metastázy s osteosklerotizacemi [16–18]. Osteosklerotické procesy velmi často provází autoinflatorní choroby, které mají i hematologické projevy [19], takže i u těchto chorob je NaF-PET/CT přínosné.

V případech pacientů s ECD jsou nám známy jen dvě kazuistiky s úspěšným využitím NaF-PET/CT vyšetření [20–21].

Je pravděpodobné, že i takových vyšetření bude časem přibývat.

Jak scintigrafie skeletu, tak i NaF-PET/CT vyšetření jsou vyšetření v celém rozsahu těla, tzv. od hlavy k patě, a poskytují cenné informace o rozsahu kostního postižení. V současné době je

Tab. 3. Postižení orgánů dle evidence nemocnice v Paříži: Pitie-Salpetriere [7].

Orgánové postižení	Celkem 165 případů ECD	
	n	%
dlouhé kosti	132	80
postižení srdce	88	53
pseudotumor levé síně	67	41
infiltrace koronárních tepen	44	27
perikardiální infiltrace	51	31
vaskulární postižení	105	64
periadventiciální infiltrace aorty (coated aorta)	76	46
kožní postižení	54	33
xantelesma	44	27
diabetes insipidus	47	28
CNS postižení	61	37
cerebellární poškození	28	17
retroorbitální infiltrace	36	22
postižení plic	58	35
retroperitoneální infiltrace	95	58

CNS – centrální nervová soustava, ECD – Erdheim-Chesterova choroba

mnoho publikací o stanovení rozsahu ECD pomocí FDG-PET/CT vyšetření (jako jediném vyšetření tzv. „one-stop shop“), a tato dedikovaná kostní vyšetření ustupují do pozadí. V souboru našich pacientů s ECD je i případ s relativně chabou akumulací FDG v kostních ložiscích s výraznou akumulací na scintigrafii skeletu i NaF-PET/CT. Proto se domníváme, že alespoň jedno z těchto vyšetření na stanovení rozsahu kostního postižení by mělo být u osob s ECD vždy provedeno (scintigrafie skeletu s osteotropním radiofarmakem Tc-difosfonátem anebo senzitivnější NaF-PET/CT).

Výraznou osteosklerózu lze vidět i na klasickém rentgenovém snímku. CT skeletu zobrazí tato osteosklerotická ložiska s větším rozlišením než klasický rentgenový snímek. Obvykle je na CT snímcích dobře zřetelná kombinace osteosklerotických a osteolytických změn postiženého skeletu [22–28].

Infiltrace retroperitonea a poškození ledvin

Retroperitoneální fibrotické změny jsou sice častěji způsobeny retroperitoneální

fibrózou při IgG4-RD, ale ECD může způsobit podobný obraz i potíže jako IgG4-RD, tedy zpomalit průtok ureterem či jej zcela zablokovat, a tedy způsobit hydronefrózu. Infiltráty ECD v retroperitoneu a v pánvi mohou komprimovat žilní kmeny, zpomalit návrat krve z DK, a způsobit tak otok jedné či obou DK [29], jak tomu bylo i u našeho pacienta. Zpočátku bývá postižení retroperitonea asymptomatické a může být odhaleno při zobrazovacím vyšetření provedeném z jiné indikace. Teprve až výrazná komprese ureterů či žilních kmenů vyvolává klinické příznaky. Infiltrace retroperitonea je po kostech druhou nejčastější lokalizací ECD.

Z retroperitoneální infiltrace lze odebrat vzorek pro histologické vyšetření buď cílenou punkcí pod CT, anebo při urologické operaci [29].

Retroperitoneální infiltrace však nemusí postihovat pouze retroperitoneální vazivo, může dojít k infiltraci ureterů a renálních sinů. Výsledkem je poškození funkce ledvin a je nemožné odlišit, zda je příčinou poškozené funkce ledvin narušení jejich drenáže s vytvořením

hydronefrózy, nebo zda jde i o přímé poškození parenchymu ledvin a ureterů ECD.

CT zobrazení břicha v těchto případech popisuje „hairy kidney“ neboli vlasaté ledviny, protože infiltrace perirenálního tuku se paprskovitě šíří do okolního tuku, a tvoří tak dojem „vlasů ledviny“. V případech závažné retroperitoneální formy ECD vedoucí ke kompresi ureterů je implantace stentů jediným východiskem. Tito pacienti musí mít systematickou kontrolu dobré průchodnosti ureterů a při kontrolách se musí cíleně pátrat po možné uroinfekci a včas konzultovat urology a nefrology [30–33].

Největší analyzovaný soubor s uvedeným typem poškození obsahoval 195 pacientů, z nichž mělo 147 perirenální, renální poškození. Celkem 70 pacientů mělo hydronefrózu, která byla u 47 z nich bilaterální. Atrofie ledvin byla detekována u 16 pacientů, z toho ve 14 případech byla unilaterální. Infiltrace cévní stopky ledviny byla nalezena u 60 a stenóza arterie renalis u 31 pacientů. Renální filtrace byla v této skupině pacientů snížena oproti filtraci u nemocných s ECD bez tohoto typu poškození. Zavedení ureterálních stentů často nevedlo ke zlepšení filtrace. Postižení funkce ledvin je u pacientů s ECD časté a obvykle při léčbě nedochází ke zlepšení [30].

Plíce

Postižení plic může často unikat pozornosti díky minimálním příznakům. Pokud se u těchto pacientů z nějakého důvodu provede bronchiální laváž, tak nečekaným překvapením může být nález pěníných histiocytů a makrofágů. U některých případů byla popsána histiocytární infiltrace subpleurálně, septálně a peribronchiálně. Pro odhalení těchto nálezů je třeba provést high-resolution CT.

Postižení plic může zůstat dlouho oligosymptomatické a vyšetření plicních funkcí u postižených osob prokáže mírnou až střední hypoxii, sníženou difúzní kapacitu a restriktivní změny [34,35].

Srdce

Histiocytární maligní buňky mohou infiltrovat perikard, myokard ale i koronární tepny. Nejčastěji je ale postižován perikard, což se projeví zesílením perikardu

a vytvořením výpotku. Progrese výpotku může nemocného ohrozit srdeční tamponádou. Vzácnější je myokardiální hypertrofie až tvorba pseudotumoru, nejčastěji v pravé síni. Tyto pseudotumory lze detekovat pomocí MR zobrazení, ale i pomocí FDG-PET/CT zobrazení.

Kardiální infiltrace má své funkční důsledky – hypertenzi, arytmie, chlopenní vady, trombembolizmus a kongestivní srdeční selhání. Okluze koronárních tepen při ECD může způsobit infarkt myokardu. V souboru 40 pacientů s některou z forem poškozením srdce při ECD byl nejčastější perikardiální výpotek (73 %) a infiltrace pravé síně (70 %) [36].

Postižení srdce signalizuje nepříznivou prognózu, diseminovanou chorobu a špatnou léčebnou odpověď [37].

Změny cév

Nemoc infiltruje nejčastěji aortu, což vede k obrazu zesílené aortální stěny s anglickým názvem „coated aorta“. Tento obraz je výsledkem infiltrace cévní adventicie histiocytárními buňkami. Jak je uvedeno výše, choroba někdy infiltruje také koronární tepny a jsou zprávy i o infiltraci interkostálních arterií. Infiltrace cévní stěny zůstává často asymptomatickou a jen ve výjimečných případech má za následek infarkt myokardu, případně renovaskulární hypertenzi nebo ischemické poškození cévou živovaného orgánu. V literatuře lze nalézt popisy případů s následky arteriální okluze, např. popis okluze arterií vyživujících míchu, což způsobilo spinální ischemii, nebo infiltrace vertebrálních arterií či infiltrace dolní duté žíly. Neznámějším obrazem je však zesílená stěna aorty – „coated aorta“ [38–41].

Postižení očí a kraniofaciální oblasti

Histiocytární infiltrace retroorbitálního prostoru je velmi častým klinickým projevem, má za následek unilaterální či bilaterální exoftalmus. Důsledkem je diplopie či jiný zrakový problém a v nejhorším případě slepota. V některých případech byl pozorován edém papily zrakového nervu. Při CT zobrazení lze detekovat orbitální pseudotumor. V případech rezistentních na léčbu je třeba provést operační zmenšení pseudotumoru [42].

Postižení očníce může být součástí širšího kraniofaciálního postižení s infiltrací paranazálních sinů nebo infiltrací lební báze. Infiltrace zevního zvukovodu chorobou ECD může imitovat zánět podobně jako infiltrace zvukovou histiocytózou z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH) [43,44].

Neurologické projevy

V literatuře je popsáno hodně případů s infiltráty v oblasti nervového systému – v parenchymu mozku, infiltráty tvrdé pleny, žilních sinusů. Literatura popisuje také infiltráty v oblasti spinální – infiltráty v oblasti nervových kořenů [45].

Tento typ postižení byl přítomen u našeho pacienta dokonce v extrémní formě. Naš pacient měl rovněž patrné postižení odstupů některých hlavových nervů (n. trigeminus a n. vestibulocochlearis vpravo).

Po delším průběhu nemoci byla popsána atrofie mozkového kmene a cerebella podobně jako u pacientů s LCH [45].

Infiltráty v oblasti centrální nervové soustavy (CNS) mají za následek různé neurologické problémy, ale i psychické změny jako poruchy osobnosti, depresivitu, anxiety, emoční poruchy a poruchy paměti. V souvislosti s touto nemocí byla popsána i fokální demyelinizace [46–48].

Představu o symptomech, které může infiltrace CNS způsobit, lze získat z přehledové studie z roku 2025. Autoři této studie identifikovali 28 pacientů s ECD postihující CNS a popsali frekvenci výskytu jednotlivých symptomů. Nejčastějším projevem byla ataxie (přítomna u 72 % osob), bolesti v oblasti šíje (u 16 %), bolesti hlavy (u 38,8 %). Z dalších poruch byly popsány poruchy kognitivních funkcí u 55,5 %, svalová slabost u 61 %, poruchy zraku u 44 %, dysartrie u 44,4 %, závratě u 33,3 %, dysfagie u 11,1 % nemocných této skupiny [49].

Endokrinní systém

ECD často infiltruje hypotalamus, stopku hypofýzy a hypofýzu, podobně jako LCH. To způsobí deficit hypotalamicko-hypofyzárních hormonů. Diabetes insipidus bývá první klinicky zjevnou poruchou a někdy je asociován s hyperprolaktinemií. V závěsu za těmito nejčastějšími

problémy je snížení gonadotropinů, nedostatek somatotropinu a kortikotropinu, ale i tyreotropinu.

Postižení hypofýzy je vidět na MR zobrazení jako rozšíření stopky hypofýzy. Je způsobeno histiocytární infiltrací. Ač FDG-PET/CT vyšetření není metodou volby k průkazu postižení hypofýzy ECD, tak u našeho pacienta bylo patrné patologické zvýšení akumulace FDG v hypofýze. A jak může takový typ postižení v extrémním případě vypadat, ukazují obrázky zveřejněné v zahraniční literatuře [50].

Endokrinní systém je postižen v 50 až 60 % všech případů ECD, tedy podstatně častěji než u LCH. Proto endokrinologická ambulance může být tedy první specializovanou ambulancí, kam se pacienti se zatím nerozpoznanou ECD dostanou. A endokrinolog tak může být prvním lékařem, který vysloví podezření na histiocytární onemocnění [51–53].

Další orgány

Testikulární infiltrace byla také popsána, ale je spíše výjimečná, podobně jako infiltrace ovarií. Nemoc je překvapivě jen málokdy příčinou lymfadenopatie [1,54].

Infiltrace trávicí trubice, jater a pankreatu se v literatuře popisuje jako spíše výjimečná, ale vstupní FDG-PET/CT našeho pacienta dokazuje, že se lze setkat i s infilrací pankreatu. Postižení trávicího traktu se může projevit obstrukčními symptomy, extrahepatální cholestázou, hepatomegalií, hypoalbuminemií [55–57].

Kožní postižení bývá přítomno asi u 20 % nemocných. ECD na kůži tvoří xantomová kožní ložiska, nejčastěji na víčkách jako mnohočetná xantelasmata. Ale jsou popisovány i kožní xantomy mimo obličej. Z dalších možných projevů je nutno zmínit pretibiální dermatopatii a občasné papilomatózní kožní ložiska na kůži krku a zad. Popsány jsou také morfy tvořící panniculitidu. Biopsie kožních ložisek však neumožňuje diagnostiku ECD, protože stejné kožní morfy mohou patřit jiným xantogranulomovým chorobám vč. nekrobiotického xantogranulomu, který souvisí s monoklonální gamapatií. Nález kožního xantogranulomového ložiska je nutno brát jako důvod k dalšímu vyšetření s cílem zjistit, zda jde o izolovanou

Tab. 4. Kritéria Erdheimovy-Chesterovy choroby. Pro stanovení diagnózy je třeba naplnit klinické a histologické charakteristiky [1].

Klinické nálezy

- a) symetrická diafyzální a metafyzální osteoskleróza kostí dolních končetin a/nebo
- b) další typické projevy: perirenální infiltrace a fibróza (hairy kidney), zesílení stěny abdominální aorty (coated aorta), pseudotumor v pravé síni, xantelasma; exoftalmus; osteoskleróza kostí obličeje

Histopatologické nálezy

typické jsou pěnitě buňky neboli histiocyty obsahující inkluze lipidů, fibrotické změny a také Toutonovy obrovské buňky

imunohistochemický průkaz CD68 nebo CD163 a negativita CD1a

Molekulární nálezy

průkaz následující změn v histiocytárních buňkách:

- a) mutace *BRAF*^{V600E}
- b) aktivující mutace genu *BRAF* jiné než *BRAF*^{V600E} anebo mutace v MAPK signální dráze jako je *KRAS*, *NRAS*, *MAP2K1*, *ARAF*, *MAP3K1*
- c) genová fúze vedoucí k aktivaci signální dráhy MAPK
- d) aktivující mutace *CSF1R*

kožní morfu anebo projev systémové nemoci [58].

Stanovení diagnózy

Diagnózu lze stanovit histomorfologickým vyšetřením odebrané tkáně a k vyšetření dnes již patří i molekulárněbiologické vyšetření (tab. 4).

Odběr histologie by měl být proveden z ložiska patologické tkáně, kterou detekujeme zobrazovacím vyšetřením. Za nejvhodnější místo k biopsii se obecně považují místa s vysokou akumulací FDG. Proto je dnes u této diagnózy považováno vyšetření pozitronovou tomografií za velmi přínosné jak pro diagnostiku, tak pro sledování léčebné odpovědi [59,60].

Rovněž se objevují kazuistiky o využití PET/CT s relativně novým radiofarmakem (⁶⁸Ga-FAPI – fibroblast activation protein inhibitor) dokládající, že pomocí tohoto vyšetření se detekuje více lézí než FDG-PET/CT vyšetřením jak u LCH, tak u ECD. Dokonce je už práce porovnávací soubor 14 takto vyšetřených pacientů s ECD. V případě ECD s kostním postižením byla FAPI pozitivita u všech 14 vyšetřených pacientů, zatímco FDG pozitivita jen u 12 ze 14 vyšetřených ECD

pacientů. Spíše tedy FAPI-PET/CT než FDG-PET/CT má potenciál stát se skutečným nukleárně-medicínským „one-stop shop“ vyšetřením. Bohužel FAPI-PET/CT vyšetření je zatím v České republice (ČR) nedostupné a nic nespovídá o tom, že by se to mělo v roce 2026 změnit [61–63]. Publikovaná kritéria ECD shrnuje tab. 4 a v roce 2026 se k nim přidala aberantní exprese cyklinu D1.

Zobrazení pomocí FDG-PET/CT je doporučováno nejen pro stanovení rozsahu nemoci, ale i pro sledování účinnosti léčby, protože nemoc nemá laboratorní znak, který by koreloval s mírou aktivity nemoci. Mezinárodní doporučení pro léčbu této nemoci proto doporučuje provedení ¹⁸F-FDG-PET/CT ve 3. a 6. měsíci léčby [1].

Pokud je nutno sledovat vývoj změny v mozku, v hypofýze, v orbitách nebo v srdci, tak je doporučeno FDG-PET/CT doplnit o cílené vyšetření tohoto orgánu pomocí CT nebo MR [1].

Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximálním potlačení aktivity nemoci nevymizí fibrotické změny postižených orgánů.

Endokrinopatie zůstávají obvykle léčbou neovlivnitelné. Naopak pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit, což jsme také u našich pacientů pozorovali.

V průběhu sledování se mohou projevovat také myeloidní neoplazie, a proto je třeba kontinuálně sledovat krevní obraz [1].

Hodnota CRP dokumentuje současně probíhající zánětlivou odpověď. Tu je však možno potlačit vysokými dávkami steroidů či anakinry, aniž by byla nemoc potlačena. CRP tedy nevypovídá o mase patologických histiocytech. Současná literatura uvádí, že absolutní počet monocytů může být považován za ukazatel aktivity této histiocytózy, protože při relapsu dochází ke zvyšování jejich počtu [64].

Léčba ECD

Nemoc je velmi vzácná a názory na optimální léčbu jsou získávány na podkladě informací plynoucích z popisů jednotlivých případů či malých sérií pacientů. Podrobnější analýzu současných názorů na léčbu uvedeme v samostatném textu. Zde jen ve stručnosti shrneme základní principy.

Léčba ECD může cílit jednak na zánětlivou reakci probíhající ve stromatu tohoto nádoru.

V této indikaci se nejvíce osvědčila blokáda interleukinu-1 anakinrou, případně novějšími léky. Vyšší dávky glukokortikoidů tuto zánětlivou reakci také utlumí, ale jejich nežádoucí účinky jsou důvodem, proč je nutno rychle přejít na anakinru či obecně blokádu zánětlivých cytokinů.

Ze starších léků, které cílí na maligní histiocyty, je nutno zmínit interferon alfa, který však našemu pacientovi nepomohl. Dalším účinným lékem je 2-chlorodeoxyadenosin neboli kladribin. Tento lék je nejúčinnější v buňkách s rychlou aktivací (fosforylací) a pomalou deaktivací (defosforylací cytoplazmatickou 5-nukleotidázou), tedy v proliferačních lymfocytech a také v monocytech. A vzhledem k tomu, že ECD, podobně jako LCH, se odvozuje od monocytární linie, tak 2-chlorodeoxyadenosin predilekčně ničí tyto buňky. Kladribin již roky používáme na našem pracovišti pro léčbu LCH a také

pro léčbu ECD. Léčba kladribinem v monoterapii obvykle nevede k závažné cytopenii. Léčba kladribinem v kombinaci s malými dávkami cyklofosfamidu však u tohoto pacienta vedla k neutropenii a i u předchozích takto léčených pacientů indukovala neutropenii.

Dále se u ECD používá cílená léčba. U pacientů s mutací *BRAF*^{V600E} se podává vemurafenib anebo dabrafenib. U pacientů bez uvedené mutace neboli u osob s wild type *BRAF* mutací nebo u variantních *BRAF* mutací lze použít inhibitory MEK kináz, trametinib nebo cobimetinib. Empirická léčba MEK-inhibitory je považována za rozumný přístup pro pacienty bez průkazu mutace *BRAF*^{V600} a bez detekce mutace MAPK dráhy, pokud mají závažné orgánové poškození [1]. V ČR je tento preparát dostupný pod názvem Cotellic.

Francoúšští autoři popsali dobrý efekt MEK inhibitorů bez závislosti na výsledku vyšetření mutace, zatímco skupina z Mayo Clinic a Alabamy tvrdí, že mutační status zásadně ovlivňuje výsledek léčby [65]. Zánětlivá reakce, která někdy při této léčbě probíhá, je tlumitelná anakinrou [66].

Problémem výše uvedené biologické léčby inhibitory *BRAF* a *MEK* je ne zcela dobrá tolerance dlouhodobé biologické léčby. Goyal et al. popsali v souboru 64 pacientů sice 85 % léčebných odpovědí, ale u 61 % z nich bylo nutné léčbu přerušit pro nežádoucí účinky [67]. Takže pokud je účinná časově omezená léčba kladribinem, je to pro pacienty výhodou.

Vlastní zkušenosti s cílenou léčbou ECD nemáme. Za největší problém cílené léčby ECD považujeme nutnost kontinuální dlouhodobé léčby. Při přerušování léčby jsou popisovány recidivy. Proto bychom byli raději, kdyby se podařilo dosáhnout léčebné odpovědi časově omezenou aplikací kladribinu a cyklofosfamidu. Zda bude možné přerušit aplikaci anakinry, či nebude, to ukáže čas. Každopádně léčba anakinrou je dobře tolerována. S anakinrou máme dobré zkušenosti při léčbě syndromu Schnitzlerové a jiných autoinflamatorních chorob.

Závěr

Cílem textu je poukázat na velmi vzácné onemocnění ECD a srovnat zobrazení

všemi dostupnými metodami. Tedy jak klasické zobrazení pomocí CT a MR, tak i funkční zobrazení pomocí PET s radiofarmaky FDG a NaF s F18 a porovnání s klasickou scintigrafií skeletu. Léčba našeho pacienta zatím není ukončena, po čtyřech cyklech jsme však prokázali zlepšení jak klinické, tak subjektivní a vymizela patologická akumulace FDG v četných ložiscích této nemoci, viz obrazová dokumentace. Přehled léčby uvedeme v dalším textu.

Dedikace

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805).

Literatura

- Goyal G, Heaney ML, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135(22): 1929–1945. doi: 10.1182/blood.201903507.
- Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Oskarsdottir AR, Ravindran A, Koster MJ et al. Cyclin D1 overexpression with cytoplasmic localization distinguishes Erdheim-Chester disease from reactive histiocytic infiltrates. *Am J Surg Pathol* 2026; 50(3): 273–282. doi: 10.1097/PAS.0000000000002506.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of erdheim-chester disease. *Blood* 2014; 124(4): 483–492. doi: 10.1182/blood-2014-03-561381.
- Chester W. Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Für Pathol Anat* 1930; 279(2): 561–602.
- Franco P, Filippi AR, Ciammella P et al. Polyostotic sclerosing histiocytosis (Erdheim-Chester disease) treated with combined vertebroplasty and radiation therapy. *Tumori* 2010; 96(4): 633–636. doi: 10.1177/030089161009600421.
- Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018; 93(5): E114–E117. doi: 10.1002/ajh.25055.
- Sahu AK, Tripathy SR, Parida MK et al. Adult-onset asthma with periocular xanthogranuloma (AAPOX) associated with IgG4-related disorder: a case report and review of current literature. *Cureus* 2025; 17(4): e82617. doi: 10.7759/cureus.82617.
- Huang Q, Chen Z. Asymmetric adult-onset asthma with periocular xanthogranuloma (AAPOX) associated with IgG4-related disease: a case report. *Front Surg* 2026; 12: 1753451. doi: 10.3389/fsurg.2025.1753451.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Charlotte F et al. The histiocytosis Erdheim-Chester disease is an inflammatory myeloid neoplasm. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(9): 1033–1042. doi: 10.1586/1744666X.2015.1060857.
- Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2017; 130(8): 1007–1013. doi: 10.1182/blood-2017-01-761718.
- Chaudhary R, Kumar A, Singh A et al. Erdheim-Chester disease: comprehensive insights from genetic mutations to clinical manifestations and therapeutic advances. *Dis Mon* 2025; 71(2): 101845. doi: 10.1016/j.disamonth.2024.101845.

13. Pegoraro F, Cohen-Aubart F, Papo M et al. MEK inhibitors are effective in Erdheim-Chester disease regardless of MAPK pathway mutations. *Leukemia* 2025; 39(6): 1540–1542. doi: 10.1038/s41375-025-02614-6.
14. Goyal G, Acosta-Medina AA, Go RS et al. Molecular profiling is critical to guide MEK inhibitor use in Erdheim-Chester disease. *Leukemia* 2025; 39(9): 2306–2307. doi: 10.1038/s41375-025-02704-5.
15. Durham BH. Molecular pathogenesis of the histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2025; 39(3): 471–490. doi: 10.1016/j.hoc.2025.03.001.
16. Adam Z, Řehák Z, Keřkovský M et al. Monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerotickými ložisky – popis případu a přehled literatury. *Klin Onkol* 2024; 37(3): 209–219. doi: 10.48095/ccko2024209.
17. Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. Comparison of imaging methods in POEMS syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(1): 52–57. doi: 10.5507/bp.2011.053.
18. Raynor WY, Borja AJ, Hancin EC et al. Novel musculo-skeletal and orthopedic applications of 18F-sodium fluoride PET. *PET Clin* 2021; 16(2): 295–311. doi: 10.1016/j.cpet.2020.12.006.
19. Adam Z, Mayer J, Pour I et al. Autoinflatorní choroby se symptomy, které připomínají maligní krevní choroby – syndrom Schnitzlerové, Stillova choroba dospělých, SAPHO a VEXAS syndrom. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(3): 151–168. doi: 10.48095/cctahd2024prolekare.cz13.
20. Caoduro C, Ungureanu CM, Rudenko B et al. 18F-fluoride PET/CT aspect of an unusual case of Erdheim-Chester disease with histologic features of langerhans cell histiocytosis. *Clin Nucl Med* 2013; 38(7): 541–542. doi: 10.1097/RLU.0b013e318270830f.
21. Sabino D, do Vale RH, Duarte PS et al. Complementary findings on 18F-FDG PET/CT and 18F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim-Chester disease. *Radiol Bras* 2017; 50(3): 202–203. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
22. Chiocchi M, Luciano A, De Stasio V et al. Radiological findings in Erdheim Chester disease: a very rare multisystemic disease. *Radiol Case Rep* 2023; 18(5): 2047–2054. doi: 10.1016/j.radcr.2023.02.063.
23. Antunes C, Graça B, Donato P et al. Thoracic, abdominal and musculoskeletal involvement in Erdheim-Chester disease: CT, MR and PET imaging findings. *Insights Imaging* 2014; 5(4): 473–482. doi: 10.1007/s13244-014-0331-7.
24. Aswani Y, Patel A, Zhan X et al. Imaging in Erdheim-Chester disease. *Radiographics* 2024; 44(9): e240011. doi: 10.1148/rg.240011.
25. Bountas D, Bountas M, Exadactylo P et al. Erdheim-Chester disease and nuclear medicine imaging. a case report and brief review. *Skeletal Radiol* 2025; 54(2): 359–365. doi: 10.1007/s00256-024-04718-z.
26. Nikpanah M, Dehghani Firouzabadi F, Farhadi F et al. Skeletal involvement in Erdheim-Chester disease: multimodality imaging features and association with the BRAF. *Clin Imaging* 2024; 106: 110067. doi: 10.1016/j.clinimag.2023.110067.
27. Kim M, Rowe SP, Mehta TI et al. Erdheim-Chester disease occult on radiographs and CT but visible on MRI and PET. *Am J Case Rep* 2024; 25: e941169. doi: 10.12659/AJCR.941169.
28. Azhideh A, Pouramini A, Haseli S et al. Radiological assessment of extremity bone involvement in Erdheim-Chester disease: a systematic review of case reports. *Skeletal Radiol* 2025; 54(7): 1441–1455. doi: 10.1007/s00256-024-04835-9.
29. Uliel L, Schattner A, Nissim E et al. Unilateral leg edema: Erdheim-Chester disease. *QJM* 2020; 113(2): 115–117. doi: 10.1093/qjmed/hcz237.
30. Chazal T, Pegoraro F, Manari G et al. Clinical phenotypes and long-term outcome of kidney involvement in Erdheim-Chester histiocytosis. *Kidney Int* 2023; 103(1): 177–186. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.027.
31. Burke SE, Chaudhry A, Kaya EA et al. Urologic manifestations and hydronephrosis as initial presentation of Erdheim-Chester disease: a rare form of non-langerhans histiocytosis. *Cureus* 2021; 13(11): e19750. doi: 10.7759/cureus.19750.
32. Czeyda-Pommersheim F, Menias C, Boustani A et al. Diagnostic approach to primary retroperitoneal pathologies: what the radiologist needs to know. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(3): 1062–1081. doi: 10.1007/s00261-020-02752-8.
33. Vanhomwegen C, Mestrez F, Faverly D et al. Indolent renal involvement with BRAF. *Clin Case Rep* 2021; 9(8): e04683. doi: 10.1002/ccr3.4683.
34. Dion E, Graef C, Haroche J et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(5): 1253–1260. doi: 10.2214/ajr.183.5.1831253.
35. Wang S, Li J, Ren Y et al. Extensive pulmonary cyst formation in Erdheim-Chester disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(12): 1546–1547. doi: 10.1164/rccm.202206-1138IM.
36. Miao HL, Chang L, Lin H et al. Patterns and organ treatment response of Erdheim-Chester disease with cardiac involvement. *Heart* 2024; 110(13): 899–907. doi: 10.1136/heartjnl-2024-323867.
37. Haroche J, Cluzel P, Toledano D et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation* 2009; 119(25): e597–598. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825075.
38. Ritter A, Meier J, Angst F et al. Erdheim-Chester disease: hairy kidney and coated aorta. *Kidney Int* 2023; 103(2): 431. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.016.
39. Ouattara TR, Pezel T, Lorillon G et al. Case report: relapsing pleural effusions and coated aorta revealing Erdheim-Chester disease. *Front Immunol* 2025; 16: 1585541. doi: 10.3389/fimmu.2025.1585541.
40. Wong A, Sharma A, Ramcharitar R et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim-Chester disease: a narrative review with two cases. *Vasc Med* 2024; 29(3): 313–319. doi: 10.1177/1358863X241228271.
41. Lakhani PM, Borysiewicz C, Mason J. Erdheim-Chester disease: a rare cause of bilateral renal artery stenosis, mimicking large vessel vasculitis. *BMJ Case Rep* 2022; 15(3): e242393. doi: 10.1136/bcr-2021-242393.
42. Kanakis M, Petrou P, Lourida G et al. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review from the ophthalmologic perspective. *Surv Ophthalmol* 2022; 67(2): 388–410. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.013.
43. El Fakih F, Abramowicz S, Toutée A et al. Chorioidal infiltration in Erdheim Chester disease: a case series. *Retin Cases Brief Rep* 2026; 20(1): 84–90. doi: 10.1097/ICB.0000000000001676.
44. Brodie J, Zhou S, Makkuni D et al. Erdheim-Chester disease: two cases from an ophthalmic perspective. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 20: 100984. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100984.
45. Lauricella E, d'Amati A, Ingravallo G et al. Cerebellar ataxia and exercise intolerance in Erdheim-Chester disease. *Cerebellum Ataxias* 2021; 8(1): 3. doi: 10.1186/s40673-020-00125-x.
46. Drouillard M, Trunet S, Hervochon R et al. Sinonasal and ear manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2023; 203(2): 194–201. doi: 10.1111/bjh.18963.
47. Dunkerton S, Penninkilampi R, Beadnall H et al. Erdheim-Chester disease presenting as precipitous cognitive decline. *Pract Neurol* 2023; 23(1): 91–92. doi: 10.1136/pn-2022-003504.
48. Filizoglu N, Ozguven S, Ones T et al. Central nervous system complications of Erdheim-Chester disease: FDG PET/CT findings. *Clin Nucl Med* 2021; 46(7): e387–e388. doi: 10.1097/RLU.0000000000003531.
49. Qazi MS, Ahmad A, Mukhtiar M et al. Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease and their management: a scoping review. *Medicine (Baltimore)* 2025; 104(12): e41932. doi: 10.1097/MD.00000000000041932.
50. García-Gómez FJ, Acevedo-Báñez I, Martínez-Castillo R et al. The role of 18FDG, 18FDOPA PET/CT and 99mTc bone scintigraphy imaging in Erdheim-Chester disease. *Eur J Radiol* 2015; 84(8): 1586–1592. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.022.
51. Makras P, Erickson D, Davidge-Pitts CJ et al. Approach to the patient: from endocrinopathy to the diagnosis of a histiocytic disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(6): 1756–1766. doi: 10.1210/clinem/dgae827.
52. Courtillot C, Laugier Robiolle S, Cohen Aubart F et al. Endocrine manifestations in a monocentric cohort of 64 patients with Erdheim-Chester disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 305–313. doi: 10.1210/jc.2015-3357.
53. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2007–2012. doi: 10.1210/jc.2006-2018.
54. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C et al. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004; 57(11): 1225–1228. doi: 10.1136/jcp.2004.018481.
55. Rafiee MJ, Taylor J, Hickeson M et al. Pancreatic involvement in Erdheim-Chester disease: rare presentation of a rare disease. *Radiol Case Rep* 2023; 18(5): 1809–1820. doi: 10.1016/j.radcr.2023.02.012.
56. Gupta A, Aman K, Al-Babtain M et al. Multisystem Erdheim-Chester disease; a unique presentation with liver and axial skeletal involvement. *Br J Haematol* 2007; 138(3): 280. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06642.x.
57. Pan A, Doyle T, Schlup M et al. Unusual manifestation of Erdheim-Chester disease. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 77. doi: 10.1186/1471-230X-11-77.
58. Kobic A, Shah KK, Schmitt AR et al. Erdheim-Chester disease: expanding the spectrum of cutaneous manifestations. *Br J Dermatol* 2020; 182(2): 405–409. doi: 10.1111/bjd.18153.
59. Řehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *Nukl Med* 2018; 7(3): 50–56.
60. Kinkor Z. Závažné plicní postižení u Erdheim-Chesterovy nemoci (kazuistika). *Česko-slov Patol Soudní Lék* 2001; 37: 114–117.
61. Wu S, Pang Y, Chen Y et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2021; 46(3): 258–260. doi: 10.1097/RLU.00000000000003491.
62. Ma J, Yang Q, Huo L et al. Performance of 68Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in evaluation of Erdheim-Chester disease: a comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2023; 64(9): 1985–1991. doi: 10.2967/jnumed.123.265691.
63. Zhang W, Wu Y, Guo L et al. [68Ga]Ga-FAPI PET/CT in the evaluation of Langerhans cell histiocytosis: comparison with 18F FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2025; 52(6): 2187–2197. doi: 10.1007/s00259-025-07097-2.
64. Wilcox SR, Reynolds SB, Ahmed AZ. Erdheim-Chester disease: investigating the correlation between targeted treatment therapy and disease outcomes. *Cancers (Basel)* 2024; 16(7): 1299. doi: 10.3390/cancers16071299.
65. Pegoraro F, Cohen-Aubart F, Papo M et al. MEK inhibitors are effective in Erdheim-Chester disease regardless of MAPK pathway mutations. *Leukemia* 2025; 39(6): 1540–1542. doi: 10.1038/s41375-025-02614-6.
66. Aromolo IF, Moltrasio C, Maronese CA et al. Successful treatment of cutaneous-onset Erdheim-Chester disease with cobimetinib and anakinra. *Clin Exp Dermatol* 2024; 49(5): 523–525. doi: 10.1093/ced/llae014.
67. Goyal G, Reiner AS, Bossert D et al. Long-term outcomes with single-agent BRAF inhibitor therapy in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2025; 145(18): 2100–2103. doi: 10.1182/blood.2024028032.

⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT – příklad dvou synchronních nádorových onemocnění s vysokou expresí somatostatinových receptorů

⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT – a case report of synchronous oncological duplicity with high expression of somatostatin receptors

Řehák Z.¹, Brychta J.², Bencsiková B.³, Hendrych M.⁴, Balážová Z.¹, Jančálek R.⁵

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

² Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

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

⁵ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Prezentujeme případ 54leté ženy, která byla odeslána na ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT vyšetření v rámci stagingu neuroendokrinního nádoru terminálního ilea (G1), zjištěného koloskopicky. PET/CT vyšetření bylo pro alergii na jodovou kontrastní látku provedeno jen v režimu nekontrastního CT. Při vyšetření s vysokou akumulací radiofarmaka se zobrazil jak primární nádor terminálního ilea (velikost 25 × 20 mm, míra akumulace vyjádřená SUV_{max} 31,1), tak i blízká metastáza v mezenterální uzlině (velikost 10 mm, SUV_{max} 10,1). Současně vyšetření prokázalo i další, vysoce aktivní ložisko v nitrolebí frontobazálně vlevo (25 mm v průměru, SUV_{max} extrémní hodnota 80,7) (obr. 1). Stran nálezů v nitrolebí byla pacientka zcela asymptomatická. K došetření ložiska byla doporučena magnetická rezonance (MR) mozku a nález byl suspikován jako meningeom (pacientka rovněž podstoupila neurologické a neurochirurgické vyšetření) (obr. 2). Po mezioborové domluvě byla v 1. době indikována operační revize břicha a po přípravě somatostatinem pacientka podstoupila pravostrannou hemikolektomii. Byl skutečně nalezen cca 4cm tumor na ileocekálním přechodu, histopatologicky diagnostikovaný jako neuroendokrinní tumor (NET) G1 perforu-

jící viscerální peritoneum, s drobnou metastázou v apendixu a na peritoneu, pT4 pN1 (uzliny: 3 pozitivní z 24 vyšetřených), L1 V0 R0. Dále byla pacientka sledována bez nutnosti adjuvantní léčby. Po domluvě s pacientkou bylo přistoupeno v 2. době na neurochirurgickém pracovišti i k odstranění ložiska v nitrolebí – histopatologicky potvrzen meningoteliální meningeom (WHO G1) a pacientka je po operaci dále asymptomatická, jen sledována (obr. 3, 4).

⁶⁸Ga DOTATOC PET/CT je vysoce citlivé vyšetření k zobrazení nádorových tkání se somatostatinovými receptory typů 2 a 5 (další dva typy ve světě používaných DOTA-peptidů – 1. TATE pro zobrazení jen subtypu 2 a 2. NOC – nejsou v České republice (ČR) dostupné). Toto vyšetření je v ČR registrováno a hrazeno jen pro dobře diferencované NET gastroenteropankreatického origa. Vyšetření je rutinně využíváno již od roku 2019 [1], ale jen v PET centrech, která mají možnost přípravy pozitronových radiofarmak s galiem ⁶⁸Ga [2]. Celá řada dalších nádorů ale svojí expresí somatostatinových receptorů rovněž může představovat (a ve světě skutečně představuje) vhodný cíl k tomuto zobrazení [3], v ČR vzhledem k indikačnímu omezení až s případným povolením revizního lé-

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.

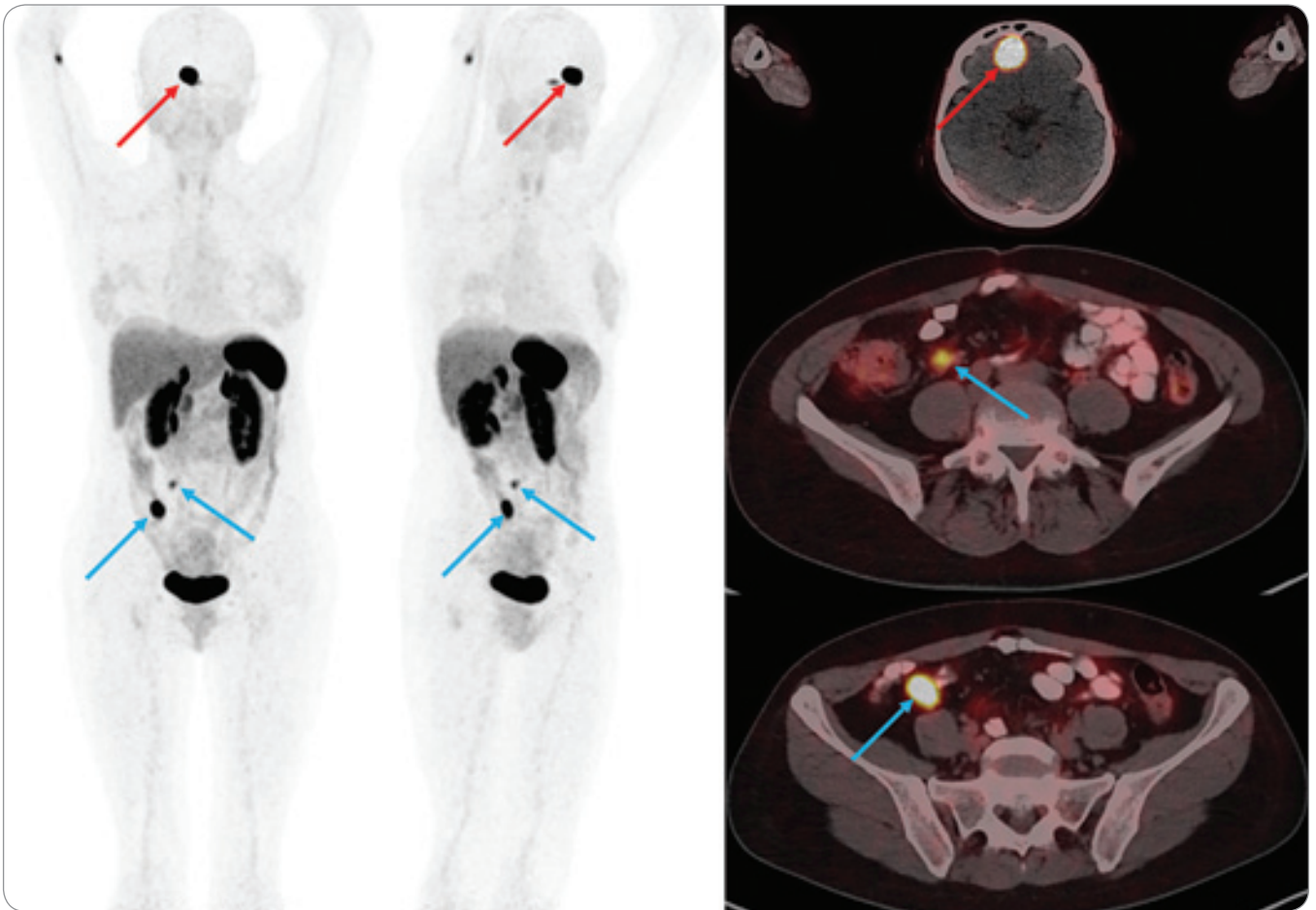


doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
Oddělení nukleární medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: zdenek.rehak@mou.cz

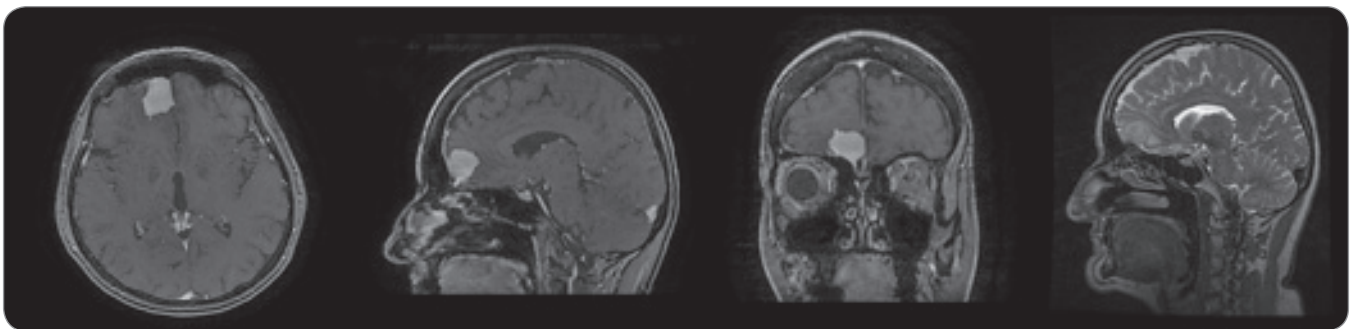
Obdrženo/Submitted: 2. 3. 2026
Přijato/Accepted: 30. 3. 2026

doi: 10.48095/ccko2026212

kaře. V případě meningeomů je vysoká exprese somatostatinových receptorů již dobře známa a běžně se k zobrazování využívá zejména u meningeomů v blízkosti falxu, baze lební, k posouzení infiltrace kostí nebo v případech recidiv



Obr. 1. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT – MIP v přední a šikmé projekci v černobílé barevné škále (vlevo), detaily fúzaných axiálních řezů na ložiska s vysokou expresí somatostatinových receptorů (vpravo). Primární NET terminálního ilea a metastáza frontálně vlevo (červené šipky) a v pravé jámě kyčelní (modré šipky). Fyziologické akumulace: hypofýza, slezina, nadledviny, processus uncinatus slinivky a dále ledviny a močový měchýř při vylučování radiofarmaka.
MIP – projekce maximální intenzity



Obr. 2. MR snímky z T1 axiálně, sagitálně, koronárně + C FSPGR 3D. Supratentoriálně fronto-bazálně mediálně vpravo na falx a spodinu přední jámy lební naléhající ložisko vel. 2 × 2,3 × 2 cm, léze je ohraničená, postkontrastně se homogenně vysycuje, lehce vyšší sycení i přilehlé dury – v.s. meningeom. Vpravo MR T2 sagitálně CUBE s průkazem jen velmi lehkého edému okolní bílé hmoty.
MR – magnetická rezonance

a reziduí, mnohočetných nálezů, meningiomatózy, tedy v indikacích, kde jsou slabiny MR zobrazení [4–6]. Zobrazení meningiomů pomocí DOTA-peptidů

(obecně) je vlastně prvním krokem k zavádění teranostiky či peptidové receptorové radionuklidové terapie (PRRT) i pro tento typ nádorů [7]. Jde o zobrazení po-

mocí DOTA-peptidu s pozitronovým zářičem ⁶⁸Ga v 1. době a při dostatečné akumulaci lze zvážit v 2. době i terapii pomocí DOTA-peptidu s terapeutickým

zářičem – Lutéciem ¹⁷⁷Lu. V ČR ale v této oblasti zatím za okolním světem zaostráváme. Zobrazení meningeomů je tak spíše náhodné právě u GEP NET nebo v individuálních případech s povolením revizním lékařem; zatím jen tři pacienti podstoupili PRRT pro meningeom.

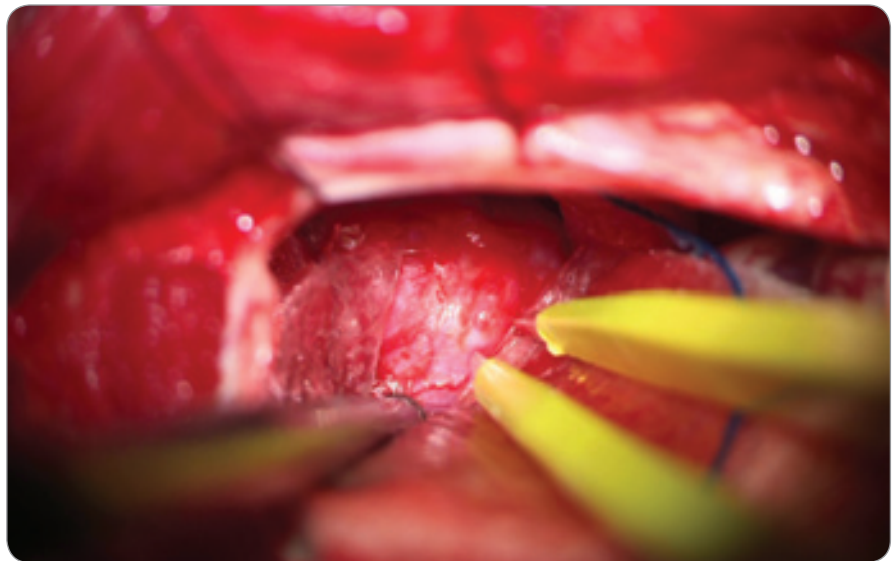
Náš případ ukazuje náhodný relativně velký, přesto asymptomatický meningeom, provázený navíc až extrémní akumulací radiofarmaka. Šlo o synchronní nález dvou typů nádorů s expresí somatostatinových receptorů – indikací k vyšetření byl staging gastroenteropancreatického NET.

Dedikace

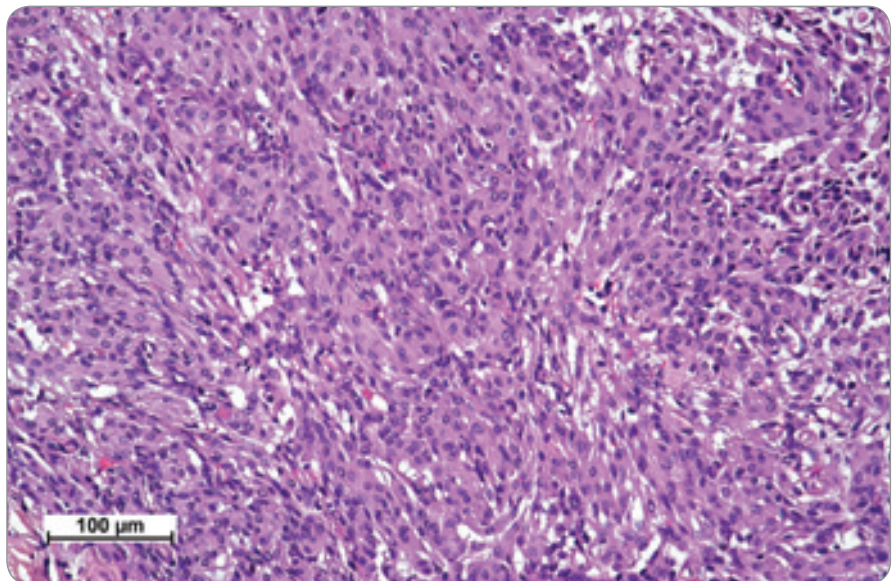
Publikace vznikla s institucionální podporou MZ ČR – RVO (MOÚ 00209805) a podporou Masarykovy univerzity (MUNI/A/1843/2025).

Literatura

1. Bencsiková B, Řehák Z, Budinský M et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT vyšetření u pacienta s gastroenteropancreatickým neuroendokrinním nádorem – první vyšetření v České republice. *Klin Onkol* 2019; 32(5): 390–392.
2. Budinský M, Vyšinský P, Synek S et al. (2021). ⁶⁸Ga-DOTATOC. *Ces Slov Farm* 2021; 70(4): 136–141. doi: 10.5817/CSF2021-4-136.
3. Zogala D. PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu – přehled literatury. *Klin Onkol* 2021; 34(4): 291–299. doi: 10.48095/ccko2021291.
4. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(9): 1409–1415. doi: 10.1007/s00259-012-2155-3.
5. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 2017; 19(12): 1576–1587. doi: 10.1093/neuonc/nox112.
6. Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM et al. Improved detection of transosseous meningiomas using ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT compared with contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2017; 58(10): 1580–1587. doi: 10.2967/jnumed.117.191932.
7. Muoio B, Iacovitti CM, Bosetti DG et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with advanced, recurrent or progressive meningioma: an updated systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2025; 17(12): 2039. doi: 10.3390/cancers17122039.



Obr. 3. Peroperační foto. Obrázek meningeomu F vpravo před plánovanou resekcí, mikroskop Zeiss Kinevo 900.



Obr. 4. Histologie. Struktury meningoteliálního meningeomu, WHO G1, rostoucího v podobě proplétajících se fasciкул meningoteliálních buněk. Nádorové elementy s oválnými jádry, bez signifikantních cytonukleárních atypií či zachycené mitotické aktivity. V rámci neoplazie nezachycena nekrotizace ani invaze do mozkové tkáně. Původní zvětšení 200x, hematoxylin-eozin.

Jmenují se Tomáš

I'M CD

**IDIOPATHIC
MULTICETRIC**

**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.¹

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



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). Snížení 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.

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

Významné životné jubileum doc. MUDr. Juraja Kaušitza, CSc. – 80 rokov

Na jar tohto roku sa významného životného jubilea, 80 rokov, dožil doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., významná osobnosť slovenskej onkológie a nukleárnej medicíny.

Juraj Kaušitz sa narodil 19. apríla 1946 v Bratislave. Po maturite na Strednej všeobecno-vzdelávacej škole v Senci bol v roku 1963 prijatý na LF UK v Bratislave. Štúdium všeobecného lekárstva ukončil v roku 1969. Svoju profesionálnu dráhu začínal ako asistent na Katedre fyziky a nukleárnej medicíny LF UK v Bratislave. Neskôr sa zamerával viac na nukleárnu medicínu, v roku 1973 nastúpil na Subkatedru nukleárnej medicíny ILF (dnes SZU), spočiatku ako asistent, neskôr aj ako jej prednosta, pričom medzitým sa subkatedra transformovala na Katedru nukleárnej medicíny SZU. Po získaní špecializácie z internej medicíny (v roku 1974) a nadstavbovej špecializácie z nukleárnej medicíny (v roku 1978) obhájil Juraj Kaušitz v roku 1981 kandidátsku dizertačnú prácu (CSc.) na Fakulte všeobecného lekárstva UK v Prahe. V roku 1990 sa stal docentom nukleárnej medicíny na JLF UK v Martine.

Doménou klinickej praxe doc. Kaušitza bola spočiatku problematika liečby karcinómu štítnej žľazy rádiojódom. Avšak jeho hlavným medicínskym zameraním sa stalo vyšetřovanie nádorových markerov rádioimunoanalýzou, ktorú v roku 1973 ako prvý na Slovensku zaviedol do klinickej praxe. Doc. Kaušitz založil oddelenie imunodiagnostiky, z ktorého sa postupne stalo najväčšie pracovisko svojho druhu na Slovensku a v súčasnosti je to akreditované laboratórium európskeho formátu.

V roku 1994 sa stal doc. Kaušitz riaditeľom Nemocnice sv. Alžbety, ktorá sa v roku 1996 pretransformovala na Onkologický ústav sv. Alžbety. Stal sa tak zakladateľom, doterajším riaditeľom a spolukonateľom tohto dnes moderného špecializovaného neštátneho zdravot-



nického zariadenia, ktoré už 30 rokov slúži pacientom s rôznymi onkologickými ochoreniami z celého Slovenska.

Doc. Kaušitz sa v rámci svojej kariéry intenzívne venoval aj pedagogickej a vedecko-výskumnej činnosti, prednášal na LF UK v Bratislave aj na SZU a to najmä problematiku nádorových markerov. Vychoval viacerých doktorandov, bol riešiteľom výskumných úloh a vedeckých projektov. Významná je jeho publikačná činnosť ocenená okrem iného aj Kostlivého cenou Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) v roku 1991, Jesseniovou cenou SLS (2021), viacerými cenami za najlepšiu publikáciu odborných spoloč-

ností SLS i Prémiami Literárneho fondu. Bol zostavovateľom a spoluzostavovateľom významných vedeckých monografií s onkologickou problematikou, napr. Onkológia (2003), Nádorové markery (2014), Všeobecná onkológia (2017), Špeciálna onkológia (2020) a Onkomarkery (2026).

Doc. Kaušitz je aj dlhoročným členom, resp. v súčasnosti čestným členom redakčnej rady časopisu Klinická onkológia.

V rokoch 2006–2015 pôsobil doc. Kaušitz vo funkcii predsedu pracovnej skupiny Kategorizačnej komisie pre lieky Ministerstva zdravotníctva Slovenskej

republiky (MZ SR) pre antineoplastiká a imunomodulátory, vo funkcii podpredsedu Komisie pre zoznam zdravotných výkonov MZ SR pôsobí doteraz.

Dlhé roky bol členom Vedeckej rady UK, Vedeckej rady LF UK a Vedeckej rady SZU v Bratislave. Bol aj členom (podpredsedom) výboru Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS (1999–2006) a členom výboru tejto odbornej spoločnosti SLS (2010–2014) a do roku 2007 aj výboru Slovenskej spoločnosti nukleárnej medicíny a radiačnej hygieny SLS.

V roku 2006 mu dekan LF UK udelil striebornú medailu LF UK v Bratislave a v roku 2019 pamätnú medailu k 100. výročiu založenia LF UK.

Za zásluhy o rozvoj medicíny, najmä onkológie mu SLS na návrh Slovenskej onkologickej spoločnosti udelila postupne bronzovú medailu (1996), striebornú medailu (2001) a zlatú medailu SLS (2006) a Medailu založenia Spoločnosti lekársko-slovenskej (2021).

Prezídium SLS udelilo doc. Kaušitzovi k súčasnému životnému jubileu ďakovný list ako prejav vďaky za dlhoročné členstvo v SLS a jej organizačných zložkách, šírenie jej dobrého mena doma a v zahraničí. Ako ocenenie výsledkov jeho práce a jej významného prínosu pre rozvoj medicíny a medicínskeho vzdelávania na Slovensku mu Prezídium SLS udelilo aj Čestnú plaketu SLS (pôvodne Čestná plaketa T. R. Niederlanda)

a dekan LF UK mu udelil Zlatú medailu LF UK v Bratislave.

Výbor Slovenskej onkologickej spoločnosti mu udelil čestné členstvo tejto organizačnej zložky SLS.

Vážený pán docent, milý Juraj, pri príležitosti Tvojho významného životného jubilea Ti v mene všetkých spolupracovníkov z Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave, ale aj celej obce slovenských onkológov prajem veľa zdravia, pracovného elánu, ale aj radosti a spokojnosti v osobnom živote v kruhu rodiny.

Ad multos annos.

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

ZENTIVA

**TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY**

Určeno pro odbornou veřejnost
Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10,
Česká republika, www.zentiva.cz
ID 860922/06/2026

Nový cíl: Claudin 18.2

Nová terapie: VYLOY™

VYLOY™
zolbetuximab

Claudin 18.2

Prediktivní biomarker u adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce¹

- **38 % pacientů**
s pokročilým* adenokarcinomem G/GEJ je claudin 18.2 – pozitivní a mohou být kandidáty pro léčbu LP VYLOY v kombinaci s chemoterapií^{2,3,†}
- **VYLOY™ je první monoklonální protilátka** indikovaná v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby dospělých pacientů s HER2- lokálně pokročilým nebo metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce, jejichž nádor je claudin 18.2 pozitivní^{2-4†}



**Nově hrazeno
od 1. 3. 2026!**



Přejete si získat víc informací?

Navštivte náš Astellas Pro či se obraťte na našeho firemního zástupce

Indikace: Přípravek VYLOY™, je v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny indikován v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-negativním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ), jejichž nádor je claudin 18.2 (CLDN18.2) pozitivní.⁴

CLDN 18.2: Claudin-18 isoform 2; **G/GEJ:** žaludek/gastroezofageální junkce; **HER2:** lidský receptor 2 pro epidermální růstový faktor; **IHC:** imunohistochemie.

* lokálně pokročilý a neoperabilní.

† pozitivita ≥ 75 % nádorových buněk se středně silnou nebo silnou membranózní pozitivitou barvení na CLDN18.

Reference: **1.** Shitara K, et al. Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2024; 27(5):1058-1068. **2.** Shah MA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023;29(8):2133-2141. **3.** Shitara K, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10389):1655-1668. **4.** VYLOY™ Souhrn informací o přípravku,

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod Nežádoucí účinky.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU VYLOY. Vyloy 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok; Vyloy 300 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Složení: Jedna injekční lahvička prášku pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 100 mg nebo 300 mg zolbetuximabu. **Indikace:** Přípravek Vyloy je v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny indikován v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-negativním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageálního jukce (GEJ), jejichž nádor je claudin 18.2 (CLDN18.2) pozitivní. **Dávkování a způsob podání:** Výběr pacienta: Způsobili pacienti mají mít pozitivní stav nádoru CLDN18.2, definovaný jako > 75 % nádorových buněk se střední až silnou imunohistochemickou pozitivitou membránového CLDN18, hodnocení pomocí IVD CE, pokud není k dispozici IVD s označením CE, má být použit alternativní validovaný test. **Před podáním:** Před každou infuzí zolbetuximabu mají být pacienti premedikováni kombinací antiemetik dle závažnosti příznaků (např. blokátory receptoru NK-1 a blokátory receptoru 5-HT3 či jinými indikovanými léčivými přípravky). **Doporučená dávka:** Doporučená počáteční a udržovací dávka zolbetuximabu má být vypočítána na základě plochy povrchu těla (BSA), jak je uvedeno v tabulce. Délka cyklu léčby zolbetuximabem je stanovena na základě použité základní chemoterapie.

Jednorázová nasycovací dávka	Udržovací dávky	Délka léčby
1. cyklus, 1. den ^a , 800 mg/m ² intravenózně	Začíná 3 týdny po jednorázové nasycovací dávce, 600 mg/m ² intravenózně každé 3 týdny nebo začíná 2 týdny po jednorázové nasycovací dávce, 400 mg/m ² intravenózně každé 2 týdny	Do progresse onemocnění nebo nepříjatelé toxicity.
Podávejte zolbetuximab v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 5.1).	Podávejte zolbetuximab v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny (viz bod 5.1).	

Modifikace dávků: Není doporučeno snižovat dávku zolbetuximabu. Nežádoucí účinky zolbetuximabu se řeší snížením rychlosti infuze, přerušením a/nebo ukončením léčby. **Zvláštní populace: Starší pacienti:** Údaje u pacientů starších 75 let, kteří byli léčeni zolbetuximabem, jsou omezené. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl > 15 až < 30 ml/min) nebylo stanoveno žádné doporučení ohledně dávků. **Porucha funkce jater:** U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno žádné doporučení ohledně dávků. **Pediatrická populace:** Použití zolbetuximabu není relevantní. **Způsob podání:** Doporučená dávka přípravku se podává intravenózně infuzí po dobu nejméně 2 hodin. Léčivý přípravek nesmí být podán jako intravenózní push nebo bolusová injekce. Pokud je ve stejný den podáván zolbetuximab a chemoterapie, musí být zolbetuximab podán jako první. Aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, doporučuje se začít každou infuzi nižší rychlostí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenány název podaného přípravku a číslo šarže. **Hypersenzitivní reakce:** Hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktické reakce a přecitlivělosti na lék, se vyskytly u pacientů léčených v klinických studiích zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny. Během infuze zolbetuximabu a po jejím skončení (minimálně 2 hodiny nebo déle, je-li to klinicky indikováno) je třeba monitorovat, zda se u pacientů nevykysknou hypersenzitivní reakce se známkami svědčícími pro anafylaxi (kopřivka, opakovaný kašel, sipání a svěření hrdla/změna hlasu). V případě hypersenzitivních reakcí postupujte podle doporučených modifikací dávek. **Reakce související s infuzí:** V klinických studiích se zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny se vyskytly reakce související s infuzí (infusion-related reaction, IRR). Je třeba monitorovat, zda se u pacientů nevykysknou známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí, včetně nauzey, zvracení, bolesti břicha, hypersekrece slin, pyrexie, hrudního diskomfortu, zimnice, bolesti zad, kašle a hypertenze. Tyto známky a příznaky obvykle odezní po přerušení infuze. V případě reakcí souvisejících s infuzí postupujte podle doporučených modifikací dávek. **Nauzea a zvracení:** Byly nejčastěji pozorované gastrointestinální nežádoucí účinky v klinických studiích se zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny. Před každou infuzí zolbetuximabu je k prevenci nauzey a zvracení doporučeno premedikace kombinací antiemetik. Pacienti je třeba během infuze a po jejím skončení monitorovat a v případě těchto příznaků léčit standardním způsobem dle jejich klinického stavu, včetně podání antiemetik nebo náhrady tekutin. V případě nauzey nebo zvracení postupujte podle doporučených modifikací dávek. **Opatření před zahájením léčby zolbetuximabem:** Před léčbou zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny mají předepisující lékaři posoudit u každého pacienta riziko gastrointestinální toxicity. Je důležité proaktivně léčit nauzeu a zvracení, aby se snížilo potenciální riziko nižší expozice zolbetuximabu a/nebo chemoterapii. Před každou infuzí zolbetuximabu je k prevenci nauzey a zvracení doporučeno premedikace kombinací antiemetik. Během infuze je důležité pečlivě monitorovat pacienty a řešit gastrointestinální toxicitu přerušením infuze a/nebo snížením rychlosti infuze, aby se minimalizovalo riziko těžkých nežádoucích účinků nebo předčasného ukončení léčby. Během infuze a po ní musí být pacienti sledováni a dodržovány postupy podle standardní péče, včetně podání antiemetik nebo náhrady tekutin, je-li to klinicky indikováno. **Pacienti vyloučení z klinických studií:** Byli vyloučeni pacienti, kteří měli úplnou nebo částečnou poruchu evakuace žaludku, pozitivní test na infekci virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo známou aktivní infekci hepatitidou B nebo C, významnou kardiovaskulární chorobu (např. kongestivní srdeční selhání třídy III nebo IV dle klasifikace New York Heart Association, významnou komorovou arytmií v anamnéze, QTc interval > 450 ms u mužů a > 470 ms u žen) nebo metastázy do centrálního nervového systému v anamnéze. **Informace o pomocných látkách:** Léčivý přípravek obsahuje 1,05 mg resp. 3,15 mg polysorbátu 80 u jedné 100 mg resp. 300 mg injekční lahvičky. Polysorbáty mohou způsobovat alergické reakce.

Léčivý přípravek neobsahuje sodík, ale k naředění zolbetuximabu před podáním se používá roztok chloridu sodného pro infuze o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), což je třeba zohlednit v kontextu denního příjmu sodíku pacientem. **Významné interakce:** Se zolbetuximabem nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Vzhledem k tomu, že zolbetuximab je z oběhu odstraňován katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání zolbetuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Zolbetuximab má být podáván těhotným ženám pouze tehdy, převáží-li jeho přínos možná rizika. Kojení se během léčby zolbetuximabem nedoporučuje, protože je známo, že protilátky mohou být vylučovány do lidského mateřského mléka, a protože hrozí závažné nežádoucí účinky u kojeneho dítěte. **Nežádoucí účinky:** Souhrn bezpečnostního profilu: Nejčastější nežádoucí účinky zolbetuximabu byly nauzea (77,2 %), zvracení (66,9 %), snížená chuť k jídlu (42 %), neutropenie (30,7 %), snížený počet neutrofilů (28,4 %), pokles tělesné hmotnosti (21,9 %), pyrexie (17,4 %), hypoalbuminémie (17,1 %), periferní edém (13,9 %), hypertenze (9 %), dyspepsie (7,8 %), zimnice (5,2 %), hypersekrece slin (3,8 %), reakce související s infuzí (3,2 %) a přecitlivělost na lék (1,6 %). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 45 % pacientů léčených zolbetuximabem. Nejčastější závažné nežádoucí účinky byly zvracení (6,8 %), nauzea (4,9 %) a snížená chuť k jídlu (1,9 %). U 20 % pacientů byla léčba zolbetuximabem z důvodu nežádoucích účinků trvale ukončena. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k trvalému ukončení léčby byly zvracení (3,8 %) a nauzea (3,3 %). Nežádoucí účinky vyžadující přerušování léčby zolbetuximabem se vyskytly u 60,9 % pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušování léčby byly zvracení (26,6 %), nauzea (25,5 %), neutropenie (9,8 %), snížený počet neutrofilů (5,9 %), hypertenze (3,2 %), zimnice (2,2 %), reakce související s infuzí (1,6 %), snížená chuť k jídlu (1,6 %) a dyspepsie (1,1 %). **Tabulkový přehled nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle MedDRA tříd orgánových systémů a kategorie frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté (> 1/10)*; časté (> 1/100 až < 1/10)**; méně časté (> 1/1 000 až < 1/100)**; vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000)***; velmi vzácné (< 1/10 000)****; není známo (z dostupných údajů nelze určit). **Poruchy krve a lymfatického systému** – Neutropenie*, Snížený počet neutrofilů*, **Poruchy imunitního systému** – Přecitlivělost na lék**, Anafylaktická reakce***, **Poruchy metabolismu a výživy** – Hypoalbuminémie*, Snížená chuť k jídlu*, **Cévní poruchy** – Hypertenze**, **Gastrointestinální poruchy** – Zvracení*, Nauzea*, Dyspepsie**, Hypersekrece slin**, **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** – Pyrexie*, Periferní edém*, Zimnice**, **Vyšetření** – Snížení tělesné hmotnosti**, **Poranění, otravy a procedurální komplikace** – Reakce související s infuzí** **Popis vybraných nežádoucích účinků:** **Reakce přecitlivělosti:** V integrované analýze bezpečnosti se všechny stupně anafylaktické reakce a přecitlivělosti na lék vyskytovaly u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny s frekvencí 0,5 % (v případě anafylaktické reakce) a 1,6 % (v případě přecitlivělosti na lék). Těžká (stupeň 3) anafylaktická reakce a přecitlivělost na lék se vyskytla s frekvencí 0,5 % (v případě anafylaktické reakce) a 0,2 % (v případě přecitlivělosti na lék). Anafylaktická reakce vedla k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 0,3 % pacientů. K přerušování léčby zolbetuximabem z důvodu přecitlivělosti na lék došlo u 0,3 % pacientů. Rychlost infuze zolbetuximabu nebo chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny byla snižována z důvodu přecitlivělosti na lék u 0,2 % pacientů. **Reakce související s infuzí:** V integrované analýze bezpečnosti se reakce související s infuzí (IRR) všech stupňů závažnosti vyskytovaly s frekvencí 3,2 %. Těžké (stupeň 3) IRR se vyskytly u 0,5 % pacientů. IRR vedla k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 0,5 % pacientů a k přerušování léčby u 1,6 % pacientů. Rychlost infuze zolbetuximabu nebo chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny byla z důvodu IRR snížena u 0,3 % pacientů. **Nauzea a zvracení:** V integrované analýze bezpečnosti se nauzea a zvracení všech stupňů závažnosti vyskytovaly u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny s frekvencí 77,2 % (v případě nauzey) a 66,9 % (v případě zvracení). Nauzea a zvracení se vyskytovaly častěji během prvního cyklu léčby, ale během následujících cyklů se jejich incidence snižovala. Medián doby do výskytu nauzey a zvracení byl u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny shodně 1 den. Medián doby trvání nauzey byl 3 dny a zvracení 1 den při léčbě zolbetuximabem v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny. Těžké (stupeň 3) případy nauzey a zvracení se u zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií s obsahem fluorpyrimidinu a platiny vyskytly s frekvencí 11,6 % (v případě nauzey) a 13,6 % (v případě zvracení). Nauzea vedla k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 3,3 % pacientů a k přerušování léčby u 25,5 % pacientů. Zvracení vedlo k trvalému ukončení léčby zolbetuximabem u 3,8 % pacientů a k přerušování léčby u 26,6 % pacientů. Rychlost infuze zolbetuximabu nebo chemoterapie s obsahem fluorpyrimidinu a platiny byla snížena z důvodu nauzey u 9,7 % pacientů a z důvodu zvracení u 7,8 % pacientů. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Doba použitelnosti:** Neotevřená injekční lahvička: 4 roky. **Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce:** Při pokojové teplotě (< 25 °C) po dobu až 6 hodin. **Chraňte před mrazem nebo přímým slunečním světlem.** Po uplynutí doporučené doby uchování nepoužité injekční lahvičky s rekonstituovaným roztokem zlikvidujte. **Nareďený roztok v infuzním vaku:** Z mikrobiologického hlediska má být nareďený roztok ve vaku podán okamžitě. Pokud není podán okamžitě, připravte infuzní vak je třeba uchovávat v následujících podmínkách: V chladničce (2 °C až 8 °C) po dobu maximálně 24 hodin od ukončení přípravy infuzního vaku, včetně doby podávání infuze. **Chraňte před mrazem.** Při pokojové teplotě (< 25 °C) po dobu maximálně 8 hodin od vyjmutí připraveného infuzního vaku z chladničky, včetně doby podávání infuze. **Nevystavujte přímému slunečnímu světlu.** **Připravené infuzní vaky nepoužíte během doporučené doby uchování zlikvidujte. Zvláštní opatření pro uchování:** V chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/24/1856/001. EU/1/24/1856/002. EU/1/24/1856/003. **Datum poslední revize textu:** 25.2.2026. **Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku.**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady naleznete na www.sukl.gov.cz

Astellas Pharma s.r.o., Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8, www.astellas.com/cz.

Léčba 1. linie metastatického karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce podle prediktivních markerů – zolbetuximab u CLDN18.2 pozitivních nádorů

Lordick Obermannová R.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

doi: 10.48095/ccko2026221

Úvod

Prediktivní biomarkery se stávají klíčovým nástrojem personalizace léčby metastatického karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce (GEJ). Vedle HER2 exprese, MSI-H/dMMR statusu či PD-L1 skóre je významným biomarkerem také exprese claudinu 18.2 (CLDN18.2). Přibližně 30 % pacientů s adenokarcinomem žaludku a GEJ vykazuje pozitivitu CLDN18.2, a představuje tak potenciální kandidáty cílené léčby zolbetuximabem.

Zolbetuximab je chimérická monoklonální protilátka IgG1 cílená proti CLDN18.2. Indikací k léčbě je pokročilý nebo metastatický HER2-negativní adenokarcinom žaludku/GEJ s expresí CLDN18.2 definovanou jako IHC 2+ nebo 3+ alespoň u 75 % nádorových buněk.

Účinnost zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií byla prokázána ve studiích fáze III SPOTLIGHT a GLOW.

Studie SPOTLIGHT hodnotící kombinaci zolbetuximabu s režimem FOLFOX prokázala významné prodloužení přežití bez progresu (progression free survival – PFS; hazard ratio – HR 0,75) i celkového přežití (overall survival – OS; HR 0,75) oproti samotné chemoterapii. Obdobně studie GLOW s kombinací zolbetuximabu a CAPOX potvrdila benefit léčby jak v PFS (HR 0,69), tak v OS (HR 0,77). Souhrnná analýza obou studií dále podpořila konzistentní benefit léčby zolbetuximabem z hlediska PFS i OS napříč podskupinami pacientů (tab. 1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou nauzea a zvracení, typicky během prvních cyklů léčby a zejména při prvních infuzích. Z tohoto důvodu je doporučena důsledná antiemetická profylaxe obdobná režimům používaným u vysoce emetogenní chemoterapie. Doporučuje se kombinace antagonisty 5-HT₃ receptorů (ondansetron),

palonosetron), dexametazonu a antagonisty NK1 receptorů (aprepitant, fosaprepitant), případně doplnění olanzapinu u rizikových pacientů nebo při nedostatečné kontrole symptomů. Důležité je rovněž zpomalení rychlosti infuze zolbetuximabu při výskytu gastrointestinální toxicity.

Testování CLDN18.2 by proto mělo být součástí vstupního molekulárně-patologického vyšetření pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a GEJ, obdobně jako HER2 a PD-L1, aby bylo možné identifikovat pacienty profitující z cílené léčby již v 1. linii.

Hlavní nežádoucí účinky (sdružená data SPOTLIGHT + GLOW)

Přidání zolbetuximabu k chemoterapii nemění zásadně hematologickou toxicitu, ale výrazně zvyšuje incidenci gastrointestinálních potíží na začátku léčby (tab. 2).

Tab. 1. Souhrnná analýza studií GLOW a SPOTLIGHT.

	Parametr	Zolbetuximab rameno (měsíce)	Placebo rameno (měsíce)	HR a statistická významnost
GLOW	PFS	8,21	6,80	HR = 0,687; p = 0,0007
(+ CAPOX)	OS	14,39	12,16	HR = 0,771; p = 0,0018
SPOTLIGHT	PFS	10,61	8,67	HR = 0,751; p = 0,0066
(+ mFOLFOX6)	OS	18,23	15,54	HR = 0,750; p = 0,0053

HR – poměr rizik, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu

Tab. 2. Souhrn nežádoucích účinků léčby.

Nežádoucí účinek (všechny stupně)	Zolbetuximab rameno	Placebo rameno	Specifika a časový průběh
nauzea (nevolnost)	69–82 %	50–61 %	nejhorší během 1. infuze (den 1), pak strmě klesá
vomitus (zvracení)	66–67 %	31–36 %	medián nástupu je 50 min od zahájení 1. infuze
hypoalbuminemie	zvýšená incidence	běžná u chemoterapie	souvisí s mechanismem účinku na těsná spojení buněk
reakce spojená s infuzí	do 10 %	minimální	projevuje se zimnicí, pyrexíí či hypersenzitivitou

Seznam zkratk

CAPOX – capecitabin + oxaliplatin
 CLDN18.2 – claudin 18.2
 dMMR – deficient mismatch repair (defektní systém opravy chybného párování DNA)
 FOLFOX – leukovorin (kyselina folinová), fluorouracil a oxaliplatin
 GEJ – gastroezofageální junkce
 HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor)
 HR – hazard ratio (poměr rizik)
 IHC – imunohistochemie (imunohistochemie)
 IgG1 – imunoglobulin G1
 MSI-H – microsatellite instability-high (vysoká mikrosatelitová nestabilita)
 NK1 – neurokininový receptor 1

OS – overall survival (celkové přežití)
 PD-L1 – programmed death-ligand 1
 PFS – progression-free survival (přežití bez progresse)
 5-HT3 – serotoninový receptor typu 3

Literatura

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha České onkologické společnosti. Doporučené diagnostické a léčebné postupy v onkologii. Brno: Masarykův onkologický ústav. 32. vyd.
2. Shitara K, Lordick F, Bang YJ et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, ran-

domised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2023; 401(10389): 1655–1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7.

3. Shah MA, Shitara K, Ajani JA et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive, HER2-negative, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GLOW): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Nat Med 2023; 29: 2133–2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.

4. Kang YK, Shah MA, Shitara K et al. 1438P First-line (1L) zolbetuximab + chemotherapy in patients (pts) with claudin 18.2 (CLDN18.2) +, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: a pooled final analysis of SPOTLIGHT + GLOW. Ann Oncol 2024; 35: S895. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.1504.

18. června 2026
hotel Clarion Olomouc

XXIV.
PANKREATOLOGICKÝ
DEN



ČESKÝ
PANKREATOLOGICKÝ
KLUB



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUČ

LEKÁŘSKÁ
FAKULTA
OLOMOUČ
Oblastní ústav lékařské
v Olomouci

International workshop

**XXI OLOMOUC LIVE
ENDOSCOPY 2026**

19. června 2026
hotel Clarion, Olomouc

ole.fnol.cz



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

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



Aktuality z národního ústavu pro výzkum rakoviny

Autophagy revealed as a targetable vulnerability in senescent cells by cell painting phenotypic profiling: a mechanistic study of MCOPPB and related compounds

Lacey M, Béresová L, Srovnalová A, ... Nencka R & Mistrík M.

GeroScience 2026. [In print]. doi: 10.1007/s11357-026-02258-z.



Buněčná senescence je trvalá forma zastavení buněčného cyklu vyvolaná různými stresovými faktory, zahrnující např. dysfunkci telomerních oblastí chromozomů, onkogenní signalizaci či zásadní poškození DNA. Ačkoliv zpočátku chrání organismus před tumorigenezí, je nezbytná během raného vývoje a hraje důležitou roli při hojení tkání, postupně dochází k chronické akumulaci senescentních buněk. Typicky u starších jedinců přispívají nahromaděné senescenční buňky k dysfunkci tkání, rozvoji zánětu a některých degenerativních nemocí, a obecně přispívají ke stárnutí organismu. Senescenční buňky jsou poměrně rezistentní vůči apoptóze a často vykazují prozánětlivý sekreční fenotyp (senescence-associated secretory phenotype – SASP), který pak parakrinním způsobem negativně ovlivňuje okolní tkáně i celý organismus.

Senolytika, tedy látky selektivně eliminující senescenční buňky, představují slibný terapeutický přístup pro eliminaci negativních vlivů akumulovaných senescenčních buněk. Dosud však bylo popsáno jen málo mechanisticky vymezených tříd senolytických látek.

Autoři v rámci specializovaného cytotoxického screeningu již dříve identifikovali některé nové látky se senolytickým účinkem, jako jsou např. MCOPPB (malá syntetická molekula, původně zkoumaná jako selektivní agonista nociceptinového receptoru), daurisolín a dauricin (dva příbuzné přírodní alkaloidy zkoumané jako potenciální protinádorová léčiva).

Pro zjištění senolytického mechanismu těchto látek využili autoři morfologického profilování buněk založeného na metodě Cell Painting, vyvinuté výzkumným Broad Institutem (společný projekt MIT (Massachusetts Institute of Technology) a Harvardské univerzity). Obrazová mikroskopická analýza morfologických změn v rámci metody Cell Painting zahrnuje stovky parametrů a umožňuje zařadit různé látky do multiparametricky definovaných klastrů. Všechny tři zkoumané látky vytvořily spolu s několika sloučeninami dobře vymezený klástr zahrnující známé inhibitory autofagie (bafilomycin A a chloroquin). V rámci klastru dále skórovaly látky AZ191 (inhibitor DYRK1B kinázy) a MS1108 – nově syntetizovaný derivát MCOPPB.

Zásadním zjištěním bylo, že všechny látky z tohoto klastru vykazují preferenční toxicitu k senescenčním buňkám a zároveň také všechny narušují autofagický tok v buňkách. Na základě těchto zjištění autoři odvozují, že senescenční buňky jsou na funkční autofagii preferenčně závislé a definovali látky cílící autofagii jako zcela novou třídu senolytik. Dále doložili prediktivní hodnotu metody Cell Painting pro zjišťování mechanismu účinku známých i experimentálně vyvíjených léčiv.

Translational control of AMPK activity in melanoma

Vadovičová N, Lešková A, Koždoňová K, ... Souček K & Uldrijan S.

Cell Commun Signal 2026. [In print]. doi: 10.1186/s12964-026-02901-4.



Translační iniciační komplex eIF4F reguluje signalizaci ERK/MAPK u maligních melanomů s mutacemi BRAF a NRAS. Současně se podílí na rozvoji rezistence vůči terapii zaměřené proti kinázám BRAF a MEK. Autoři studie nově prokázali zásadní úlohu eIF4F v regulaci hlavního buněčného senzoru energetického metabolismu, AMP-aktivované proteinkinázy (AMPK).

U melanomových buněk nesoucích nejčastější mutaci BRAF^{V600E} byla dosud aktivita drah ERK a AMPK považována za vzájemně se vylučující, protože signalizace ERK aktivovaná BRAF negativně ovlivňuje kanonickou aktivaci AMPK zprostředkovanou LKB1. Autoři však zjistili, že inhibice eIF4F může stimulovat aktivitu AMPK v melanomových buňkách *in vitro* i *in vivo*, a to navzdory současné hyperaktivaci ERK. Hladiny proteinů LKB1 a jeho kofaktoru MO25 byly přítomny na inhibici eIF4F citlivé, což naznačuje existenci nekanonického mechanismu aktivace AMPK nezávislého na LKB1.

Proteomická analýza zaměřená na funkci eIF4F ve fyziologii buněk melanomu nad rámec signální dráhy MAPK dále ukázala, že eIF4F je nezbytný pro udržení buněčných hladin klíčových regulátorů buněčného cyklu a metabolismu, vč. CDK1, CDK2, TYMS a UHRF1. Zároveň byla identifikována protein fosfatáza PP2A jako nový cíl signální dráhy regulované eIF4F. Následné analýzy prokázaly, že inhibice nebo snížení hladiny PP2A pomocí siRNA zvyšují aktivitu AMPK v melanomových buňkách nezávisle na LKB1. Výsledky tak ukazují, že PP2A hraje významnou roli v regulaci aktivity AMPK u melanomu. Inhibice eIF4F tedy nejen narušuje kanonické aktivátory AMPK, ale současně také snižuje expresi PP2A, která negativně reguluje dynamiku AMPK.

Autoři závěrem zdůrazňují, že eIF4F vykonává dvojí regulační funkci v řízení AMPK u melanomů s mutací BRAF. Na jedné straně udržuje kanonickou signální dráhu AMPK, na straně druhé však prostřednictvím osy eIF4F–PP2A–AMPK omezuje rozsah její aktivity. Farmakologická inhibice této osy může překonat negativní regulaci signalizace AMPK zprostředkovanou drahou ERK a představovat nový terapeutický přístup k potlačení růstu melanomu.

In silico screening, synthesis, and biological evaluation of pyrazolopyrimidine-derived mTOR inhibitors for anticancer and senomorphic effects

Rysanek D, Chrienova Z, Stary D, ... Hodny Z & Nepovimova E.

Cancer Cell Int 2026. [In print]. doi: 10.1186/s12935-026-04308-0.



Buněčná senescence je stav vyvolaný stresem, který se vyznačuje reverzibilní zástavou buněčného cyklu. Senescentní buňky se akumulují během stárnutí a přispívají k rozvoji nemocí souvisejících s věkem, vč. neurodegenerativních chorob, nádorových onemocnění a diabetu 2. typu. Signální dráha mTOR hraje zásadní roli v udržování a regulaci znaků spojených se senescencí.

Autoři využili virtuální vysokokapacitní screening a fragment-based design k identifikaci nových nízkomolekulárních kompetitivních inhibitorů kinázy mTOR s příznivými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Vybráno bylo šest kandidátních látek (1–6), přičemž torkinib (7) byl syntetizován a použit jako referenční látka.

Biochemické a buněčné testy ukázaly, že torkinib a sloučeniny 5 a 6 inhibovaly mTORC1-zprostředkovanou fosforylaci p70 S6K. Sloučenina 5 vykazovala cytostatické účinky jak u netransformovaných lidských buněk, tak u gliomových nádorových buněk, přičemž vyšší citlivost byla pozorována u gliomových buněk. Na rozdíl od rapalogu temsirolimu potlačovaly torkinib i sloučenina 5 migraci v několika buněčných liniích glioblastomu. Sloučenina 5 navíc indukovala přechodný autofagický tok odlišný od účinku ostatních testovaných inhibitorů mTOR.

Sloučenina 5 dále snižovala radiací indukovanou expresi markerů sekrečního fenotypu asociovaného se senescencí (senescence-associated secretory phenotype – SASP), vč. IL-1 α , IL-6 a IL-8. Mezi další senomorfny účinky patřilo zmenšení velikosti buněk a snížení aktivity β -galaktosidázy asociované se senescencí. *In vivo* vykazovala sloučenina 5 mírně vyšší toxicitu než torkinib, pravděpodobně v důsledku lepší rozpustnosti.

Autoři shrnují, že sloučenina 5 vykazuje odlišné biologické účinky ve srovnání s torkinibem a představuje perspektivního kandidáta pro další vývoj inhibitorů mTOR zaměřených jak proti nádorovým, tak proti senescentním buňkám.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 20. 4. při Fóru onkologů MOÚ a 19. 5. 2026 ve FN Motol a Homolka naleznete na www.linkos.cz.

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 Štokr, 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
prof. 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
doc. MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Michal Chovanec, Ph.D., Bratislava

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

Assoc. Prof. Igor Puzanov, MD, Nashville
doc. MUDr. Katarína Rejleková, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Bratislava
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 Španík, CSc., Bratislava

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2026

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Adéla Holčáková, e-mail: adela.holcakova@carecomm.cz

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

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

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

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

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

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2026

Kurativní léčba resektabilního GC/GEJC OBJEVTE NOVÝ STANDARD v PŘEŽITÍ PACIENTŮ¹⁻³

REŽIM MATTERHORN*

(Perioperační kombinace IMFINZI + FLOT následovaná adjuvantní léčbou IMFINZI)

Neoadjuvance
 IMFINZI® + FLOT

Operace

Adjuvance
 IMFINZI® + FLOT

Monoterapie IMFINZI®

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

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jeden ml koncentráta pro infuzní roztok obsahuje durvalumabum 50 mg. Jedna injekční lahvička s 2,4 ml koncentráta obsahuje durvalumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentráta obsahuje durvalumabum 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 juncture. **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 nepřijatelné toxicity nebo maximálně 12 měsíců • v monoterapii (HCC, LS-SCLC) 1500 mg každé 4 týdny až do progresce nebo nepřijatelné 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 nepřijatelné toxicity a udržovací léčba metemtxedem 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 nepřijatelné 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 nepřijatelné toxicity), následně 1500 mg v monoterapii každé 4 týdny po dobu až 12 cyklů po operaci (nebo do recidivy či nepřijatelné 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 nepřijatelné 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 nepřijatelné 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 buďto v monoterapii (dMMR pacienty) nebo v kombinaci s olaparibem 300 mg dvakrát denně (pMMR pacienty), oboje do progresce onemocnění nebo nepřijatelné 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 nebo radioací • **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 / průjmů 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 (≥ 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 anémie (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 (≤ 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. **Tehotenská a kojenecká:** 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, odezlna 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 koncentráta 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 informace prosím zkontrolujte u 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 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 juncture; HR, poměr rizik; IQ, imunoterapie; IQR, mezikvartilový rozsah; NE, nedosaženo.

Reference: 1. IMFINZI, Souhm údajů o přípravku, 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.



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

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 600 mg injekční roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumab 120 mg v 1 ml injekčního roztoku. **Indikace:** Melanom: v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících od 12 let s melanomem stadia IIB nebo IIC nebo s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci; v monoterapii i kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k neoadjuvantní léčbě dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy, jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$; v monoterapii lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem; v kombinaci s kabozantinibem k léčbě pokročilého RCC v první linii u dospělých; v monoterapii pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): v monoterapii rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s MIUC s expresí PD-L1 $\geq 1\%$; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC; v monoterapii lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC): v kombinaci s ipilimumabem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím CRC; v kombinaci s ipilimumabem u dospělých s metastazujícím CRC po kombinované chemoterapii na bázi 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 a platiny. Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageální jímky (EC nebo GEJ): v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. Adenokarcinom žaludku, gastroezofageální jímky (GE) nebo jícnu: v kombinaci s chemoterapií na bázi 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) ≥ 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. **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, nepříjatelné 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 ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. Další zvláštní upozornění viz SmPC. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a 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.

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