

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

S IgG4 asociované onemocnění – léčba protilátkami anti-CD20, anti-CD19 a dalšími novými léky

Strategie využití Ki67 a multigenových testů jako okna příležitosti v léčbě časného HR+/HER2– karcinomu prsu v klinické praxi

FGFR2 fúze jako klíč k cílené terapii – kazuistika s diagnostickým obratem





Dlouhá cesta k RAS(on) inhibitoru

Teprve před nedávnem skončila největší světová onkologická konference, kongres ASCO v Chicagu. A je již zcela jasné, že minulý rok přinesl velmi pozoruhodné výsledky. Mezi velmi očekávané prezentace patřily výsledky klinické studie fáze III s RAS(on) inhibitorem daraxonrasibem.

Geny *KRAS* a *HRAS* byly objeveny v roce 1982, přičemž *KRAS* byl identifikován jako jeden z nejčastěji mutovaných onkogenů. Alterace v genech *KRAS*, *NRAS* a *HRAS* se vyskytují přibližně u 20 % pacientů s nádory. RAS protein se skládá ze 189 nebo 188 aminokyselin a patří do rodiny GTPase, kdy se přepíná mezi inaktivním GDP vázaným stavem (off) a aktivním GTP vázaným stavem (on). RAS aktivace je spouštěna vazbou růstových faktorů na receptor tyrozinkinázy [1]. Jakmile je aktivován, RAS protein podstoupí konformační změnu, která mu umožní interagovat s downstream efekty. Zejména jde o aktivaci kanonické MAP kinázové dráhy RAF / MEK / ERK. Rovněž tak dochází k aktivaci dráhy PI3K / AKT / mTOR. Tyto signální dráhy zprostředkovávají životně důležité buněčné funkce proliferace, migrace, metabolismu a diferenciace. V případě přítomnosti onkogenní RAS mutace je přísně regulovaný cyklus narušen, což vede k nekontrolované signální aktivaci a buněčnému růstu.

Po několik desetiletí se ukazovalo cílení na *KRAS* mutace buďto neúčinné, nebo příliš toxické, což vedlo k přesvědčení, že *KRAS* je *undruggable*. Až v roce 2013 došlo k objevu kapsy na povrchu RAS proteinu, což umožnilo vyvinout první účinné inhibitory pro mutaci *KRAS* G12C, dnes používané léky sotorasib a adagrasib. Tyto léky jsou indikovány u nemalobuněčného karcinomu plic, kde je mutace G12C nejčastější,

ale mohou být použity rovněž u dalších diagnóz, např. adagrasib u kolorektálního karcinomu spolu s anti-EGFR protilátkou. Objev G12C inhibitorů potvrdil *proof of concept* možnosti terapie zamířené na RAS protein. Velkým problémem *KRAS*^{G12C} inhibitorů je vznik rezistence, která se může objevit již během několika měsíců. Primární rezistence se objevuje u 10–30 % případů. Může za to vznik sekundárních mutací, ale rovněž simultánní mutace v dalších tumor supresorových genech. To vedlo k vývoji nových RAS inhibitorů. Mezi nimi lze jmenovat selektivní inhibitor mutace G12D zoltonrasib (zatím máme výsledky klinické studie fáze I/II) a inhibitor druhé generace G12C divarasib (již máme výsledky klinické studie fáze III).

Zcela novým počinem jsou pak RAS(on) inhibitory, které blokují protein RAS bez ohledu na typ mutace. Na rozdíl od předchozích RAS(off) inhibitorů jsou vázány na aktivovaný stav RAS(on) vázající GTP. Představitelem těchto inhibitorů je právě daraxonrasib. Daraxonrasib formuje intracelulární trikomplex s cyklofilinem A a aktivním RAS proteinem vázajícím GTP. Jakmile je trikomplex zformován, zabráni vazbě RAS na downstream efekty, primárně v RAF / MEK / ERK a AKT signální dráze.

Karcinom pankreatu je znám svou velmi vysokou letalitou mezi všemi typy nádorů. Poslední zásadní změnou v léčbě karcinomu pankreatu byl ASCO meeting v roce 2010, na němž byla prezentována data chemoterapie FOLFIRINOX. Od této změny tedy uplynulo již 16 let. Je pravdou, že i výsledky konvenční léčby se zlepšily, zejména optimalizací chemoterapie a radioterapie, které se dostaly do neoadjuvantní polohy. Pětileté přežití se zvýšilo ze 13 na téměř 28 % nemocných léčených v le-

tech 2016–2020, kteří mohli podstoupit operaci. Nicméně 10leté přežití bylo v celé kohortě 5,3 %, a nemocných, kteří mohou být operováni, je pouze zloemek [2]. Onkogen RAS je jedním z klíčových driverů nádorů pankreatu. Je mutován průměrně ve > 90 % případů. Není potřeba zdůrazňovat, jaký potenciál to představuje pro léčbu karcinomu pankreatu. Mutace genu *KRAS* jsou koncentrovány do tří míst – G12, G13 a Q61. Dosud targetovatelná mutace G12C je detekována pouze u 1–3 % nádorů [3]. Bylo tedy potřebné přijít s řešením, které by zahrnovalo všechny uvedené mutace.

Počátkem května 2026 byly publikovány výsledky klinické studie fáze I–II s daraxonrasibem. Mezi 168 pacienty s předlčeným karcinomem pankreatu mělo nežádoucí účinky stupně ≥ 3 celkem 30 % nemocných. Jednalo se zejména o vyrážku, průjem, nauzeu, stomatitidu, mukozitidu, zvracení a únavu. Doba do progresu (progression-free survival – PFS) byla 8,1 měsíce a celkové přežití (overall survival – OS) bylo 15,6 měsíce, což již byly impresivní výsledky [4]. Poslední květnový den pak byly na ASCO prezentovány výsledky klinické studie fáze III, které byly obraťem publikovány v New England Journal of Medicine. Celkem 500 pacientů s dříve léčeným karcinomem pankreatu bylo randomizováno do větve s daraxonrasibem nebo chemoterapií; 91,8 % z nich pak mělo mutaci RAS G12. Medián PFS v rameni s daraxonrasibem byl 7,2 měsíce, zatímco v rameni s chemoterapií pouze 3,6 měsíce. Medián OS v rameni s daraxonrasibem byl 13,2 měsíce, zatímco v rameni s chemoterapií pouze 6,7 měsíce. Přežití nemocných ve 2. linii léčby se tedy s daraxonrasibem zdvojnásobilo [5].

Lze očekávat, že schvalovací řízení Food and Drug Administration, která již léku udělila statut *compassionate use*, bude rychlé a taktéž rychlá bude reakce European Medicines Agency v Evropě. Trvalo to dlouho, ale konečně budeme mít efektivní nástroj k léčbě jednoho z nejzávažnějších nádorových onemocnění, který nám doposud tolik chyběl.

Literatura

1. Riedl JM, Matsubara H, McNeil R et al. Emerging landscape of KRAS inhibitors in cancer treatment. *Cancer Cell* 2026; 44(3): 471–497. doi: 10.1016/j.ccell.2026.01.001.
2. Verkolf EM, Dekker EN, van der Geest LG et al. 10-year survival after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with pathological re-examination of a nationwide cohort. *Eur J Cancer* 2025; 231: 116099. doi: 10.1016/j.ejca.2025.116099.
3. Stickler S, Rath B, Hamilton G. Targeting KRAS in pancreatic cancer. *Oncol Res* 2024; 32(5): 799–805. doi: 10.32604/or.2024.045356.

4. Wolpin BM, Wungki P, Garrido-Laguna I et al. *N Engl J Med* 2026; 394(18): 1790–1802. doi: 10.1056/NEJMoA2505783.

5. O'Reilly EM, Wainberg ZA, Hendifar AE et al. *N Engl J Med* 2026. Ahead of Print. doi: 10.1056/NEJMoA2605555.

*prof. MUDr. Martin Klabussay, Ph.D.
Interní hematologická
a onkologická klinika LF MU a FN Brno*



Brněnské onkologické dny
Konference pro nelékařské
zdravotnické pracovníky

www.onkologickedny.cz

50. Brněnské onkologické dny

40. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

Sekce IBOD se
zahraničními odborníky

ONKOkino
s komentovanými výkony
operatérů

Psychoonkologická
konference

9.—11. 9. 2026

Výstaviště Brno Pavilon E

Registrace



Program



Pořadatel

Masarykův onkologický ústav

LONSURF® + bevacizumab: standard 3. linie léčby mCRC¹

- ✦ **mOS 10,8 měsíce** s prokazatelným přínosem bez ohledu na charakteristiky pacienta²
- ✦ **Zachování dobrého výkonnostního stavu a kvality života²**
- ✦ **V reálné praxi potvrzovány výsledky studie SUNLIGHT²⁻⁷**

Reference: 1. Cremolini C. et al., Ann Oncol. 2026; ESMO CPG mCRC, doi:10.1016/j.jannonc.2026.03.005; 2. Prager GW et al. N Engl J Med 2023;388(18):1657-1667; 3. Martínez-Lago N et al. J Clin Oncol 2025;43(16_suppl):3578. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3578; 4. Trovato G et al. Abstract 93P. ESMO GI 2024. [https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0959-7534\(2024\)2900243-6](https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0959-7534(2024)2900243-6); 5. A. Seiber et al. ESMO 2024. 530P; 6. Voutsadakis IA. Curr Oncol 2023;30(6):5227-5239; 7. Kagawa Y et al. ESMO Open 2023;8(4):101614.

mCRC = metastatický kolorektální karcinom; mOS = medián celkového přežití.

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®

SLOŽENÍ: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE:** V kombinaci s bevacizumabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří podstoupili dva předchozí režimy protinádorové léčby zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a/nebo anti-EGFR látky. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látky a anti-EGFR látky. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku včetně adenokarcinomu gastroesofageální funkce, kteří byli dříve léčeni alespoň dvěma režimy systémové terapie pro pokročilé stadium onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování: opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávána jednou za 2 týdny. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nelysávanou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmům a další opatře-

ní mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearancem kreatininu [CrCl] < 15 ml/min nebo vyžadujících dialýzu). Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby přípravkem Lonsurf; pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin mají být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Pomocné látky:** laktosa. **INTERAKCE:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA:** Pacientům, kteří si přejí poít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgeuzie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatémie, hyponatremie, hypokalcémie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxicita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plícní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glossitida, onemocnění zubů, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárně-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné,

hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepřijemné pocity v končetinách, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšení INR, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Vzácné:** Infekční enteritida, tinea pedis, septický šok, granulocytopenie, dna, hypernatremie, pocit pálení, dysestezie, hyperstezie, hypostezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, bukní polyp, hemoragická enterokolitida, krvácení z dásní, ezofagitida, periodontální nemoc, proktalgie, refluxní gastritida, biliární dilatace, puchýř, erytém, hypersenzitivní reakce na světlo, olupování kůže, otok kloubů, neinfekční cystitida, leukocyturie, xeróza, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení QT intervalu na EKG, pokles celkové hladiny proteinů, hlášený případ intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ VLASTNOSTI:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracilhydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracilhydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci kolorektální karcinom v monoterapii, není hrazen v kombinaci s bevacizumabem a v indikaci karcinom žaludku, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pz-luhrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek k dispozici v lékárnách. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz.

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

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

Obsah | Contents

Dlouhá cesta k RAS(on) inhibitoru Klabussay M.	231
--	------------

PŘEHLEDY | REVIEWS

S IgG4 asociované onemocnění – léčba protilátkami anti-CD20, anti-CD19 a dalšími novými léky	238
---	------------

IgG4-related disease – treatment with anti-CD20, anti-CD19 antibodies, and other new drugs
Adam Z., Doubek M., Řehák Z., Zbořil V., Kubeš V., Borský M., Adamová Z., Čermák A., König J., Boichuk I., Štork M., Pour L.

Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby z pohledu roku 2026	255
--	------------

Treatment of Erdheim-Chester disease from the perspective in 2026
Adam Z., Štork M., Řehák Z., Boichuk I., Krejčí M., Pour L.

HPV infekcia a jej význam pri vzniku a prevencii karcinómu krčka maternice	262
---	------------

HPV infection and its significance in the development and prevention of cervical cancer
Mihal Juríková Z., Hernychová L.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Strategie využití Ki67 a multigenových testů jako okna příležitosti v léčbě časného HR+/HER2– karcinomu prsu v klinické praxi	266
--	------------

Strategies for utilizing Ki67 and multigene assays as a window of opportunity in the treatment of HR+/HER2– early breast cancer in clinical practice
Bielčíková Z., Zimovjanová M., Kindl J.

Evaluation of ice ball size as a function of freezing intensity through computed tomography scans during cryoablation procedures	276
---	------------

Hodnocení velikosti ledové koule v závislosti na intenzitě zmrazování pomocí výpočetní tomografie během kryoablačních zákroků
de Palma A., Cortese F., Di Giovanni G., Acquafredda F., Pisani A. R., Inchingolo R.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

FGFR2 fúze jako klíč k cílené terapii – kazuistika s diagnostickým obratem 287*FGFR2 fusion as the key to targeted therapy – a case report with a diagnostic turning point*

Pešek M., Drösslerová M., Vaněček T., Bocko J.

Přínos scintigrafie skeletu a PET/CT v diferenciální diagnostice postižení kostí u pacienta s fibrózní dysplazií a monoklonální gamapatií nejistého významu a léčba fibrózní dysplazie denosumabem 294*Contribution of bone scintigraphy and PET/CT in the differential diagnosis of bone involvement in a patient with fibrous dysplasia and monoclonal gammopathy of undetermined significance and fibrous dysplasia treatment with denosumab*

Řehák Z., Ptáčník V., Adam Z., Koukalová R., Straub J., Křiva T., Adamová Z., Křivanová A., Boichuk I., Pour L.

ONKOLOGIE V OBRAZECH | ONCOLOGY IN PICTURES

¹⁸F-FDG-PET/CT v diagnostice lymfadenopatií 302*¹⁸F-FDG-PET/CT in the diagnosis of lymphadenopathy*

Řehák Z., Adam Z., Horváth T., Vašina J., Koukalová R., Fabian P., Adam J.

AKTUALITY Z NÚVR | NICR REPORTS 306



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 300 mg injekční roztok, 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 nebo neoadjuvantní léčbě následované adjuvantní léčbou nivolumabem v monoterapii u dospělých s resekovatelným NSCLC s vysokým rizikem recidivy s expresí 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 progresujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteriální karcinom (UC):** v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s MIUC s expresí PD-L1 $\geq 1\%$; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím UC; v monoterapii lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Kolorektální karcinom s fenotypem dMMR/MSI-H (dMMR/MSI-H CRC):** v kombinaci s ipilimumabem v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím CRC; v kombinaci s ipilimumabem u dospělých s metastazujícím CRC po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo metastazujícím CRC u dospělých po předchozí kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu a platiny. **Adjuvantní léčba karcinomu jícnu nebo gastroezofageálního jícnu (EC nebo GEJ):** v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s EC nebo GEJ po předchozí neoadjuvantní chemoradioterapii. **Adenokarcinom žaludku, gastroezofageálního jícnu (GEJ) nebo jícnu:** v kombinaci s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny k léčbě v první linii u dospělých s HER2-negativním pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ nebo jícnu, jejichž nádory exprimují PD L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 5 . **Hepatocelulární karcinom (HCC):** v kombinaci s ipilimumabem k léčbě v první linii u dospělých s neresekovatelným nebo pokročilým HCC. **Dávkování:** Monoterapie: buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny (všechny indikace). **Kombinace s ipilimumabem: Melanom:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u dospělých; dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1200 mg). **RCC:** 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u dospělých; dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (600 mg), resp. 6 týdnů (1200 mg). **dMMR/MSI-H CRC:** v 1. linii: nivolumab 240 mg i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u dospělých; dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny; po kombinované chemoterapii na bázi fluorpyrimidinu 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u dospělých; dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. **Kombinace s kabozantinibem: RCC:** buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. **Kombinace s chemoterapií: ESCC:** buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny každé 4 týdny. **Adenokarcinom žaludku, GEJ nebo jícnu:** buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 900 mg s.c. každé 3 týdny s chemoterapií na bázi fluorpyrimidinu a platiny každé 2 nebo 3 týdny dle režimu nivolumabu. **UC:** 900 mg s.c. každé 3 týdny s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu až 6 cyklů, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny. **Neoadjuvantní léčba NSCLC:** 900 mg s.c. každé 3 týdny s cisplatinou a gemcitabinem každé 3 týdny po dobu 3 cyklů. **Neoadjuvantní a adjuvantní léčba NSCLC:** 900 mg s.c. každé 3 týdny s chemoterapií na bázi platiny každé 3 týdny ve 4 cyklech v neoadjuvanci, následně adjuvantní léčba 1200 mg s.c. každé 4 týdny do progresu nebo recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až po dobu 13 cyklů. Obecně léčba vždy pokračuje, pokud je pozorován klinický přínos nebo pokud ji pacient snáší, obvykle až po dobu 24 měsíců u pacientů bez progresu (pokud není uvedeno jinak), u adjuvantní léčby po dobu max. 12 měsíců. Léčba RCC kabozantinibem pokračuje do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Další podrobnosti dávkování a délky podávání viz SmPC. **Způsob podání:** Pouze subkutánní podání, další podrobnosti viz SmPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, jejichž riziko vzniku je vyšší u pacientů s preexistujícím autoimunitním onemocněním. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémovou imunosupresivou, je třeba přípravek používat jen s opatrností. Další zvláštní upozornění viz SmPC. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, hypokalcemie, hypomagnezémie, hypokalemie a hyperkalcemie. **Více podrobnosti k NÚ, zvlášť 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:** 2,5 ml/5 ml injekčního roztoku v injekční lahvičce s uzávěrem a fialovým/oranžovým odtrhovacím víčkem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/005-006. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 05/2026.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 3. 2026 hrazen z veřejného zdravotního pojištění v těchto indikacích: pokročilý maligní melanom v 1. linii v monoterapii, v kombinaci s ipilimumabem (udržovací fáze) a v adjuvanci, lokálně pokročilý nebo metastazující nemalobuněčný karcinom plic ve 2. a 3. linii v monoterapii, pokročilý renální karcinom ve 2. a 3. linii v kombinaci s ipilimumabem (udržovací fáze); skvamózní karcinom hlavy a krku; karcinom jícnu nebo GEJ v adjuvanci, uroteriální karcinom v kombinaci s chemoterapií (udržovací fáze) a v adjuvanci. Před předepsáním se seznámte 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® 300 mg a 600 mg injekční roztok (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2026.

S IgG4 asociované onemocnění – léčba protilátkami anti-CD20, anti-CD19 a dalšími novými léky

IgG4-related disease – treatment with anti-CD20, anti-CD19 antibodies, and other new drugs

Adam Z.¹, Doubek M.¹, Řehák Z.², Zbořil V.³, Kubeš V.⁴, Borský M.¹, Adamová Z.^{5,6}, Čermák A.⁷, König J.⁸, Boichuk I.¹, Štork M.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

³ Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

⁵ Chirurgické oddělení, Moravskoslezská nemocnice Frýdek-Místek, p. o.

⁶ Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s.

⁷ Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁸ Oddělení ORL, FN Brno

Souhrn

Východiska: S IgG4 asociovaná choroba (IgG4-related disease – IgG4-RD) může poškodit jakoukoliv tkáň. Charakteristickými příznaky jsou tumoriformní zduření jednoho či více orgánů, lymfadenopatie, postižení pankreatických a/nebo žlučových vývodných cest, aortitida a retroperitoneální fibróza, zánětlivé zduření slzných či slinných žláz, ale i nefropatie. Z laboratorních změn jsou to hyperproteinemie, zvýšená koncentrace IgG4, eozinofilie, zvýšení cirkulujících plazmablastů. Přítomnost kteréhokoliv z uvedených příznaků by měla vést k diferenciální diagnostice zaměřené na IgG4-RD. **Cíl:** Mezinárodní doporučení pro léčbu IgG4-RD bylo zveřejněno v roce 2015, od té doby byly publikovány četné studie i metaanalýzy nových léčebných postupů. Z nich vyplývá, že v roce 2026 jsou léčbou volby monoklonální protilátky anti-CD20 rituximab anebo obinutuzumab, případně anti-CD19 protilátka inebilizumab. Rituximab dosahuje podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí a má menší nežádoucí účinky než dříve používaný prednison v monoterapii či v kombinaci s perorálními imunosupresivy. Ale i po léčbě rituximabem se počet časných relapsů pohybuje kolem 16–20 %. Proto se doporučuje udržovací léčba rituximabem. Další cestou k dosažení dlouhodobější léčebné odpovědi je kombinace rituximabu s cyklofosfamidem. V roce 2025 byla ve Spojených státech i v Evropě registrována pro léčbu IgG4-RD anti-CD19 monoklonální protilátka inebilizumab. Zasáhne širší spektrum B buněk než rituximab a navodí dlouhodobější léčebnou odpověď. Účinnost dalších léků (obexelimab, abatacept, daratumumab, dupilimab atd.) je dokumentována popisy případů a malých sérií pacientů či klinickými studiemi fáze II a čekáme na výsledky registračních studií fáze III. **Závěr:** Protilátky anti-CD20 a anti-CD19 představují léčbu volby IgG4-RD. Dosahují vysokého počtu kompletních léčebných odpovědí, nicméně tím léčba nekončí, je třeba zabránit recidivám nemoci, které jsou bez udržovací léčby časté.

Klíčová slova

s IgG4 asociovaná choroba – rituximab – inebilizumab – obinutuzumab – obexelimab – aortitida – retroperitoneální fibróza – sialoadenitida – Mikuliczův syndrom

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: 1. 1. 2026

Přijato/Accepted: 20. 1. 2026

doi: 10.48095/ccko2026238

Summary

Background: IgG4-related disease (IgG4-RD) can affect any tissue. Characteristic symptoms include tumor-like swelling of one or more organs, lymphadenopathy, involvement of the pancreatic and/or bile ducts, aortitis and retroperitoneal fibrosis, inflammatory swelling of the lacrimal or salivary glands, and nephropathy. Laboratory changes include hyperproteinemia, increased IgG4 concentration, eosinophilia, and elevated circulating plasmablasts. Presence of any of these symptoms should prompt a differential diagnosis focused on IgG4-RD. **Goal:** International recommendations for treatment of IgG4-RD were published in 2015, and since then, numerous studies and meta-analyses of new treatment approaches have been published. These indicate that, in 2026, the treatment of choice is monoclonal anti-CD20 antibodies, rituximab or obinutuzumab, or alternatively, the anti-CD19 antibody inebilizumab. Rituximab achieves a significantly higher number of treatment responses and has fewer side effects than the previously used prednisone, whether in monotherapy or in combination with oral immunosuppressants. However, even after rituximab treatment, the rate of early relapses is around 16–20%. Therefore, maintenance therapy with rituximab is recommended. Another approach to achieving a longer-lasting treatment response is the combination of rituximab with cyclophosphamide. In 2025, the anti-CD19 monoclonal antibody inebilizumab was approved in the United States and Europe for the treatment of IgG4-RD. It targets a broader range of B cells than rituximab and induces a longer-lasting therapeutic response. The efficacy of other drugs (obexelimab, abatacept, daratumumab, dupilumab, and others) is documented through case reports and small patient series or phase II clinical trials, and we are awaiting the results of phase III registration studies. **Conclusion:** Anti-CD20 and anti-CD19 antibodies represent the treatment of choice for IgG4-RD. They achieve a high number of complete treatment responses; however, the treatment does not end there, as it is necessary to prevent disease relapses, which are common without maintenance therapy.

Key words

IgG4-related disease – rituximab – inebilizumab – obinutuzumab – obexelimab – aortitis – retroperitoneal fibrosis – sialadenitis – Mikulicz syndrome

Definice nemoci

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba (IgG4-related disease – IgG4-RD) je nemaligní chronická, imunitním systémem způsobená zánětlivá choroba. V roce 2019 vyšla 5. verze WHO klasifikace krevních chorob a IgG4-RD je zde zařazena do kapitoly nazvané Tumour-like lesions with B-cell predominance (tab. 1) [1]. Podle této klasifikace lze IgG4-RD považovat za hematologickou chorobu. IgG4-RD může postihnout kterýkoliv orgán, od mozkových plen a centrální nervové soustavy přes pankreatobiliární a hemopoetický systém až po prostatu. Mnoho publikací o ní vychází v revmatologických časopisech, ale i v časopisech jiných oborů, protože tato nemoc má manifestace v každém

orgánu či tkáni, takže se s ní setkávají lékaři všech oborů.

Etiopatogenetická charakteristika se začala rýsovat až v druhé polovině 90. let minulého století, kdy byl popsán pacient s chronickou pankreatitidou reagující na glukokortikoidy. To bylo interpretováno jako průkaz autoimunitní etiologie. Japonští vědci se snažili najít ukazatele, s jejichž pomocí by odlišili autoimunitní sklerotizující pankreatitidu od karcinomu pankreatu. Při analýze vzorků krve si vědci všimli zvýšené koncentrace podtřídy (subclass) imunoglobulinu typu IgG, nazvaného IgG4, a prokázali infiltraci polyklonálními plazmatickými buňkami, které na svém povrchu měly IgG4. Poznání nemoci se pomalu rozvíjelo od roku 2000, ale název nemoci

IgG4-RD byl stanoven na setkání odborníků v Bostonu v roce 2011 [2]. Na této konferenci byla etiopatogeneticky, morfologicky a klinicky definována IgG4-RD a byla vytvořena nomenklatura jednotlivých forem nemoci (tab. 2).

Podrobně se vývoji poznání IgG4-RD věnuje článek v Klinické onkologii z roku 2021 [3].

Některé nápadné projevy IgG4-RD byly popsány před 100 lety

V roce 1892 chirurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki popsal pacienta se systémovým zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami, aniž by ovšem tehdy tušil další souvislosti.

O pár let později, v roce 1896, popsal Küttner pacienta se zduřením submandibulární žlázy připomínající tumor a tento nemaligní nádor byl nazván Küttnerův tumor. Dnes jej nazýváme izolovanou submandibulární sklerotizující sialoadenitidou.

Ve stejném roce popsal Riedel „Eisenharte Struma“ neboli strumu tvrdou jako železo s fibrózní transformací štítné žlázy a přilehlých struktur. V učebnicích interny je tento typ poškození štítnice nazýván Riedlova tyreoiditida.

Mnoho dalších projevů IgG4-RD (jako je retroperitoneální (RP) fibróza, sklerotizující cholangitida, sklerotizující

Tab. 1. IgG4-RD je zařazena v 5. verzi klasifikace krevních chorob do skupiny nemaligních chorob tvořených B-buňkami [1].

Tumorům podobná ložiska tvořená B buňkami (tumour-like lesions with B-cell predominance)

reaktivní lymfoidní proliferace bohatá na B buňky, které mohou napodobovat lymfom

IgG4-asociované onemocnění (IgG4-RD)

unicentrická Castlemanova choroba

idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (iMCD)

multicentrická Castlemanova choroba asociovaná s HHV-8 (HHV-8+MCD)

pankreatitida) bylo v průběhu minulých let popsáno, aniž by byla zřejmá etiopatogeneze. Projevy nemoci byly v učebnicích vnitřního lékařství popisovány již v minulém století, ale sjednocující definice a etiopatogenetická charakteristika vznikla až v roce 2011 [2].

Epidemiologie IgG4-RD

Incidence ve Spojených státech (USA) byla sledována v letech 2015–2019. Za uvedené 4 roky se incidence zvýšila z 0,78 na 1,39 na 100 000 obyvatel, což odráží zvyšování povědomí o této nemoci. Slovinští autoři uvádějí incidenci 0,5 na 100 000 obyvatel. V Japonsku má tato nemoc podstatně vyšší incidenci, a to 1,4 na 100 000 obyvatel. Medián věku výskytu je 6.–7. životní dekáda, poměr postižených mužů a žen je 2 : 1 [4,5].

Patofyziologie

IgG4-RD patří do skupiny chorob způsobených patologickou imunitní odpovědí, podobně jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (idiopathic multicentric Castleman disease – iMCD) a jiné. Klíčovým faktorem pro rozvoj IgG4-RD je interleukin-4 (IL-4), podobně jako IL-6 pro rozvoj iMCD.

V případě IgG4-RD se k IL-4 připojuje IL-21. IL-4 stimuluje rozvoj imunitní reakce Th2 typu. Četní pacienti s IgG4-RD mají atopický ekzém, alergickou rinitidu a astma. IL-4 mimo jiné také indukuje fibrotizaci přímým působením na fibroblasty. Za zdroj IL-4 jsou považovány buňky zvané T follicular helper (Tfh), T-helper typ 2, bazofily a přirozené lymfoidní buňky.

IL-21 stimuluje expanzi B buněk v germinálních centrech a synergicky s IL-4 stimuluje IgG4 class-switching a stimuluje diferenciaci plazmablastů, plazmocytů a Tfh buněk. Na progresi IgG4-RD se dále podílejí cytokiny IL-13, IL-10 a TGF- β (transforming growth factor β). IL-13 má podobný efekt jako IL-4.

Předpokládá se, že neznámý podnět stimuluje iniciální TH1-imunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflammatorních cytokinů a aktivaci B buněk a plazmocytů a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgE protilátek u postižených pacientů. Současně tento

Tab. 2. Doporučená nomenklatura IgG4-RD a jejích projevů v jednotlivých orgánech, dohodnutá na konferenci v Bostonu 2011 a publikovaná 2012 [2].

Pankreas	IgG4-related pancreatitis (type 1 autoimmune pancreatitis)
Žlučové cesty žlučník a játra	IgG4-related sclerosing cholangitis IgG4-related cholecystitis IgG4-related hepatopathy
Štítná žláza	IgG4-related thyroid disease
Slinné a slzné žlázy	IgG4-related sialadenitis IgG4-related parotitis IgG4-related submandibular gland disease IgG4-related dacryoadenitis
Orbity	IgG4-related ophthalmic disease IgG4-related orbital inflammatory pseudotumor IgG4-related pan-orbital inflammation IgG4-related orbital myositis
Retroperitoneální fibróza a arteritidy	IgG4-related retroperitoneal fibrosis IgG4-related aortitis/periaortitis IgG4-related periarteritis
Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy	IgG4-related lung disease IgG4-related mediastinitis IgG4-related pleuritis
Lymfatické uzliny	IgG4-related lymphadenopathy
Ledviny	IgG4-related kidney disease tubulointerstitial nephritis secondary to IgG4-related disease membranous glomerulonephritis secondary to IgG4-related disease IgG4-related renal pyelitis
Různé	IgG4-related perineural disease IgG4-related pachymeningitis IgG4-related hypophysitis IgG4-related mesenteritis IgG4-related mastitis IgG4-related prostatitis IgG4-related epididymo-orchitis IgG4-related paratesticular pseudotumor IgG4-related skin disease IgG4-related pericarditis

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

neznámý podnět stimuluje TH2-imunitní odpověď, což vede k expanzi plazmatických buněk tvořících IgG4. Zřejmě dochází také k poruše funkce regulačních T buněk, která má za následek perzistující TH1- a TH2-imunitní odpověď.

Poškození orgánů je způsobeno postupnou orgánovou fibrózou. Ta se dává do souvislosti s nadprodukcí IL-4

a IL-13, typických pro TH2-imunitní odpověď a uvolnění IL-10 z autoregulačních T buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou TGF- β 1 a PDGF (platelet-derived growth factor).

Klonální expanze CD8⁺ cytotoxických T-lymfocytů se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických

Tab. 3. Možné projevy IgG4-RD jak je zaznamenána analýza souboru 125 pacientů z Bostonu [13].

Hlava	• orbitální pseudotumor, postižení slzných a slinných žláz – Mikuliczova choroba a Küttnerův tumor, hypofyzitida, hypertrofická pachymeningitida, postižení horních dýchacích cest typu alergie a atopie, nosní polypy, eozinofilní angiocentrická fibróza • postižení žláz lze prokázat klinickým vyšetřením, dále metodou PET/CT či CT; klinicky se projeví Sicca syndromem
Krk	• stenóza trachey, Riedelova tyreoiditida
Hrudník	• astma, intersticiální pneumonitida, zánětlivý pseudotumor, pleuritida mediastinální postižení • na zobrazovacím vyšetření je zřetelné peribronchovaskulární a septální zesílení, a dále se popisuje paravertebrální pruhovitá měkká tkáň obvykle na pravé straně, v úrovni Th8–11, která není spojená s aortou
Kardiovaskulární	• konstriktivní perikarditida, periaortitida, aortitida
Hepato-gastrointestinální a nefrogenní	• autoimunitní pankreatitida, projevuje se difúzním zvětšením pankreatu postihujícím > 2/3 pankreatu • sklerotizující cholangitida jak intra-, tak i extrahepatální, cholecystitida • zánět mesenteria, gastritida • postižení ledvin – tubulointersticiální nefritida, membranózní glomerulonefropatie, obstruktivní uropatie způsobená fibrózou; časté je snížení koncentrace C3 a C4 • CT může prokázat zesílení stěny pánviček a dále oblasti v ledvinovém kortexu se sníženou denzitou prokazatelné při CT s aplikací kontrastní látky
Hemopoetická tkáň	• lymfadenopatie, eozinofilie, polyklonální hypergamaglobulinemie
Retroperitoneum	• cirkumferentní zesílení stěny aorty či zesílení anterolaterální části aorty; často je postižena aorta pod odstupem renální tepny a je přítomna retroperitoneální fibróza
Jiné	• bolestivá neuropatie způsobená retroperitoneální fibrózou nebo perineurální infiltrací

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, PET – pozitronová emisní tomografie

ložiscích v postižených orgánech se rovněž podílí na etiopatogenezi [6]. Rozpoznání patofyziologie umožňuje použít cílenou léčbu.

Morfologický nález

IgG4-RD se může projevovat v různých lokalizacích tumoriformními ložisky, fibrózou a infiltrátem s bohatě zastoupenými polyklonálními plazmatickými buňkami s výraznou expresí imunoglobulinu IgG4. Ačkoliv choroba postihuje téměř všechny orgány, její histologická charakteristika je, až na několik výjimek, poměrně uniformní. Typické jsou následující znaky:

- storiformní (proužkovitá) fibróza;
- denzní lymfoplazmocytní infiltrace se zvýšeným počtem IgG4⁺ plazmocytnů (> 10 IgG4⁺ buněk na zorné pole při vysokém zvětšení, s ohledem na orgánovou variabilitu); poměr IgG4⁺/IgG⁺ plazmocytnů bývá obvykle > 40 %;
- obliterativní flebitida;
- tkáňová eozinofilie (eozinofilní infiltrace může být přítomna, granulomy

a neutrofilní mikroabscesy však nejsou pro IgG4-RD typické a obvykle ukazují na odlišnou etiologii).

Odchytky od této standardní struktury vykazují zejména ložiska v ledvinách a v lymfatických uzlinách. IgG4-RD se může manifestovat jako tumoriformní léze s výraznou fibrózou a hustým lymfoplazmocytním infiltrátem bohatým na plazmatické buňky exprimující IgG4 [2,4].

IgG4-RD vaskulitida postihuje malé i velké cévy

Flebitida, resp. vaskulitida, může, ale nemusí být obliterující. V biopsiích pacientů s IgG4-RD je nalézána přibližně v polovině případů. V plicním parenchymu jsou navíc popisovány i arterie postižené analogickým procesem, tedy obliterativní arteritidou. Původní představa o predilekčním postižení malých cév byla doplněna zjištěním, že IgG4-RD může formou vaskulitidy zasahovat i velké tepny, vč. aorty. Toto postižení

bylo prokázáno histopatologickým vyšetřením resekovaných částí aorty při operacích aortálních aneurysmat. IgG4-RD tak může postihovat cévy různého kalibru až po aortu, což lze u velkých cév detekovat pomocí FDG-PET/CT. Onemocnění může napodobovat různé typy vaskulitid [7–11]. Zánět abdominální aorty může být spojen s rozvojem RP fibrózy.

V posledních letech byla popsána idiopatická plazmocytní lymfadenopatie jako nová forma iMCD, u níž bývají zaznamenány zvýšené počty IgG4⁺ plazmocytnů i vyšší sérové koncentrace IgG4. Diferenciace této jednotky od IgG4-RD je obtížná, ale možná [12].

Klinické projevy

IgG4-RD postihuje téměř každý orgán. Fibroinflatatorní choroba tvoří zánětlivé infiltráty a fibrotické změny predilekčně ve tkáních různých žláz. Podrobněji se projevům této nemoci věnovala jiná publikace v Klinické onkologii [3]. Pro připomenutí klinických projevů

uvedeme jejich výčet v souboru 125 pacientů z Bostonu [13] (tab. 3). Nejčastější orgánové projevy ve dvou velkých skupinách pacientů z Bostonu a z Japonska uvádí tab. 4 [13,14].

První projevy nemoci byly popsány v oblasti trávicího traktu, postižení pankreatu a žlučových cest. Tuto formu IgG4-RD diagnostikují gastroenterologové. U pankreatitidy je problém o to složitější, že je popsána jak Ig4-RD autoimunitní pankreatitida, která má často i extrapancreatické projevy, tak i další typ autoimunitní pankreatitidy související s nespecifickými střevními záněty [15].

A stejný diferenciálně diagnostický problém představuje sklerotizující cholangitida, u níž se popisuje více etiologií – a IgG4-RD je jednou u z nich [16,17].

Lymfadenopatie je nejznámějším projevem IgG4-RD, je přítomna u 30–60 % osob s touto nemocí a je někdy součástí i dalšího postižení (plic, pankreatu). Často je také přítomno paralelní zvětšení slzných a slinných žláz na podkladě infiltrace Ig4-RD [2]. Příklad izolovaného postižení slzných žláz a očníce ilustruje obr. 1.

V domácí literatuře je projevům této nemoci věnováno hodně pozornosti. Doubková et al. popsali plicní projevy této nemoci [18], Chovancová et al. popsali případy, kdy IgG4-RD imituje maligní onemocnění [19], Průcha et al. popsali tvorbu IgG4-aortálních aneurysmat [9], Peňázová et al. zas vývoj IgG4-sklerotizující cholangitidy [20], Čermák et al. pak IgG4-RP fibrózu [21]. Podrobnější popis všech projevů IgG4-RD lze nalézt v knize Vzácné choroby provázené hypergamaglobulinemií a zánětlivými projevy [22]. Proto zde jen upozorníme na pět varovných příznaků této nemoci, jejichž nález by měl vést k zaměření vyšetření na tuto nemoc. Tyto

Tab. 4. Frekvence diagnostikovaných projevů IgG4-RD dle analýzy z Japonska a z USA [13,14].

Sledované parametry	Analýza z Japonska n = 334 [14]	Analýza z USA (Boston) n = 125 [13]
průměrný věk v době stanovení diagnózy	63,8 roku	55,2 roku
muži	61,4 %	60,8 %
zvýšená hladina IgG4	> 95 %	51 %
průměrný počet postižených orgánů	3,2 (1–11)	2,3 (1–7)
slinné žlázy	72,3 %	28 % submandibulární 16,8 % příušní
slzná žláza v orbitě	57,1 %	22,4 %
lymfatické uzliny	56,5 %	27,2 %
pankreas	25,5 %	19,2 %
retroperitoneum a aorta	24,9 %	18,4 % retroperitoneum 11,2 % aorta
ledviny	23,7 %	12 %
plice	23,4 %	17,6 %

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

body definovala evropská skupina zaměřená na diagnostiku této nemoci [23]:

- zduření jednoho či více orgánů;
- postižení pankreatických či žlučových vývodných cest;
- zvýšení koncentrace podtřídy imunoglobulinu typu IgG4 v séru;
- obliterativní flebitida, případně obliterativní arteritida;
- přítomnost plazmocytů exprimujících IgG4 podtřídu imunoglobulinu na svém povrchu zjištěných při histomorfologickým vyšetření [23].

Klinické fenotypy IgG4-RD

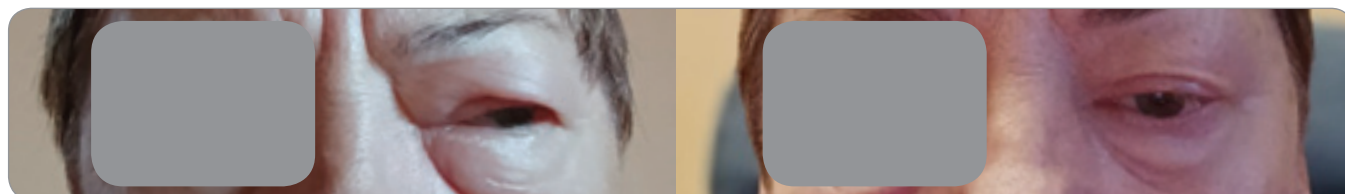
Při analýze pacientů s touto nemocí bylo zjištěno, že některé formy postižení se velmi často vyskytují společně a že lze popsat čtyři základní fenotypy klinické

manifestace. Toto rozdělení umožňuje lépe si představit, co vše se pod označením IgG4-RD skrývá. Při analýze 800 pacientů s touto nemocí byly identifikovány čtyři homogenní fenotypy IgG4-RD:

1. fenotyp pankreatobiliární (31 %);
2. fenotyp RP fibrózy s nebo bez aortitidy (24 %);
3. fenotyp IgG4-RD limitovaný na oblast hlavy a krku (24 %);
4. fenotyp Mikuliczova syndromu se systémovým postižením (22 %).

Uvedené fenotypy se liší nejen lokalizací, ale také epidemiologickými a sérologickými nálezy.

Fenotyp pankreatobiliární je charakteristický chronickými pankreatickými



Obr. 1. IgG4-RD může postihnout jenom orbitu, jako tomu bylo v tomto případě. Vlevo je vidět oteklé oko na podkladě infiltrátu očníce, z něhož byla histologicky ověřena IgG4-RD. Po první léčbě měla pacientka 2 roky remisi, neměla udržovací léčbu rituximabem, proto došlo po 2 letech k recidivě nemoci. Vpravo je stav po 2 měsících léčby rituximabem a cyklofosfamidem.

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

Tab. 5. Dělení IgG4-RD na 4 fenotypy publikované poprvé v roce 2019 [24].

Pankreato-biliární fenotyp IgG4-RD (31 %)	IgG4-RD s retroperitoneální fibrózou s aortitidou nebo bez ní (24 %)	IgG4-RD limitovaná na oblast hlavy a krku (24 %)	IgG4-RD – Mikuliczův syndrom se systémovým postižením (22 %)
muži IgG4 ⁺⁺ IgE ⁺	muži IgG4 ⁺ nebo normální vyšší CRP a FW	ženy historie atopie IgG4 ⁺⁺	starší muži IgG4 ⁺⁺⁺ IgE ⁺
pankreas diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci	srdce konstrikční perikarditida, postižení koronárních tepen	orbita ptóza, poruchy zraku diplopie	slzné žlázy Sicca syndrom
játra a žlučové cesty infekční cholangitida, biliární stenty, selhání jater	aorta zánět stěny aorty a vznik hrudních a břišních aneuryzmat	meningy ztluštění mening a obrna hlavových nervů	slinné žlázy Sicca syndrom
	retroperitoneum hydronefróza a atrofie ledvin, chronický abdominální bolestivý syndrom	uši ztráta sluchu, destrukce kosti	pankreas diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci
	mediastinum komprese struktur v mediastinu	lebka a sinusy chronický zánět, destrukce struktur ve střední rovině s poruchou čichu	plic fibróza, intersticiální plicní proces
		endokrinní žlázy hypopituitarismus, hypotyreóza	pleura výpotky zesílení pleury
			ledviny porucha funkce typu intersticiální nefritidy či glomerulonefritidy
senzitivní na léčbu	fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu	fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu	systémové postižení je senzitivní na léčbu

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

a biliárními potížemi s občasnými exacerbacemi. Proto pacienti s tímto fenotypem IgG4-RD jsou nejčastěji přijímáni do nemocnice s akutními komplikacemi.

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

Fenotyp limitovaný na hlavu a krk má projevy pouze v oblasti hlavy a krku ve formě inkompletního Mikuliczova syndromu. Pravděpodobnost orbitálního poškození je v této třetí skupině 22 %. Tento fenotyp bývá paradoxně provázený nejvyššími zánětlivými parametry a častěji se vyskytuje u žen.

Fenotyp Mikuliczova syndromu se vyznačuje největším počtem současně postižených orgánů. Postižení oblasti hlavy

a krku odpovídá zcela Mikuliczově syndromu a současně je přítomno extraglandulární systémové poškození. Pravděpodobnost postižení parotid je v této skupině 49 %. Tato skupina měla nejvyšší medián koncentrace podtřídy IgG4 v séru (11,7 g/l) [24]. Toto relativně nové členění na čtyři fenotypy IgG4-RD uvádí tab. 5.

Proliferativní vs. fibrotický fenotyp

Existují i další členění této nemoci dle míry buněčnosti a fibrózy na proliferativní fenotyp a fibrotický fenotyp [25].

Typické laboratorní nálezy **Eozinofilie**

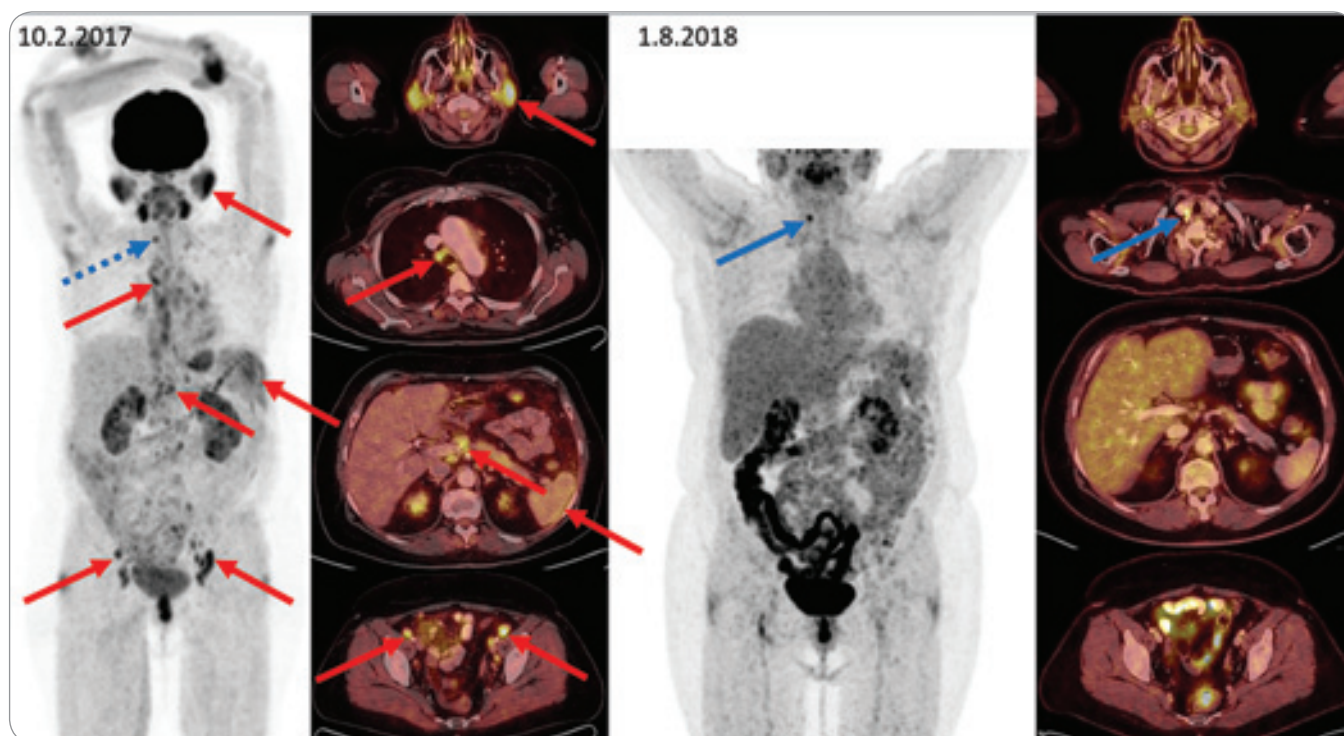
Asi 40 % pacientů s IgG4-RD má eozinofilii, často provázenou astmatem.

Eozinofilie způsobená IgG4-RD je obvykle mírná či střední, jen výjimečně přesahují absolutní hodnoty eozinofilů $5 \times 10^9/l$. Zvýšený počet eozinofilů mizí po kortikoidech či rituximabu.

IgG4-RD je tedy důležitá a asi podhodnocená příčina sekundární či reaktivní eozinofilie.

Tyto případy eozinofilie nemají znaky myeloidní klonální proliferace, jako je zvýšený počet blastů, abnormální karyotyp a mutace typu PDGFR- α/β , FGFR-1 anebo PCM1-JAK2.

Odlišení myeloidní a IgG4 asociované eozinofilie je tedy jasně definované. Odlišení lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu od IgG4-RD je obtížnější. V těchto případech je nutné pátrat po klonální lymfopro-



Obr. 2. Pacientce (ročník 1950) byla v roce 2014 diagnostikována chronická pankreatitida (blíže typ pankreatitidy neupřesněn). V roce 2017 biopsie lymfadenopatie v třísle, histologicky stanovena IgG4-RD s vícečetnými ložisky, jak ukazují šipky. Modrá šipka ukazuje tumor ve štítné žláze. Strumektomie potvrdila papilární karcinom štítné žlázy. V roce 2017 byla podána léčba rituximabem a cyklofosfamidem a bylo dosaženo remise. V roce 2020 opakovaná léčba pro relaps nemoci a od té doby má pacientka udržovací léčbu rituximab 1 000 mg v 6měsíčních intervalech.

Monitorace léčby pomocí ^{18}F -FDG-PET/CT – vlevo iniciální sken (MIP PET snímané části těla a detaily v axiálních fúzovaných řezech), vpravo kontrolní sken. Šípkami jsou označeny metabolicky aktivní infiltrace průdušních slinných žláz, zvětšená aktivní uzlina vpravo pod prsními svaly, infiltrace přechodu hlavy a těla pankreatu. Další méně výrazná ložiska (vlevo v gll. submandibularis, uzlinách na krku, kaudě pankreatu) jsou patrná na MIP zobrazení, ale nejsou označena. Tato metabolicky aktivní ložiska při kontrolním vyšetření zanikají, drobné reziduum bez zvýšené metabolické aktivity je patrné jen vpravo submamárně.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie

liferaci, která by mohla být příčinou eozinofilie [26].

Zvýšení koncentrace imunoglobulinu IgG4 a další laboratorní známky

Laboratorní známky jsou často nenápadné. Zánětlivé markery, jako je sedimentace erytrocytů a C-reaktivní protein, jsou obvykle jen mírně zvýšené, ale mohou být i normální. Anti-nukleární protilátky, anti-SS-A stejně jako anti-SS-B protilátky jsou u většiny pacientů negativní, častější abnormalitou je snížení C3 a C4 složek komplementu.

Pacienti s IgG4-RD mají obvykle zvýšené koncentrace imunoglobulinů, a proto je tato nemoc uváděna v rámci diferenciální diagnostiky polyklonální hypergamaglobulinemie. Zvýšená sé-

rová koncentrace IgE a alergie jsou přítomny asi u třetiny nemocných.

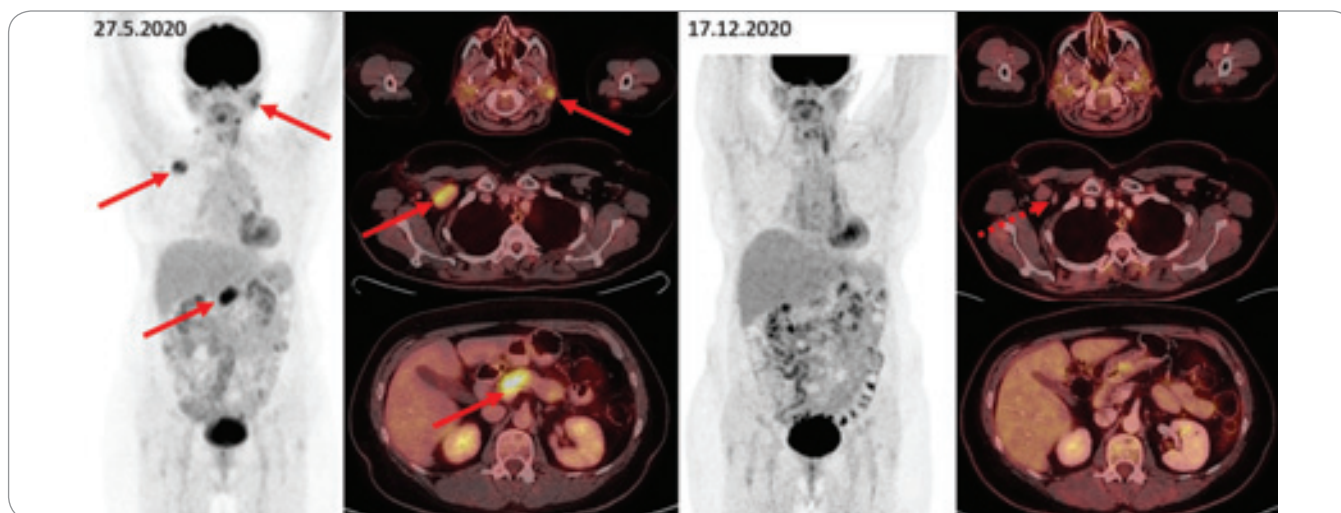
Vyšetření podtříd imunoglobulinů typu IgG prokáže vysoké hodnoty IgG4, ale ne u všech nemocných s IgG4-RD. Normální hodnoty IgG4 jsou popisovány v jednotlivých studiích u 3–30 % diagnostikovaných případů IgG4-RD [27].

Koncentrace IgG4 mohou být docela zavádějící, pokud jsou použity jako jediné kritérium pro potvrzení či vyloučení diagnózy. Četné jiné nemoci, jako jsou nádory, infekce a autoimunitní choroby, vč. vaskulitid, jsou spojené s vyššími hodnotami IgG4.

V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem [28].

Cirkulující plazmablasty

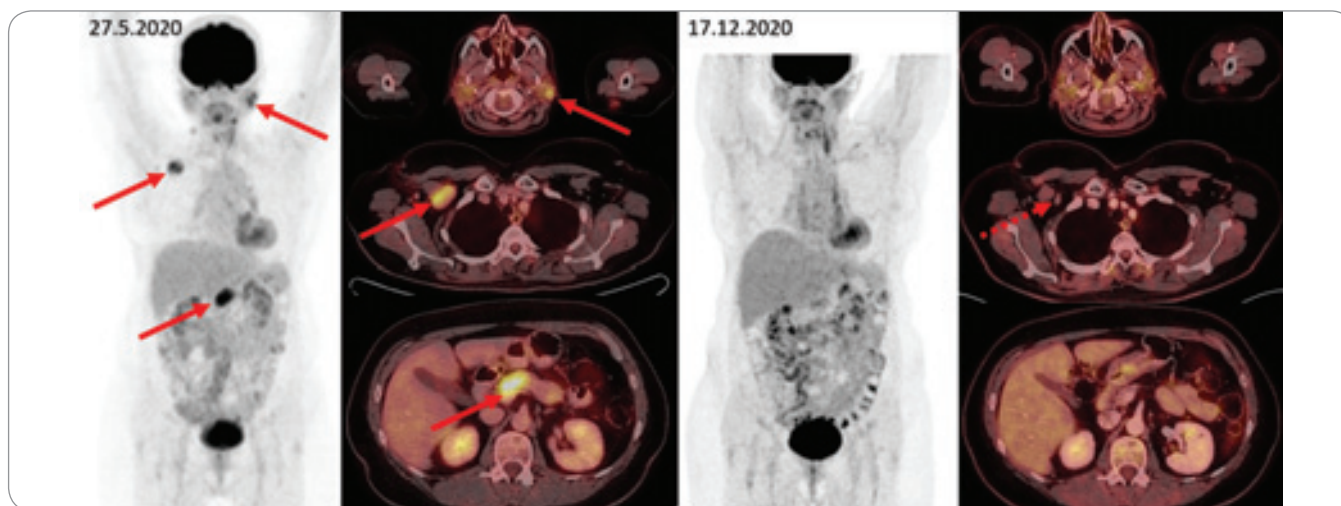
Detekce plazmablastů průtokovou cytometrií v periferní krvi poskytuje více senzitivní modalitu pro diagnostiku IgG4-RD než koncentrace podtříd imunoglobulinů typu IgG4. Wallace et al. v roce 2015 uvedli, že absolutní počet plazmablastů $\geq 900/\text{ml}$ má 95% senzitivitu, 82% specifitu a 86% pozitivní prediktivní hodnotu. Počet plazmablastů $\geq 2\,000/\text{ml}$ má senzitivitu 87 %, specifitu 91 %. Maximální fyziologická hodnota plazmablastů, kterou citovaní autoři uvádějí, je do 650/ml periferní krve. Tato hodnota je podkladem pro normu našeho pracoviště průtokové cytometrie. Hladina plazmablastů může být použita také ke sledování aktivity nemoci během léčby, a to i v případech,



Obr. 3. Pacientka (ročník 1958) měla v roce 2013 opakované biopsie krční lymfadenopatie se závěrem nespecifické zánětlivé projevy. Barvení na IgG4⁺ plazmocyty v té době nebylo prováděno. V roce 2020 provedli ve Zlíně biopsii axilární lymfadenopatie se závěrem IgG4-RD. Pro nález na pankreatu byla provedena punkční biopsie se závěrem zánětlivé změny odpovídající IgG4-RD. Po léčbě v roce 2020 kompletní remise, a tak pokračuje udržovací léčba. Na posledním FDG-PET/CT byla nalezena podkožní ložiska na pažích při jinak normálním nálezů. Z nich biopsicky vyšel xantogranulom při jinak trvající remisi IgG4-RD. V roce 2025 trvá remise IgG4-RD a probíhá léčba xantogranulomu 2-chlorodeoxyadenozinem.

Monitorace léčby pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT – vlevo iniciální sken (MIP PET snímané části těla a detaily v axiálních fúzovaných řezech), vpravo kontrolní sken. Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní infiltrace průdušních slinných žláz, zvětšená aktivní uzlina vpravo pod prsními svaly, infiltrace přechodu hlavy a těla pankreatu. Další méně výrazná ložiska (vlevo v gll. submandibularis, uzlinách na krku, kaudě pankreatu) jsou patrna na MIP zobrazení, ale nejsou označena. Tato metabolicky aktivní ložiska při kontrolním vyšetření zanikají, drobné reziduum bez zvýšené metabolické aktivity je patrné jen vpravo submamárně.

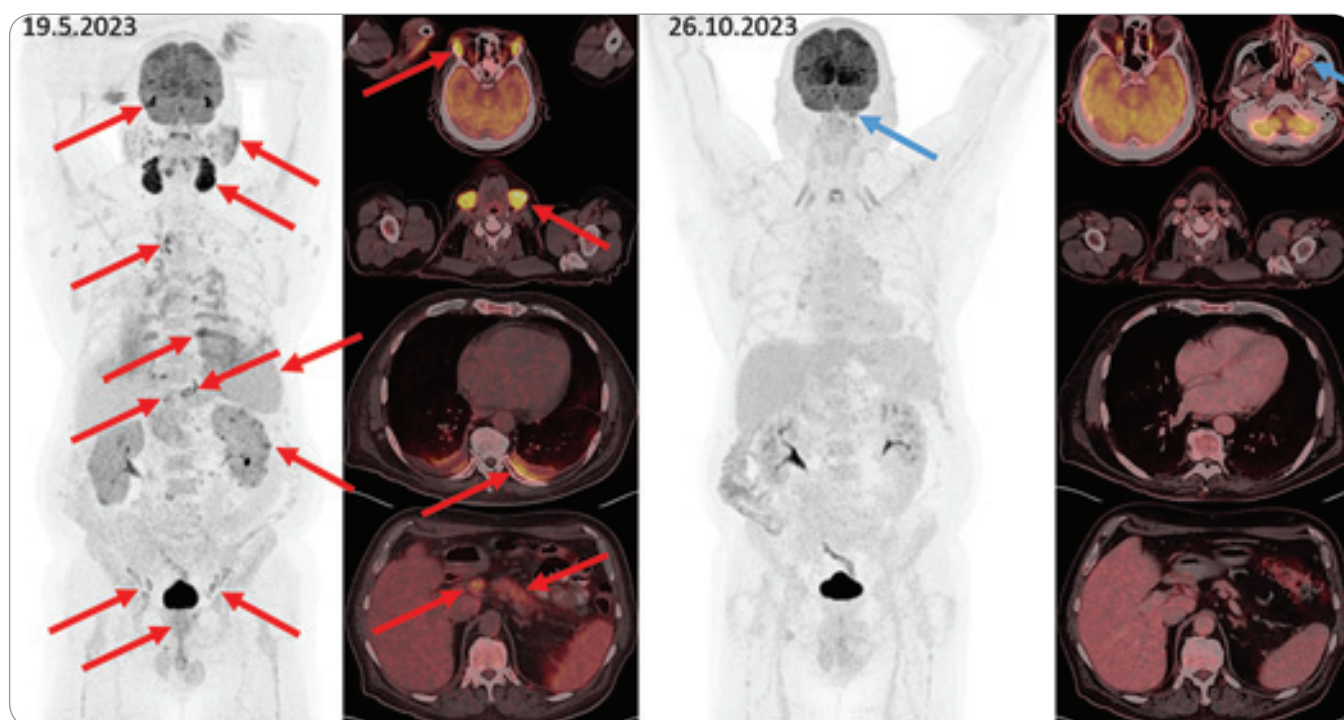
FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie



Obr. 4. Muž (ročník 1965) měl v roce 2021 bolesti v břišní dutině, zprvu lékaři vysvětlované jako „ischias“, později se přidružila dysurie a urologické problémy, a tak byla diagnostikována retroperitoneální fibróza IgG4-RD se zánětem přestupujícím na velké cévy. Léčba rituximabem a cyklofosfamidem vedla ke kompletní remisi, což umožnilo odstranění stentu z ureterů a nyní je pacient na pravidelné udržovací léčbě rituximab 1 000 mg 1× za 6 měsíců a je bez recidivy.

Monitorace léčby pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT vyšetření – vlevo iniciální sken (MIP PET snímané části těla a detaily v axiálních fúzovaných řezech), vpravo kontrolní sken po léčbě. Šipkami jsou označeny kraniální i kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu, obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný ureter s JJ stentem). Tato metabolicky aktivní infiltrace při kontrolním vyšetření zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie



Obr. 5. Pacient (ročník 1952) přišel v roce 2023 s generalizovanou lymfadenopatií, zduřením slinných žláz a symptomy Sicca syndromu. Posléze se přidala vaskulitida s kožními projevy a poškození ledvin s nefrotickým syndromem. Po léčbě rituximabem a cyklofosfamidem se dostal do kompletní remise a nyní probíhá udržovací léčba rituximabem. Šlo o rozsáhlé poškození odpovídající Mikuliczově fenotypu této nemoci. Iničiální FDG-PET/CT vyšetření (vlevo) a kontrolní vyšetření při terapii (vpravo), vždy MIP sken hlavy a trupu a fúzované axiální řezy s detaily. Na iničiálním vyšetření jsou extrémně metabolicky aktivní slzné žlázy (akumulace dokonce přesahuje fyziologicky vysokou akumulaci v mozku) a podčelistní slinné žlázy. Zvýšené akumulace ^{18}F -FDG jsou patrné i v průušních a podjazykových slinných žlázách, uzlinách periklavikulárně, mediastina, epigastria, retroperitonea a ilicky oboustranně, dorzálně v plicích, kde je i fluidotorax, v hlavě a těle slinivky, ložiska v kůře ledvin, aktivnější prostata, slezina difúzně aktivnější než játra (tyto patologie jsou označeny červenými šipkami). Na kontrolním vyšetření při terapii všechny tyto nálezy vymizely, nově jediná akumulace vlevo v maxilární dutině (modré šipky, vs. zánět bez souvislosti se základní diagnózou).

FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie

kdy použijeme anti-CD20 léčivo. Je třeba si ale uvědomit, že ke zvýšení počtu plazmablastů může dojít také u jiných imunitních chorob (Sjögrenův syndrom) [29]. Počet cirkulujících plazmablastů odráží stav aktivity imunitní odpovědi pacienta.

Přínos PET/CT vyšetření

IgG4-RD patří mezi onemocnění, která zvýšeně akumulují radiofarmakum fluorodeoxyglukózu (^{18}F -FDG). ^{18}F -FDG je poměrně „šírokospektré“, ale ne zcela specifické radiofarmakum a dle míry akumulace není možné jasně odlišit IgG4-RD od nádorové tkáně. Pro provedení biopsie jsou nejvhodnější ložiska s nejvyšší akumulací FDG.

Obvyklý rozsah FDG-PET/CT vyšetření trupu je baze lební – proximální stehna.

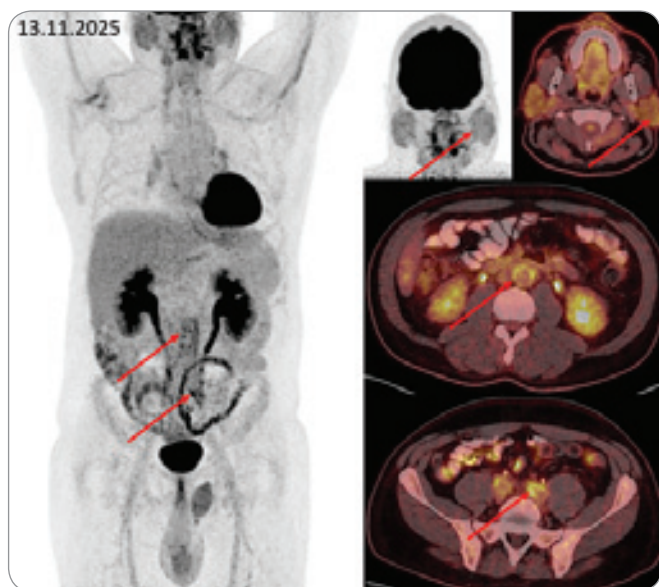
Pokud při indikaci FDG-PET/CT zobrazení je pomýšleno i na Ig4-RD, tak je vhodné vyšetření rozšířit o snímání hlavy, tedy zobrazení od vertexu lebky po proximální polovinu stehen. Rozšířený rozsah zaručí, že mohou být zachyceny patologické akumulace FDG v meningách, hypofýze, slzných žlázách a v retrobulbárních strukturách. Pokud indikující lékaři nepožadují rozšířený rozsah vyšetření, tak nemoc v uvedených lokalizacích nebude zobrazena.

U osoby s IgG4-RD se typicky nachází zvýšená akumulace FDG v průušních a submandibulárních slinných žlázách, ve štítné žláze, v mediastinálních a RP fibrózách, periaortálně, hepatobiliárně, ve slinivce, ledvinách, prostatě nebo v lymfatických uzlinách či jiných pseudotumorech. Je dobře známo, že u Ig4-RD

jde obvykle o kombinace různých postižení, např. RP fibrózy, uzlin, aorty a postižení slinných žláz. Kombinace RP fibrózy s jinou patologií je známa asi nejdéle. Nález jediného postiženého místa je naopak relativně neobvyklý a spíše nebude projevem IgG4-RD.

FDG-PET/CT je metoda vhodná nejen pro stanovení rozsahu nemoci, její opakované provádění také umožní hodnotit léčebnou odpověď dle změn akumulace FDG [30,31]. To dokumentují FDG-PET/CT zobrazení našich pacientů na obr. 2–7.

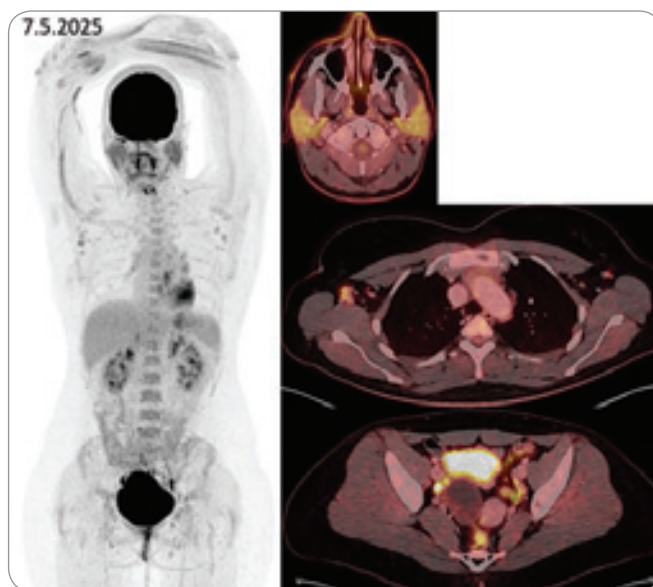
V onkologické PET/CT diagnostice (bohužel zatím mimo Českou republiku (ČR)) se uplatňuje další relativně „šírokospektré“ radiofarmakum označované ^{68}Ga -FAPI (fibroblast activation protein inhibitor). Toto radiofarmakum



Obr. 6. Pacient (ročník 1981) přišel pro nespecifické břišní potíže. Již dříve bylo vysloveno podezření na sklerotizující cholangitidu, protilátky proti mitochondriím však byly negativní. Nyní bylo pro bolesti v retroperitoneu provedeno FDG-PET/CT, které prokázalo aortitidu a zánětlivý proces v retroperitoneu na podkladě IgG4-RD.

Iniciální ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření (MIP PET snímání části těla a detaily v axiálních fúzaných řezech). Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní zvětšené příušní slinné žlázy, aortitida v rozsahu břišní aorty subrenálně s přestupem na společné ilické tepny. Vedlejším nálezem je mobilní varle v tříselném kanálu vlevo.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie



Obr. 7. Pacientka (ročník 1988) dlouhodobě trpící Sicca syndromem a patologickou únavou. Biopsie uzliny v axile neprokázala jednoznačně IgG4-RD ani Castlemanovu chorobu. Na základě autoprotilátek bylo uzavřeno jako Sjögrenův syndrom a byla léčena rituximabem v revmatologické ambulanci s výrazným zlepšením. Mezi Sjögrenovým syndromem a IgG4-RD jsou popsány přechody a tento případ vykazoval znaky obou chorob. Léčba rituximabem je účinná u obou těchto chorob. Iniciální ^{18}F -FDG-PET/CT vyšetření (MIP PET snímání části těla a detaily v axiálních fúzaných řezech). Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní zvětšené příušní slinné žlázy, lymfadenopatie v axilách a ilický bilaterálně.

FDG – fluorodeoxyglukóza, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, MIP – maximum intensity projection, PET – pozitronová emisní tomografie

v současné době není značené pomocí fluoru ^{18}F , ale pomocí galia ^{68}Ga , z toho plyne, že dané PET pracoviště musí být navíc vybavené galiovým generátorem pro přípravu galiových radiofarmak. V ČR je možné připravovat zatím jen ^{68}Ga -DOTATOC pro vyšetření neuroendokrinních nádorů a ^{68}Ga -PSMA pro karcinom prostaty. Jak v onkologii, tak i mimo ni se právě u IgG4-RD objevují popisy pacientů, kteří jsou FDG–, ale přesto FAPI+ při PET/CT vyšetření. Citované práce uvádí, že FAPI-PET/CT zobrazení je pro diagnostiku IgG4-RD lepší než FDG-PET/CT. Nově se ukazuje, že vzorec FDG+ a FAPI+ u téhož pacienta odpovídá fibrotickému fenotypu nemoci a FDG– a FAPI+ odpovídá proliferativnímu fenotypu. Předpokládáme, že do 2 let by mohlo být FAPI-PET/CT zobrazení dostupné i v ČR a FAPI jako radiofarmakum

bude časem dostupné nejen v galiové, ale ve fluorované variantě, což používání ještě dále rozšíří. Velká většina publikací jak o FDG/PET/CT, tak i FAPI-PET/CT u osob s IgG4-RD je od autorů z Asie [32–34].

Diagnostická kritéria

Globální diagnostická kritéria definují situace, jejichž naplnění odpovídá klinické diagnóze IgG4-RD bez ohledu na to, který orgán je touto chorobou postižen. Protože však lokalizace nemoci modifikuje projevy nemoci, jsou zveřejňována i orgánově specifická kritéria.

Globální diagnostická kritéria

První diagnostická kritéria byla definována v roce 2011 a publikována v roce 2012 (tab. 6) [35]. V roce 2021 byla vydána jejich nová verze [36,37] (tab. 7).

Jak původní, tak současná japonská kritéria jsou jednodušší než komplikovaná kritéria dohodnutá na sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti [38,39] (tab. 8).

Na to pak navázalo doporučení pro vyhodnocování zobrazovacích vyšetření [40].

V současnosti tak máme k dispozici více uznávaných kritérií, dle kterých se budeme orientovat u konkrétního pacienta. Turbulentní vývoj kritérií jen dokazuje, jak obtížné je v současnosti stanovit diagnózu této nemoci a odlišit ji od podobných chorob, které také mohou mít vyšší počet IgG4 plasmocytů anebo mohou být provázeny zvýšenou sérovou koncentrací podtřídy imunoglobulinu IgG4.

Celosvětově jsou užívána jak jednodušší japonská kritéria, tak komplikovanější

Tab. 6. První diagnostická kritéria pro IgG4-RD publikovaná kolektivem japonských autorů v roce 2012 [35].

Orgánové poškození	Koncentrace IgG4	Histopatologie	Diagnóza
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru > 135 mg/dl = 1,35 g/l	IgG4/IgG > 0,4 a > 10 IgG4 ⁺ bb/zorné pole	jednoznačná
+ orgánově specifická kritéria			
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru < 1,35 g/l	IgG4/IgG > 0,4 a > 10 IgG4 ⁺ bb/zorné pole	pravděpodobná
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru > 1,35 g/l	není dostupná či není diagnostická	možná
lokalizované či difuzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru < 1,35 mg/dl	není dostupná či není diagnostická	není možná

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

Tab. 7. Japonská kritéria publikovaná v roce 2021. Tato kritéria jsou postavena na zobrazovacích vyšetřeních, na vyšetření kvantity IgG4 a na histopatologickém vyšetření. Pokud jsou splněna všechna kritéria, je diagnóza jednoznačná. Za jednoznačnou je však také považována diagnóza, pokud jsou splněna jednotlivá mezinárodně uznávaná kritéria pro jednotlivé orgány [36,37].**A. Klinická a zobrazovací charakteristika**

jeden (či více orgánů) je difuzně zvětšený, nebo je v něm zřetelné zduření či zvětšení typické pro IgG4-RD, vyjma izolované lymfadenopatie, izolovaná lymfadenopatie se nepovažuje za typickou

B. Laboratorní charakteristika

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

C. Patologická charakteristika – vyžaduje naplnění dvou ze tří kritérií

denzní lymfocytární a plazmocelulární infiltrát s fibrózou

poměr IgG4-pozitivních plazmocytů/IgG-pozitivních buněk je > 40 % a počet IgG4-pozitivních plazmocytů je > 10 na zorné pole při velkém zvětšení

typická fibróza, zvláště storiformní fibróza nebo obliterativní flebitida

jednoznačná diagnóza – splnění kritérií A + B + C

pravděpodobná diagnóza – splnění kritérií A + C

možná diagnóza – splnění kritérií A + B

pokud je však splněna definice nemoci publikovaná pro jednotlivé orgány, jde také považovat diagnózu za jednoznačnou

IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

euroamerická. Při evaluaci těchto kritérií se dospělo k závěru, že pro některé typy poškození jsou vhodnější japonská, konkrétně k diagnostice IgG4 retroperitonální fibrózy, zatímco pro jiné formy euroamerická [41–44]. V klinické praxi můžete tedy používat všechna současná kritéria.

Orgánově specifická kritéria IgG4-RD

Paralelně s těmito globálními kritérii jsou zveřejňována orgánově specifická

kritéria pro projevy IgG4-RD v jednotlivých orgánech, jak v roce 2017 doporučili Umehara et al. [37].

V odborné literatuře jsou k dispozici následující orgánově specifická kritéria:

- kritéria pro diagnostiku aortitidy a retroperitonální fibrózy [45];
- kritéria pro rozpoznání manifestace IgG4-RD v ledvinách [44,46];
- kritéria pro rozpoznání manifestace IgG4-RD v trávicím traktu [47,48];

- kritéria pro rozpoznání manifestace IgG4-RD v orbitě, slinných žlázách a štítné žláze [49–53];
- kritéria plicní formy IgG4-RD [54,55];
- popisy neurologických projevů IgG4-RD [56–58].

Z uvedeného jasně vyplývá, že diagnostika IgG4-RD může být obtížná kvůli manifestaci této nemoci ve všech tkáních a orgánech, často s drobnými

Tab. 8. Mezinárodní kritéria IgG4-RD vytvořená Evropskou a Americkou revmatologickou společností publikovaná v roce 2020 [38,39].**Histopatologie**

bez průkazu typických změn	0
denzní lymfocytární infiltrát	+4
denzní lymfocytární infiltrát + obliterativní flebitida	+6
denzní lymfocytární infiltrát + storiformní fibróza s obliterativní flebitidou nebo bez ní	+13

Imunohistochemické vyšetření s barvením na IgG4⁺ buňky

IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = 0–40 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	0
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = > 41 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 0–9	+7
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = 0–40 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	+7
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr = 41–70 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 10	+14
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr ≥ 71 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je 10–50	+14
IgG4 ⁺ /IgG ⁺ poměr ≥ 71 % a počet IgG4 ⁺ buněk na zorné pole je ≥ 51	+16

Sérová koncentrace IgG4

normální či nevyšetřená	0
> normální, ale < 2násobek horního limitu normálu	+4
2–5× horní limit normálu	+6
> 5× horní limit normálu	+11

Vyšetření bilaterálního poškození slzných žláz, parotis, sublinguálních a submandibulárních slinných žláz

žádný pár žláz není poškozen	0
jeden pár žláz je poškozen	+6
≥ 2 párů žláz je poškozeno	+14

Hrudník, zobrazení hrudníku (HRCT)

nevyšetřen či vyšetřen a bez patologického nálezu	0
peribronchovaskulární a septální zesílení	+4
paravertebrální pruhovitá měkká tkáň v hrudníku	+10

Pankreas a žlučové cesty

nevyšetřeny či žádné změny	0
difúzní zvětšení pankreatu a ztráta lobulace pankreatu	+8
difúzní zvětšení pankreatu a okraj se snížením enhancementu při CT vyšetření	+11
poškození pankreatu současně s poškozením žlučových cest	+19

Ledviny

nevyšetřeny nebo nic patologického nenalezeno	0
snížení koncentrace komplementu C3 a C4	+6
zesílení ledvinné pánevičky a zesílení měkkých tkání	+8
oboustranně arey nízké denzity v kůře ledvin	+10

Retroperitoneum

nebylo vyšetřeno nebo nic patologického nenalezeno	0
difúzní zesílené stěny abdominální aorty	+4
cirkumferentní anebo antolaterálně uložená měkká tkáň kolem infrarenální části aorty anebo ilických cév	+8

Pro stanovení diagnózy IgG4-RD je zapotřebí nejméně 20 bodů.

HRCT – high-resolution CT, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba

odchylkami v jednom z nich. Proto by lékaři měli používat jak globální, tak i orgánově specifická kritéria.

Diferenciální diagnóza a souběh IgG4-RD s jinými imunitními chorobami

IgG4-RD imituje četné maligní choroby v závislosti na lokalizaci. Diferenciálně diagnostickou výzvu představují choroby provázené lokální či celkovou zánětlivou

reakcí. Hladina IgG4 bývá zvýšená u autoimunních onemocnění (ANCA-asociované vaskulitidy, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes, spondyloartritidy). Taktéž některé choroby gastrointestinálního traktu (autoimunitní hepatitida, chronická pankreatitida, chronická hepatitida, jaterní cirhóza, ulcerózní proktokolitida) mohou být provázeny vyšší koncentrací IgG4. A to samé bylo pozorováno v případě některých

nádorových onemocnění (kolorektální karcinom, karcinom plic a zhoubná onemocnění urogenitálního traktu). Samotný nález vyšší hodnoty IgG4 tedy neznamena, že se jedná o IgG4-RD [27,28]. Obtížné bývá rozlišit iMCD a IgG-RD, rozdíly ilustruje tab. 9.

U pacientů s IgG4-RD se mohou vyskytnout i další, imunitou způsobené nemoci, např. byla popsána koincidence IgG4-RD a imunitní hemolytické anemie [59,60].

A velký problém je překryv IgG4-RD se Sjögrenovým syndromem. Obě onemocnění mají podobný FDG-PET/CT obraz [61,62]. Také revmatoidní artritida může mít souběh s IgG4-RD [63–65].

Léčba

Poslední mezinárodní doporučení pro léčbu této nemoci je z roku 2015 [27], proto k němu lze přihlížet jen rámcově a do rozhodovacího procesu je třeba začlenit recentní publikace. Co se v průběhu času nemění a stále platí, je výčet život ohrožujících forem IgG4-RD, které vyžadují urgentní a intenzivní léčbu:

- pachymeningitis s neurologickým deficitem;
- striktury proximálních biliárních cest, které vedou ke vzniku infekční cholangitidy, ireverzibilní fibrózy a cirhózy;
- tubulointersticiální nefritida, která způsobí ireverzibilní poškození ledvin;
- aortitida, která vede ke vzniku zánětlivých aneurysmat aorty s rizikem disekce;
- perikarditida, která může způsobit tamponádu či restriktivní perikarditidu;
- zvětšení pankreatu, které způsobí exokrinní a endokrinní poruchy;
- retroperitoneální fibróza, která způsobuje bolest a/nebo uretrální obstrukci [27].

Glukokortikoidy v monoterapii anebo v kombinaci s imunosupresivou

Dříve byly pro iniciační léčbu IgG4-RD voleny glukokortikoidy v monoterapii. Obvykle byl podáván prednison v dávce 30–40 mg/den nebo, vyjádřeno na váhu, 0,6 mg/kg/den. Dávka mohla být upravena dle intenzity nemoci. S redukcí této dávky se mělo začít nejdříve po 2–4 týdnech. Po ukončení monoterapie glukokortikoidy byl však relaps nemoci zaznamenán u 30–50 % léčených.

Pozdější studie prokázaly, že přidání takzvané „glukokortikoidy šetřící medicíny“ umožní snížit výše dávek glukokortikoidů, a redukovat tak jejich nežádoucí účinky. Mezi „glukokortikoidy šetřící medicínou“ řadí mezinárodní doporučení cyklofosfamid, metotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, 6-merkaptopurin, takrolimus [66–68]. Klinické srovnání účinnosti uvedených léků nebylo provedeno a dnes je již nikdo provádět

Tab. 9. Rozdíly mezi iMCD a IgG4-RD [22,84].

	IgG4-RD	iMCD
Klinická charakteristika		
atopie, alergie	časté	vzácné
infiltrace exokrinních žláz	častá	výjimečná
generalizovaná lymfadenopatie	výjimečná	vždy přítomná
Laboratorní známky		
CRP	normální	vysoké
hemoglobin	normální	snížený (anemie chronických chorob)
trombocyty	normální	zvýšené
albumin	normální	snížený
IgG4/IgG poměr	vysoký	normální
IgA	normální	vysoký
IgM	normální	vysoký
IL-6	normální	vysoký
Histologie		
zralé plazmocyty	nečetné	často četné
hemosiderinová depozita	vzácná	častá
IgA ⁺ buňky	vzácné	četné
CRP – C-reaktivní protein, IgG4-RD – s imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, IL – interleukin, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba		

nebo, protože léčba rituximabem je podstatně účinnější, s menšími nežádoucími účinky, než má dlouhodobá kortikoterapie, i když redukována kvůli přidáním klasickým imunosupresivům.

Anti-CD20 protilátka – rituximab v monoterapii

Zásadní průlom do léčby IgG4-RD přinesla anti-CD20 monoklonální protilátka. Rituximab anebo obinutuzumab dosahuje podstatně lepších výsledků než dříve používaná kombinace glukokortikoidů s imunosupresivou a představuje dnes léčbu volby.

Antigen CD20 je charakteristickým znakem B-lymfocytů. Protilátka anti-CD20 vede k apoptóze lymfocytů a způsobuje pokles produkce imunoglobulinů. Léčba anti-CD20 protilátkou (rituximabem) je účinná i u forem IgG4-RD rezistentních na kortikoidy. To bylo prokázáno již v letech 2015–2018 [69–72].

V roce 2024 byla zveřejněna metaanalýza zahrnující výsledky 18 studií s celkem 379 pacienty, kteří byli léčeni rituximabem. Léčba rituximabem dosáhla 97,3 % léčebných odpovědí, z toho 55,8 % kompletních remisí. Po léčbě rituximabem bylo zaznamenáno 16,9 % časných relapsů. Počet léčebných odpovědí byl tedy signifikantně vyšší, než dosahovaly léčebné protokoly bez rituximabu. Poměrně velký počet časných relapsů (16,9 %) však představuje problém.

Udržovací léčba, rituximab v dávce 1 000 mg podávaný v půlročních intervalech, snižuje počet časných relapsů [73]. Studie z Mayo Clinic obsahuje 40 pacientů, z toho 14 nedostalo udržovací léčbu a 26 pacientů dostávalo pravidelně udržovací léčbu rituximabem. IgG4-RD relabovala po 3 letech u 45 % pacientů bez udržovací léčby, zatímco ve skupině s udržovací léčbou nemoc

relabovala jen u 11 % pacientů. Proto doporučují udržovací léčbu [74].

Kromě této hlavní metaanalýzy bylo zveřejněno několik metaanalýz dle orgánového poškození. U pacientů s nemocí lokalizovanou v orbitě se počet léčebných odpovědí po léčbě glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivou pohyboval mezi 36 a 75 %, zatímco rituximab dosahoval 93 % léčebných odpovědí [75].

Metaanalýza výsledků léčby pacientů s biliární a pankreatickou formou IgG4-RD rituximabem zdokumentovala 88,9 % kompletních remisí. Počet relapsů činil 21 % a medián intervalu do relapsu byl 10 měsíců [76].

Analýza 26 pacientů s retroperitoneální fibrózou při IgG4-RD popisuje léčbu rituximabem u 25 pacientů. U 22 (88 %) se dostavila i zobrazovací léčebná odpověď, nejenom zmírnění symptomů, a u 40 % bylo možné odstranit stent [77]. Proto kanadští autoři doporučují léčbu rituximabem v kombinaci s kortikoidy a případně dalšími léky u všech pacientů s retroperitoneální fibrózou [78].

Časný relapsy po monoterapii rituximabem představují problém, který je nutno řešit.

Pravidelná udržovací léčba představuje jeden způsob, jak bránit časným relapsům. Někteří autoři doporučují fixní aplikaci rituximabu v 6měsíčních intervalech v dávce 1 000 mg. Jiní doporučují podávání rituximabu v rámci udržovací léčby dle klinických a laboratorních ukazatelů aktivity nemoci [79].

Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem

Alternativou řešení problému časných relapsů po monoterapii rituximabem je přidání cyklofosfamidů. Inspirací mohou být zkušenosti s iMCD, u níž studie s 27 pacienty prokázala po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem 55,5 % léčebných odpovědí, počet kompletních remisí 33,3 % (9 z 27). Podstatné je, že 5leté bezpříznakové přežití bylo 43 %, tedy lepší než při monoterapii rituximabem [80].

Přidání cyklofosfamidů k rituximabu zvyšuje účinnost rituximabu u všech imunitních chorob. K tomuto závěru dospěli autoři z Drážďan při analýze

léčby 27 pacientů s imunitními chorobami. Kombinace rituximabu s cyklofosfamidem je účinnější než rituximab v monoterapii nejen u Waldenströmovy makroglobulinémie, ale také u imunitních chorob [81]. Rychlý nástup účinku a dlouhodobý efekt léčby rituximabu v kombinaci s cyklofosfamidem popsali autoři z Taiwanu u pacienta s IgG4-RD postižující střední ucho [82].

Italští autoři popsali výborný efekt kombinace cyklofosfamidů a rituximabu u pěti pacientů s poškozením ledvin a dvou případů s IgG4-RD retroperitoneální fibrózou. Léčebná odpověď trvala u tří pacientů 24 měsíců a u dvou pacientů 36 měsíců [83].

A tak se z pohledu roku 2026 kombinace rituximabu a cyklofosfamidů jeví výhodnější než monoterapie rituximabem. A proto brněnské pracoviště preferuje u závažných případů kombinaci cyklofosfamidů s rituximabem před monoterapií rituximabem [22,84].

Anti-CD20 protilátka – obinutuzumab v monoterapii

Nejnovější anti-CD20 protilátka se jmenuje obinutuzumab. Je považována za účinnější lék než rituximab pro low-grade lymfomy. Léčba rituximabem je u některých pacientů s IgG4-RD komplikována hypersenzitivitou, což znemožní pokračování v aplikacích rituximabu [85].

V těchto případech, při intoleranci rituximabu, je optimální přejít na aplikaci obinutuzumabu.

V odborném písemnictví je více publikací, které popisují úspěšnou léčbu IgG4-RD obinutuzumabem [86–88].

Anti-CD19 protilátka – inebilizumab

V roce 2025 se objevil zcela nový lék pro léčbu IgG4-RD inebilizumab. Je to humanizovaná IgG1 kappa monoklonální protilátka, cílící na antigen CD19. Antigen CD19 se objevuje na B buňkách dříve než antigen CD20. Je přítomen na pre-B buňkách, na paměťových buňkách a na plazmablastech i plazmocytech. Inebilizumab může dosáhnout hlubší a trvalejší suprese B buněčného kompartmentu, protože postihuje i populaci plazmablastů, které perzistují po léčbě rituximabem [89].

Inebilizumab je schválen agenturou Food and Drug Administration v USA a v roce 2025 byl registrován i v Evropě.

Podání inebilizumabu vede k hlubokému a dlouhodobému poklesu počtu B buněk. Proto se léčba cílená na potlačení CD19+ buněk jeví u nemoci IgG4-RD jako výhodnější než léčba cílená na CD20+ buňky. Anti-CD19 protilátka zasáhne širší spektrum B buněk než anti-CD20 protilátka [89].

Účinek byl prokázán v randomizované klinické studii srovnávající inebilizumab s placebem. Inebilizumab byl podán v dávce 300 mg den 1., den 15. a pak až ve 26. týdnu 52týdenní periody. Dosažené léčebné odpovědi byly dlouhodobé. Léčba inebilizumabem výrazně snížila počet relapsů. Potenciální výhodou inebilizumabu je hlubší léčebná odpověď s delším trváním, a tedy i nižší počet relapsů [89].

Inebilizumab má schválené i další indikace jako neuromyelitis optica [90], ale byl účinný i u pacienta s myasthenia gravis [91] a samozřejmě u IgG4-RD cholangitidy [92].

Anti-CD19 protilátka – obexelimab

V rámci klinické studie fáze II byla testována bispecifická anti-CD19 protilátka obexelimab. Obexelimab je nový biologický lék modulující B buněčné funkce, váže se na CD19 antigen B buněk, ale také na inhibiční Fc gama receptor IIb (FcγRIIb) [93]. Výsledkem je negativní zpětná vazba, která má za následek potlačení B buněčné aktivity bez deplece těchto buněk. K dispozici je studie fáze II a brzy bude ukončena fáze III klinické studie [94]. Je pravděpodobné, že obexelimab získá v dohledné době registraci.

Další léky s prokázanou účinností

Sirolimus se osvědčil při kombinaci IgG4-RD s angiodysplazií [95].

Další vývoj léčby se odvíjí od postupného pronikání do patofyziologie této nemoci a snaží se cílit na patofyziologicky nejdůležitější cíle. Zcela novým lékem je preparát jménem abatacept. Je to cytotoxický fúzní protein cílený na T-lymfocyty, který dosahuje dobrých léčebných odpovědí. Zatím však nejsou k dispozici prospektivní randomizované

studie vyhodnocující účinek a tolerance abataceptu v této indikaci, ale u pacientů, kterým byl tento lék podán, byla popsána rychle nastupující léčebná odpověď [96–98].

Naproti tomu preparát jménem dupilimab, což je monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-4, má již ověřenou účinnost u této nemoci. Ve srovnání s abataceptem má užší cíl, jen blokádu IL-4, což je považováno za přednost [99–101]. Indikace dupilimabu jsou zřejmě širší než jenom IgG4-RD, je přínosný u chronické rinosinuitidy s tvorbou polypů a také u dermatitidy s pruritem [102,103].

Daratumumab je protilátka anti-CD38, která se používá pro léčbu myelomu, ale je popsána i úspěšná léčba IgG4-RD tímto lékem [104].

Existuje více dalších léků testovaných u této nemoci v rámci klinických studií fáze II [105].

Závěr

IgG4-RD má neuvěřitelně pestré manifestace. K hematologovi se pacienti s touto chorobou nejčastěji dostanou k diferenciální diagnostice eozinofilie a/nebo lymfadenopatie. Ke gastroenterologovi se dostanou s chronickou pankreatitidou či sklerotizující cholangitidou.

Retroperitoneální fibróza s aortitidou je obvykle diagnostikována urology, zatímco postižení slzné žlázy oftalmology a postižení slinných žláz otorinolaryngology. Složitě je rozpoznání IgG4-RD poškozující funkci ledvin [44]. S projevy nemoci mohou pacienti přijít téměř za kteroukoliv specializací a je na lékařích těchto specializací, aby tuto nemoc poznali.

U IgG4-RD není zatím zcela jasné, které odbornosti náleží léčba této nemoci. V dřívějších letech, kdy se léčila kortikoidy v kombinaci s imunosupresivou, to bylo jednodušší než v současnosti, kdy by se měla léčit monoklonálními protilátkami. Aplikace biologické léčby vyžaduje zkušenosti a také odpovídající vybavení na řešení komplikací.

Na našem pracovišti probíhá léčba IgG4-RD na stacionáři, kde jinak probíhá léčba lymfomů anti-CD20 protilátkami, takže jak sestry, tak lékaři mají zkušenosti s řešením komplikací této léčby.

Dedikace

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

Literatura

1. 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.
2. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3061–3067. doi: 10.1002/art.34593.
3. Adam Z, Adamová Z, Řehák Z et al. IgG4-related disease. *Klin Onkol* 2021; 34(2): 92–102. doi: 10.48095/ccko202192.
4. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E et al. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(7): 957–962. doi: 10.1136/ard-2023-223950.
5. Hočevar A, Grošelj A, Hawlina G et al. The incidence of IgG4-related disease in slovenia-single-centre experience. *Biomedicines* 2025; 13(9): 2281. doi: 10.3390/biomedicines13092281.
6. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S et al. The immunological pathogenesis of IgG4-related disease categorized by clinical characteristics. *Immunol Med* 2025; 48(1): 11–23. doi: 10.1080/25785826.2024.2407224.
7. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1): 88–94. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412f7c.
8. Stone JH. IgG4-related disease: lessons from the first 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64 (Suppl 1): i24–i27. doi: 10.1093/rheumatology/keaf008.
9. Průcha M, Šedivý P, Stadler P et al. Abdominal aortic aneurysm as an IgG4-related disease. *Clinical Exp Immunol* 2019; 197(3): 361–365. doi: 10.1111/cei.13307.
10. Nikiphorou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev* 2020; 19(12): 102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
11. Stejskal V, Sokolova T, Sagat J et al. IgG4 plasma cells in hematopathology: beyond IgG4-related disease. *J Hematol* 2025; 18(1): 53. doi: 10.1007/s12308-025-00666-2.
12. 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.
13. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2466–2475. doi: 10.1002/art.39205.
14. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 262. doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.
15. Lanzillotta M, Vujašinović M, Löhr JM et al. Update on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *United European Gastroenterol J* 2025; 13(1): 107–115. doi: 10.1002/ueg2.12738.
16. Kersten R, Trampert DC, Herta T et al. IgG4-related cholangitis – a mimicker of fibrosing and malignant cholangiopathies. *J Hepatol* 2023; 79(6): 1502–1523. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.005.
17. Tanaka A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut Liver* 2019; 13(3): 300–307. doi: 10.5009/gnl18085.

18. Doubková M, Matěj R, Chovancová Z et al. Plicní onemocnění a autoimunitní hemolytická anémie asociovaná s IgG4. *Vnitř Lek* 2020; 66(4): 47–52.

19. Chovancová Z, Filipenský P, Rotnágllová S et al. Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění. *Klin Onkol* 2022; 35(1): 20–31. doi: 10.48095/ccko202220.

20. Peňázová P, Andrašina T, Novotný I et al. IgG4 sklerotizující cholangitida – zánět imitující nádor hlavy pankreatu a cholangiokarcinom. *Klin Onkol* 2019; 32(2): 143–151. doi: 10.14735/amko2019143.

21. Čermák A, Foukal J, Řehák Z et al. Treatment of retroperitoneal fibrosis with rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by rituximab and dexamethasone maintenance, achieved disappearance of pathological PET accumulation of FDG and regression of fibrotic masses after 4 months. *Klin Onkol* 2024; 37(5): 354–369. doi: 10.48095/ccko2024354.

22. Adam Z, Pour L, Zeman D et al. Vzácné choroby provázené hypermaglobulinémií a zánětlivými projevy. Praha: Grada Publishing 2022. 336 s.

23. Della-Torre E, Talarico R, Ballarin J et al. Identification of red flags for IgG4-related disease: an international European reference network for rare connective tissue diseases framework. *Lancet Rheumatol* 2025; 7(1): e64–e71. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00192-9.

24. Wallace ZS, Zhang Y, Perugini CA et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(3): 406–412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.

25. Lanzillotta M, Culver E, Sharma A et al. Fibrotic phenotype of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2024; 6(7): e469–e480. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00299-0.

26. Chen LY, Mattman A, Seidman MA et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Hematologica* 2019; 104(3): 444–455. doi: 10.3324/haematol.2018.205526.

27. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(7): 1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.

28. Wang L, Chu X, Ma Y et al. A comparative analysis of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *Am J Med Sci* 2017; 354(3): 252–256. doi: 10.1016/j.amjms.2017.05.009.

29. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 190–195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233.

30. Zhang J, Chen H, Ma Y et al. Characterizing IgG4-related disease with 18F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(8): 1624–1634. doi: 10.1007/s00259-014-2729-3.

31. Tang CY, Chua WM, Cheng LT et al. 18F-FDG PET/CT manifestations of IgG4-related disease. *Br J Radiol* 2021; 94(1124): 20210105. doi: 10.1259/bjr.20210105.

32. Luo Y, Pan Q, Yang H et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with 68Ga-FAPI for imaging IgG4-related disease: comparison to 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2021; 62(2): 266–271. doi: 10.2967/jnumed.120.244723.

33. Liu S, Pan Q, Zhang H et al. Differences in fibroinflammatory activity shown on 68Ga-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT in the two subtypes of IgG4-related disease. *J Nucl Med* 2025; 66(4): 634–640. doi: 10.2967/jnumed.124.268943.

34. Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1485–1491. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217408.

35. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-rd), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22(1): 21–30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.

36. Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-rd. *Mod Rheumatol* 2021; 31(3): 529–533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710.
37. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol* 2017; 27(3): 381–391. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
38. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(1): 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
39. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(1): 7–19. doi: 10.1002/art.41120.
40. Ren H, Mori N, Sato S et al. American college of rheumatology and the european league against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease: an update for radiologists. *Jpn J Radiol* 2022; 40(9): 876–893. doi: 10.1007/s11604-022-01282-1.
41. Martínez Calabuig P, Fragió Gil JJ, González Mazario R et al. IgG4-related disease: effectiveness evaluation through umehara-okazaki 2011 and ACR/EULAR 2019 diagnostic criteria. *Med Clin (Barc)* 2024; 163(5): 217–223. doi: 10.1016/j.medcli.2024.03.026.
42. Vikse J, Midtvedt Ø, Fevang BS et al. Differential sensitivity of the 2020 revised comprehensive diagnostic criteria and the 2019 ACR/EULAR classification criteria across IgG4-related disease phenotypes: results from a Norwegian cohort. *Arthritis Res Ther* 2023; 25(1): 163. doi: 10.1186/s13075-023-03155-y.
43. Lopez-Gomez M, Moya-Alvarado P, Park HS et al. Comparative analysis of classification criteria in IgG4-related disease and evaluating diagnostic accuracy from a retrospective cohort in clinical practice. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(22): 2583. doi: 10.3390/diagnostics1422583.
44. Rajnochová-Bloudíčková S. IgG4-asociované onemocnění ledvin. *AVN* 2023; 29(4): 121–124.
45. Mizushima I, Morikage N, Ito E et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related periarteritis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis (IgG4pa/RPF) 2018, and proposal of a revised 2023 version for IgG4-related cardiovascular/retroperitoneal disease. *Circ J* 2024; 88(10): 1679–1688. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0026.
46. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. *Clin Exp Nephrol* 2021; 25(2): 99–109. doi: 10.1007/s10157-020-01993-7.
47. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J* 2020; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.
48. Naitoh I, Nakazawa T. Classification and diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Gut Liver* 2022; 16(1): 28–36. doi: 10.5009/gnl210116.
49. Takahira M, Goto H, Azumi A. The 2023 revised diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2024; 68(4): 293–301. doi: 10.1007/s10384-024-01072-4.
50. Bakshi N, Aggarwal A, Dhawan S et al. Assessing IgG4-related ophthalmic disease and its mimics: a comparison of ACR/EULAR, organ-specific and revised comprehensive diagnostic criteria. *J Clin Pathol* 2025; 78(8): 554–561. doi: 10.1136/jcp-2024-209552.
51. Czarnywojtek A, Agaimy A, Pietróńczyk K et al. IgG4-related disease: an update on pathology and diagnostic criteria with a focus on salivary gland manifestations. *Virchows Arch* 2024; 484(3): 381–399. doi: 10.1007/s00428-024-03757-0.
52. Takeshima K, Li Y, Kakudo K et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J* 2021; 68(1): 1–6. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0557.
53. Kanda M, Nagahata K, Moriyama M et al. The 2023 revised diagnostic criteria for IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod Rheumatol* 2025; 35(3): 542–547. doi: 10.1093/mr/roae096.
54. Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol* 2019; 29(2): 251–256. doi: 10.1080/14397595.2018.1548089.
55. Handa T, Matsui S, Yamamoto H et al. The 2022 revised diagnostic criteria for IgG4-related respiratory diseases. *Respir Investig* 2023; 61(6): 755–759. doi: 10.1016/j.resinv.2023.06.009.
56. Saitakis G, Chwalisz BK. The neurology of IgG4-related disease. *J Neurol Sci* 2021; 424: 117420. doi: 10.1016/j.jns.2021.117420.
57. Terris M, Mahler JV, Filho FVM et al. Clinical presentation, investigation findings, and outcomes of IgG4-related pachymeningitis: a systematic review. *JAMA Neurol* 2025; 82(2): 193–199. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3947.
58. Ng YZ, Bowen S, Phillips J et al. Neurological manifestations of immunoglobulin IgG4 related disease: a systematic review of 393 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2025; 96(11): 1109–1116. doi: 10.1136/jnnp-2025-336230.
59. Hasegawa S, Mine S, Hagiwara S. IgG4-related disease combined with autoimmune hemolytic anemia and steroid-responsive transient hypercalcemia. *Clin Med Insights Case Rep* 2015; 8: 51–55. doi: 10.4137/CCRep.52553.
60. Noguchi S, Yatera K, Jinbo M et al. IgG4-related lung disease associated with autoimmune hemolytic anemia: a case report and a literature review. *Intern Med* 2016; 55(17): 2469–2474. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6499.
61. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. Immunoglobulin G4 in primary Sjögren's syndrome and IgG4-related disease – connections and dissimilarities. *Front Immunol* 2024; 15: 1376723. doi: 10.3389/fimmu.2024.1376723.
62. 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.
63. Bashir F, Bashir M, Rafiq M et al. Symmetrical polyarthritis in IgG4-related sialadenitis: a diagnostic challenge with seronegative rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol* 2025; 9(1): 20. doi: 10.1186/s41927-025-00471-5.
64. Martín-Nares E, Delgado-de la Mora J, Martínez-Benítez B et al. Aortitis in rheumatoid arthritis: think on overlapping IgG4-related disease: scleritis and aortitis in early rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2021; 27(8S): S863. doi: 10.1097/RHU.0000000000001770.
65. Kotani H, Ohtsuka T, Okada S et al. A case of IgG4-related disease presented with kimura disease-like skin eruption, rheumatoid arthritis-like abnormality and interstitial pneumonia. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45(6): 733–734. doi: 10.1111/ced.14222.
66. Omar D, Chen Y, Cong Y et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(4): 718–726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380.
67. Akiyama M, Takeuchi T. IgG4-related disease: beyond glucocorticoids. *Drugs Aging* 2018; 35(4): 275–287. doi: 10.1007/s40266-018-0534-6.
68. Alsalamah NI, Alhrabi B, Alhumaily N et al. Efficacy and safety of glucocorticoid monotherapy versus the combination of glucocorticoid and immunosuppressive agents for immunoglobulin G4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2023; 15(10): e47099. doi: 10.7759/cureus.47099.
69. Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H et al. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol* 2015; 25(2): 199–204. doi: 10.3109/14397595.2014.950036.
70. Eroglu E, Sipahioglu MH, Senel S et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: a case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(16): 2309–2315. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2309.
71. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1171–1177. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605.
72. Ebbo M, Grados A, Samson M et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a french nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183844. doi: 10.1371/journal.pone.0183844.
73. Liu Y, Jin K, Yang Y et al. Efficacy and safety of rituximab induction therapy and effect of rituximab maintenance for IgG4-related disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2024; 127: 63–73. doi: 10.1016/j.ejim.2024.06.006.
74. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ et al. Rituximab maintenance therapy reduces rate of relapse of pancreaticobiliary immunoglobulin G4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(12): 1947–1953. doi: 10.1016/j.cgh.2018.02.049.
75. Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM et al. The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(5): 451–459. doi: 10.1111/aos.14048.
76. Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreaticobiliary disease: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2021; 21(7): 1395–1401. doi: 10.1016/j.pan.2021.06.009.
77. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(42): e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
78. Boyeva V, Alabsi H, Seidman MA et al. Use of rituximab in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol* 2020; 4: 40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9.
79. Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A, Lanzillotta M et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev* 2023; 22(3): 103273. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103273.
80. Dong Y, Zhang L, Nong L et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric castelman disease. *Ann Hematol* 2018; 97(9): 1641–1647. doi: 10.1007/s00277-018-3347-0.
81. Benad M, Koschel D, Herrmann K et al. Effects of cyclophosphamide and rituximab in patients with connective tissue diseases with severe interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(3): 483–488. doi: 10.55563/clinexprheumatol/o5t1f7.
82. San S, Lin CD, Tsai ST et al. Immunoglobulin G4-related disease presented as recurrent otitis media and mixed hearing loss treated with cyclophosphamide and rituximab: a case report. *Arch Rheumatol* 2018; 34(2): 233–237. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7178.
83. Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A et al. IgG4-related kidney disease: the effects of a rituximab-based immunosuppressive therapy. *Oncotarget* 2018; 9(30): 21337–21347. doi: 10.18632/oncotarget.25095.
84. Adam Z, Fojtík Z, Řehák Z et al. Polyclonal hypergammaglobulinemia, infiltration of salivary glands, lymphadenopathy and kidney damage – Mikulicz's disease, Sjögren syndrome or Castelman disease? Case report and overview of differential diagnosis and treatment. *Kli Onkol* 2025; 38(6): 447–463. doi: 10.48095/ccko.2025447.

85. Della-Torre E, Conti A, Berti A et al. Rituximab hypersensitivity in IgG4-related disease: successful desensitization in a patient with IgG4 rheumatoid factor. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(2): 276–279. doi: 10.1111/1756-185X.13021.
86. Lanzillotta M, Mapelli P, Dagna L et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2023; 116: 155–156. doi: 10.1016/j.ejim.2023.07.019.
87. Sun H, Zeng X, Li Y et al. Successful remission induction of IgG4-related ophthalmic disease by obinutuzumab therapy: a retrospective study of 8 patients. *Eye (Lond)* 2024; 38(4): 723–729. doi: 10.1038/s41433-023-02758-8.
88. Ginhör NE, Artinger K, Pollheimer MJ et al. Membranous nephropathy associated with immunoglobulin G4-related disease successfully treated with obinutuzumab. *Clin Kidney J* 2021; 15(3): 564–566. doi: 10.1093/ckj/sfab250.
89. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W et al. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2025; 392(12): 1168–1177. doi: 10.1056/NEJMoa2409712.
90. Nowak RJ, Benatar M, Cifaloni E et al. A phase 3 trial of inebilizumab in generalized myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2025; 392(23): 2309–2320. doi: 10.1056/NEJMoa2501561.
91. Nie T, Blair HA. Inebilizumab: a review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *CNS Drugs* 2022; 36(10): 1133–1141. doi: 10.1007/s40263-022-00949-7.
92. Herta T, Schröder M, Geisel D et al. Management of IgG4-related cholangitis: diagnosis, therapy, and long-term surveillance. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2025; 13: goaf032. doi: 10.1093/gastro/goaf032.
93. Chu SY, Vostiar I, Karki S et al. Inhibition of B cell receptor-mediated activation of primary human B cells by coengagement of CD19 and fcγmariib with FC-engineered antibodies. *Mol Immunol* 2008; 45(15): 3926–3933. doi: 10.1016/j.molimm.2008.06.027.
94. Perugino CA, Wallace ZS, Zack DJ et al. Evaluation of the safety, efficacy, and mechanism of action of obexelimab for the treatment of patients with IgG4-related disease: an open-label, single-arm, single centre, phase 2 pilot trial. *Lancet Rheumatol* 2023; 5(8): e442–e450. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00157-1.
95. Poo SX, Pepper RJ, Onwordi L et al. Sirolimus use in patients with subglottic stenosis in the context of granulomatosis with polyangiitis (GPA), suspected GPA, and immunoglobulins. *Scand J Rheumatol* 2021; 50(1): 52–57. doi: 10.1080/03009742.2020.1777324.
96. Matza MA, Perugino CA, Harvey L et al. Abatacept in IgG4-related disease: a prospective, open-label, single-arm, single-centre, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(2): e105–e112. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00359-3.
97. Peng Y, Zhang W. Abatacept for IgG4-related disease: therapeutic prospects according to disease immunophenotype. *Lancet Rheumatol* 2022; 4(2): e75–e76. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00390-8.
98. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1576–1578. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209368.
99. Kanda M, Kamekura R, Sugawara M et al. IgG4-related disease administered dupilumab: case series and review of the literature. *RMD Open* 2023; 9(1): e003026. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003026.
100. Della-Torre E, Lanzillotta M, Yacoub MR. Dupilumab as a. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(2): e24. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216945.
101. Yamamoto M, Yoshikawa N, Tanaka H. Efficacy of dupilumab reveals therapeutic target for IgG4-related disease: simultaneous control of inflammation and fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(3): e50. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217076.
102. Beck TC, Plante J, Robinson I et al. Immunoglobulin g4-related disease-associated dermatitis with pruritus: a positive response to dupilumab. *Life (Basel)* 2023; 13(3): 833. doi: 10.3390/life13030833.
103. Hoy SM. Dupilumab: a review in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Drugs* 2020; 80(7): 711–717. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9.
104. Coulomb D, Szablewski V, Robert N et al. A case of refractory IgG4-related disease successfully treated with daratumumab and lenalidomide. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64(2): 895–897. doi: 10.1093/rheumatology/keae448.
105. González-García A, Starita-Fajardo G, Lucena López D et al. New developments in the treatment of IgG4-related disease: a comprehensive clinical approach. *J Clin Med* 2025; 14(19): 6774. doi: 10.3390/jcm14196774.

Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby z pohledu roku 2026

Treatment of Erdheim-Chester disease from the perspective in 2026

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

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

Souhrn

Úvod: S objevy nových léčiv se léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby (Erdheim-Chester disease – ECD) postupně vyvíjí a mění. V textu je podán přehled účinných léčiv dostupných v roce 2026 pro pacienty s ECD. **Léčebné možnosti:** Považujeme za vhodné léčbu rozčlenit na léčbu cílicí na zánětlivou reakci indukovanou ECD a léčbu cílicí na maligní histiocyty. Pro utlumení zánětlivé reakce lze použít vysoké dávky glukokortikoidů, ale jen krátkodobě. Pro dlouhodobé tlumení zánětlivé reakce se nejčastěji používá anakinra. V ojedinělých případech byl popsán podobný efekt po kanakinumabu, dále po sirolimu a anti-TNF preparátech. Anakinra se používá jak samostatně, tak v kombinaci s dalšími léky. Buňky ECD podobně jako buňky histiocytózy z Langerhansových buněk jsou odvozeny od monocytární linie, která je podobně jako lymfocytární linie velmi senzitivní na kladribin (2-chlordeoxyadenozin). Tento lék je nejúčinnějším lékem ze skupiny cytostatik pro pacienty s ECD. V několika menších klinických studiích byl popsán přínos léčby interferonem alfa. A tak interferon alfa i přes jeho nežádoucí účinky představuje jednu z léčebných alternativ. V případech závažného průběhu ECD a přítomnosti mutace *BRAF^{V600E}* je doporučován vemurafenib anebo dabrafenib. U pacientů se závažným průběhem bez přítomné mutace *BRAF^{V600E}* jsou doporučovány inhibitory MEK kináz, trametinib anebo kobimetinib. V literatuře lze najít protichůdné závěry prací hodnotící závislost účinnosti kobimetinibu a trametinibu na detekci mutací *MAPK* signální dráhy. Cílená léčba je spojená s četnými nežádoucí účinky, ale i rizikem recidivy po jejím přerušení. Pokud podané léky vyvolávají zánětlivou odpověď, tak se opět používá anakinra pro její tlumení. **Závěr:** Pro správnou volbu léčby ECD je vždy vyžadováno zhodnocení rozsahu choroby a míry poškození organismu touto nemocí.

Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – anakinra – kladribin – interferon alfa – vemurafenib – dabrafenib – trametinib – kobimetinib

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: 13. 4. 2026

Přijato/Accepted: 19. 4. 2026

doi: 10.48095/ccko2026255

Summary

Background: With the discovery of new drugs, treatment of Erdheim-Chester disease (ECD) is gradually evolving and changing. The text provides an overview of effective drugs available in 2026 for patients with ECD. **Treatment options:** We consider it appropriate to divide treatment into treatment targeting the inflammatory reaction induced by ECD, and treatment targeting malignant histiocytes. To suppress the inflammatory reaction, high doses of glucocorticoids can be used, but only short-term. For long-term suppression of the inflammatory reaction, anakinra is most commonly used. In rare cases, a similar effect has been reported with canakinumab, as well as with sirolimus and anti-TNF drugs. Anakinra is used both alone and in combination with other drugs. ECD cells, like histiocytosis cells from Langerhans cells, are derived from a monocytic lineage, which similarly to the lymphocytic lineage, is very sensitive to cladribine (2-chloro-2'-deoxyadenosine). This drug is the most effective cytostatic agent for patients with ECD. In several smaller clinical studies, the benefit of treatment with interferon alfa has been described. Thus, interferon alfa, despite its side effects, represents one of the treatment options. In cases of severe ECD and the presence of the *BRAF*^{V600E} mutation, two drugs are recommended – vemurafenib and dabrafenib. For patients with a severe course without the *BRAF*^{V600E} mutation, MEK kinase inhibitors trametinib and cobimetinib are recommended. The literature contains conflicting conclusions in studies evaluating the dependence of the effectiveness of these drugs on the detection of mutations in the *MAPK* signaling pathway. Targeted therapy is associated with numerous side effects, as well as the risk of relapse after its discontinuation. If the administered drugs trigger an inflammatory response, anakinra is again used to suppress it. **Conclusion:** Treatment of ECD always requires an assessment of the extent of the disease and degree of organ damage in order to choose the appropriate therapy.

Key words

Erdheim-Chester disease – anakinra – cladribine – interferon alfa – vemurafenib – dabrafenib – trametinib – cobimetinib

Úvod

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je systémové xantogranulomatózní onemocnění. ECD je charakterizována proliferací a akumulací histiocyty v pojivové tkáni různých orgánů. S proliferací nádorových buněk je spojena tvorba zánětlivého nádorového stromatu, které je podkladem systémové zánětlivé reakce (B-symptomů). ECD obvykle postihuje kosti, tvoří infiltraáty v retroperitoneu komprimující uretery, infiltruje perikard, což vede k perikarditidě, infiltruje srdce a mozek (nejčastěji hypotalamus a hypofýzu), tvoří infiltraáty v orbitách, které způsobují exoftalmus [1,2]. Příznaky ECD a její zobrazení v různých modalitách vyšetření jsou podrobně popsány v článku Rozdíly v zobrazení Erdheimovy-Chesterovy choroby FDG-PET/CT, NaF-PET/CT vyšetřením a scintigrafií skeletu [3]. V citovaném textu je důraz kladen na symptomy a zobrazení, ale není v něm podrobně rozebrána léčba, proto chceme v tomto textu předložit podrobné informace o léčbě této nemoci.

Epidemiologie

ECD patří mezi velmi vzácné nemoci, její výskyt byl až do roku 2023 charakterizován pouze počtem popsanych případů. V roce 2023 byla zveřejněna první epidemiologická data ze společné studie italských a francouzských center. Autoři

této studie konstatovali, že výskyt nemoci má v obou zemích stoupající trend, spojený zřejmě s lepší informovaností lékařů. Průměrná incidence ECD v Itálii a Francii v letech 2018–2020 byla 3,5 případu na 10 milionů dospělých obyvatel. Autoři této analýzy připomínají, že v roce 2006 byly zveřejněny popisy asi 260 případů, zatímco v roce 2025 již byl počet popsanych případů přes 1 500 [4].

V roce 2025 byla zveřejněna další epidemiologická studie, tentokrát ze Spojených států (USA), která stanovila celkovou incidenci ECD 1,3 případu na 10 milionů obyvatel, vč. dětí. Medián věku stanovení diagnózy byl 57 let. Ve věkovém rozmezí 55–59 let byla incidence 4,2 případu na 10 milionů obyvatel, ve věkovém rozmezí 45–74 let 3 případy na 10 milionů obyvatel [5].

Obě epidemiologické studie potvrdily nárůst incidence v posledních letech díky lepší diagnostice a zlepšujícímu se povědomí lékařů o této nemoci. Informace o rozsahu nemoci dříve přinášelo CT a MR zobrazení. Funkční PET/CT zobrazení radiofarmakem fluorodeoxyglukózou (FDG) podstatně zlepšilo a zpřesnilo informovanost o rozsahu této choroby ve srovnání s anatomickým zobrazením pomocí CT i MR [6–8].

Léčba

Léčbu ECD lze z didaktických důvodů rozdělit na:

- léčbu tlumící zánětlivou reakci;
- léčbu inhibující proliferaci maligních buněk [1,2].

Obě tyto léčebné modalitty lze navzájem kombinovat ku prospěchu pacienta.

Léčba tlumící zánětlivou reakci provázející ECD

Glukokortikoidy ve vyšších dávkách mají potenciál tlumit zánětlivou reakci stromálních buněk ECD, nicméně nutné jsou vysoké dávky kortikoidů, které není možné dlouhodobě podávat. Proto jsou hledány a testovány další léky, které tlumí zánětlivou reakci vyvolanou touto chorobou.

Nejvíce zkušeností je s anakinrou, antagonistou receptoru pro interleukin-1 (IL-1), jejíž hlavní indikací jsou autoimunitní choroby a další revmatologické nemoci.

První popis úspěšné léčby tří pacientů s ECD zveřejnili autoři z Francie v roce 2010. Tato zpráva podnítila další testování anakinry u pacientů s ECD. K dispozici je více popisů případů a jedna retrospektivní klinická studie s 12 pacienty léčenými anakinrou. U tří pacientů bylo v této studii podávání anakinry přerušeno pro intoleranci, takže dlouhodobou léčbu podstoupilo devět pacientů.

Choroba u pěti výrazně regredovala a pacienti popisovali subjektivní

Tab. 1. Přehled publikací hodnotících léčbu ECD anakinrou.

Autor a rok publikace	Počet pacientů	Léčebná odpověď	Hodnocení léčby anakinrou
Aouba et al. 2010 [9]	3	3 PR	dva pacienti rezistentní na INF alfa a jeden dříve neléčený; u všech klinické zlepšení při léčbě anakinrou
Tran et al. 2011 [10]	1	1	jeden pediatrický pacient, při léčbě anakinrou klinické zlepšení
Aubert et al. 2013 [11]	1	1 PR	po léčbě anakinrou se zmenšily infiltráty a snížila se akumulace FDG při kontrolním PET/CT zobrazení
Killu et al. 2013 [12]	1	1 PR	klinické zlepšení pacienta s kardiálním poškozením při léčbě anakinrou
Darstein et al. 2014 [13]	1	1	klinické zlepšení pacienta léčeného anakinrou
Podestà et al. 2014 [14]	1	1	zmenšení retroperitoneálních infiltrátů a zlepšení funkce ledvin následkem léčby anakinrou
Cohen et al. 2014 [15]	1	1	zmenšení klinických projevů nemoci při léčbě anakinrou
Courcoul et al. 2014 [16]	1	1	zmenšení klinických projevů nemoci při léčbě anakinrou
Szturz et al. 2014 [17]	1	1	vymizení xantelasmat u pacienta léčebného anakinrou
Cohen-Aubart et al. 2016 [18]	12	PR u 5 z 9	u tří pacientů léčba přerušena pro netoleranci; klinicky se zlepšilo pět z devíti léčených nemocných
Diamond et al. 2016 [19]	2	2	u obou pacientů regrese nemoci v CNS (MR hodnocení) v průběhu léčby anakinrou
Franconieri et al. 2018 [20]	4	CR 2 PR 2	použití dvojnásobné dávky anakinry 2 × 100 mg denně, což vedlo k výraznějšímu klinickému zlepšení než při nižší dávce
Morón-Ocaña et al. 2024 [21]	1	1	ústup masivních infiltrátů více v průběhu léčby anakinrou
Tomelleri et al. 2018 [22]	1	1	ústup perikarditidy způsobené ECD při léčbě anakinrou

CNS – centrální nervová soustava, ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, FDG – fluorodeoxyglukóza, MR – magnetická rezonance, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií

zlepšení. Přehled popisovaných případů je uveden v tab. 1 [9–22]. Anakinra se u ECD stále těší velké oblibě. Novějším postupem je použití kanakinumabu, humánní protilátky typu IgG_k proti IL-1. Kanakinumab odstraňuje nutnost denně si aplikovat anakinru podkožně, infuze kanakinumabu se podávají v několikátýdenních intervalech [23].

Systémovou zánětlivou reakci tlumí také sirolimus. Léčba ECD sirolimem byla popsána v klinické studii s deseti pacienty. U osmi z deseti léčených bylo popsáno dlouhodobé zlepšení. Choroba progredovala pouze u dvou z deseti pacientů léčených sirolimem [24]. Léčebný účinek sirolimu je také dokumentován v několika případech [25,26].

Použity byly také léky blokující tumor nekrotizující faktor (anti-TNF preparáty). Tyto léky se běžně používají u revmatických chorob. Léčba anti-TNF preparáty vedla ke zmenšení intenzity klinických příznaků ECD [27–29].

V ojedinělých případech byla použita také inhibice IL-6 pomocí tocilizumabu [30,31]. Další preparát, který blokuje IL-6, je siltuximab, u nás používaný pro léčbu multicentrické Castlemanovy nemoci. Zatím v databázi PubMed není žádná zpráva o použití siltuximabu pro léčbu ECD.

U ECD existuje tedy více léků, které lze použít k tlumení zánětlivé reakce. Na našem pracovišti v této indikaci používáme již léta anakinru, se kterou máme zkušenost z četných jiných diagnóz (syndrom Schnitzlerové, Stillova nemoc dospělých, SAPHO (synovitis, acne conglobata nebo fulminans, palmoplantární pustulóza, hyperostóza, osteitida) syndrom.

Léčba cílicí na maligní histiocyty Cytostatika

Po definici této choroby bylo nutno hledat léky, které by její průběh zmírnily či ji zcela potlačily.

Tak byly s větším či menším úspěchem zkoušeny léky, které byly v dané době dostupné. V 80. a 90. letech minulého století byla u pacientů s ECD testována v té době dostupná cytostatika. Alespoň nějaký úspěch byl zaznamenán v jednotlivých případech po podání vinkristinu, vinblastinu, metotrexátu, cyklofosfamidu, etoposidu, mitoxantronu a bleomycinu. Přehled těchto starších prací je uveden v přehledovém textu [32].

Purinová analoga, fludarabin a kladribin se do praxe dostaly až v 90. letech minulého století a u histiocytóz se nejvíce prosadil kladribin. Kladribin je cytostaticky účinný až ve své fosforylované formě. Míra cytostatického účinku závisí na intracelulární koncentraci této fosforylované formy. A ta je nejvyšší v lymfocytárních a monocytárních buňkách, kde je vysoká aktivita fosforylujících enzymů, a naopak nízká aktivita 5-fosfatáz, které jej defosforylují (deaktivují). Histiocytární choroby jsou

Tab. 2. Přehled publikací popisujících léčbu ECD kladribinem.

Autor a rok publikace	Počet pacientů	Léčebná odpověď	Hodnocení léčby kladribinem
Myra et al. 2004 [35]	1	PR	remise trvající > 2 roky u pacienta s progresí po etoposidu a cyklofosfamid
Adam et al. 2011 [36]	1	CR	CR stále u tohoto pacienta trvá
Azadeh et al. 2016 [37]	1	PR	pacient progredující na INF se dostal do PR po léčbě kladribinem
Blomstrand et al. 2016 [38]	1	PR	pacient nereagující na INF se zlepšil po kladribinu
Perić et al. 2016 [39]	1	PR	pacient nereagující na INF se dostal do dlouhodobé remise po kladribinu
	21 celkem	ORR 52 %	
	9 v I. linii	CR 6 %	
Goyal et al. 2017 [40]	12 v další linii	PR 46 % SD 18 %	medián trvání léčebné odpovědi byl 9 (6–129) měsíců; při léčbě kladribinem progredovalo jen 20 % pacientů
Tamura et al. 2018 [41]	1	1 PR	u dříve neléčeného pacienta se zmenšily infiltráty ECD

CR – kompletní léčebná odpověď (remise), ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, INF – interferon, ORR – celková léčebná odpověď, PR – parciální léčebná odpověď (remise), SD – stabilizované onemocnění

odvozeny z monocytární linie, a proto je kladribin účinným lékem pro tyto nemoci [33].

První použití kladribinu u histiocytární malignity popsali Saven et al. v roce 1993 [34]. Ze všech histiocytárních chorob je nejčastější histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH). A právě u té popsal Saven velmi dobrý léčebný účinek kladribinu [34]. LCH a ECD mají podobné klinické projevy a někdy jsou u jednoho pacienta morfologicky prokázány obě tyto nemoci. Proto byl kladribin podán pacientovi s ECD, který progredoval po léčbě etoposidem a dalšími klasickými cytostatiky. Podání kladribinu u něj vedlo k remisi trvající přes 2 roky [35]. Následně byly popsány další četné případy úspěšné léčby ECD kladribinem, které shrnuje tab. 2 [35–41]. K dispozici je pouze jedna retrospektivní studie z Mayo Clinic. Na tomto pracovišti měli v době publikace soubor 63 pacientů s touto chorobou a 21 z nich bylo léčeno kladribinem.

Kladribin byl podán 9 pacientům jako léčba I. linie a 12 pacientům jako léčba další linie. Medián podaných cyklů byl pouze 2,5 (rozmezí 1–6). Po léčbě kladribinem se zlepšilo 52 % pacientů, z toho u 6 % léčených šlo o kompletní remisi,

u 46 % o parciální remisi a u 18 léčených došlo ke stabilizaci choroby. Medián trvání léčebné odpovědi byl 9 měsíců (rozmezí 6–129 měsíců). K radiologicky dokumentovanému ústupu ECD došlo u 54 % léčených. Pouze u 20 % pacientů nemoc při léčbě kladribinem progredovala [40].

Z popisu těchto případů vyplývá, že kladribin má u této choroby podstatně lepší účinnost než jiná dříve testovaná chemoterapeutika.

U ECD jsme našli pouze jednu zprávu popisující pozitivní výsledek léčby cytosin-arabinosidem [42]. U příbuzné nemoci, LCH, je cytosin arabinosid často používán alespoň u pediatrických pacientů.

Interferon alfa

Interferon alfa byl prvním biologickým lékem používaným pro maligní choroby. Byl testován koncem minulého století snad u všech diagnóz. Největšího úspěchu dosáhl interferon alfa u myeloproliferativních chorob, ale používal se také v rámci udržovací léčby mnohočetného myelomu po mnoho let, dokud nepřevládá názor, že nežádoucí účinky této léčby převáží popsané nevelké prodloužení remisí. Dnes již není u mnohočetného myelomu používán.

Příznivý účinek léčby ECD interferonem alfa byl poprvé demonstrován v roce 2005 na třech pacientech s ECD, u nichž při aplikacích interferonu alfa ustoupily příznaky choroby [43]. Tato zpráva podnítila jeho další testování. Výsledky prací popisujících účinek interferonu alfa shrnuje tab. 3 [43–50].

Interferon alfa byl podáván několika relativně velkým souborům pacientů, a proto je v mezinárodním doporučení zmiňován jako účinný lék. Nežádoucí účinky interferonu alfa jsou však velmi obtěžující a velmi negativně ovlivňují kvalitu života. Strohé konstatování jedné z uvedených publikací, že interferon alfa byl dobře tolerován, si vysvětlujeme tak, že autoři této práce s pacienty o nežádoucích účincích interferonu osobně nemluvili, a tak o nich nevěděli. Proto se domníváme, že kladribin a anakinra, které jsou lépe tolerované, jsou pro iniciační léčbu vhodnějšími léky než interferon alfa.

Cílené léky vemurafenib a dabrafenib

Vemurafenib je *BRAF* inhibitor, který se váže na protein vzniklý mutací genu *BRAF*^{V600E} a inhibuje další fosforylaci. Má dlouhý poločas a je vylučován hepatální cestou do stolice. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, patří k nim artralgie,

Tab. 3. Publikace hodnotící léčbu ECD pomocí INF alfa.

Autor a rok publikace	Počet pacientů	Výsledek léčby INF alfa
Braiteh et al. 2005 [43]	3	u tří pacientů dosaženo PR, ústup potíží a zmenšení protruze očních bulbů při léčbě INF alfa
Haroche et al. 2006 [44]	8	částečné zlepšení některých projevů u pěti z osmi léčených; léčba ukončena v jednom případě pro depresi indukovanou INF, dva pacienti v průběhu léčby INF alfa zemřeli
Suzuki et al. 2010 [45]	1	klinické zlepšení vlivem léčby INF alfa
Arnaud et al. 2011 [46]	53, INF léčeno 46	multivariační analýza prokázala, že postižení CNS mělo negativní prognostický význam, zatímco léčba INF alfa byla vyhodnocena jako nezávislý pozitivní prognostický faktor
Hervier et al. 2012 [47]	24	jen 25 % pacientů se v průběhu léčby zhoršilo, ostatní (75 %) hodnoceni jako stabilizace či zlepšení; autoři uvádějí, že léčba byla dobře tolerována, což nekoresponduje s našimi zkušenostmi s INF alfa
Nakhleh et al. 2016 [48]	1	progrese srdeční tamponády při léčbě INF alfa
Cao et al. 2019 [49]	32	ve skupině pacientů léčených INF alfa byly dosaženy tyto výsledky: ORR 80,0 %, z toho CR 33,3 %, PR 36,7 % a SD 10 %
Lim et al. 2023 [50]	1	parciální zlepšení u jednoho pacienta vlivem podávání INF alfa

CNS – centrální nervová soustava, CR – kompletní léčebná odpověď (remise), ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, INF – interferon, ORR – celková léčebná odpověď, PR – parciální léčebná odpověď (remise)

alopecie, nauzea, fotosenzitivita, uveitida, prodloužení QT intervalu a tvorba kožních papilomů. Lék je v plné dávce obtížně tolerován, a často je proto používán v redukováných dávkách [32].

Vemurafenib dosáhl prodloužení délky přežití bez progrese (progression free survival – PFS) u pacientů s mutací *BRAF*^{V600E} v maligní tkáni, vč. ECD [51–53]. Duální léčba vemurafenibem (nebo jiným *BRAF* inhibitorem) s *MEK* inhibitory dosahuje lepších výsledků [1,2,32].

Dabrafenib je kompetitivní *BRAF* inhibitor. Jeho poločas je pouze 8,4 hod a je vylučován hepatální cestou. Má četné interakce s dalšími léky, třeba prodloužení eliminace vlivem ketokonazolu či trametinibu. Má také četné nežádoucí účinky, jako je tvorba keratóz, zvýšená četnost kožních karcinomů, horečky, myalgie, zácpa a zánět sliznice nosohltanu (nasopharyngitis). Dabrafenib může mít vyšší účinnost při postižení mozku ECD než vemurafenib díky příznivější distribuci [54–58]. Goyal et al. popsali v souboru 64 pacientů léčených *BRAF* inhibitory sice 85 % léčebných odpovědí, ale u 61 % z nich bylo nutné léčbu přerušit pro nežádoucí účinky [59].

Cílené léky trametinib a kobimetinib

Trametinib je inhibitor kinázy *MEK*. Anti tento lék není prost nežádoucích účinků. U pacientů může způsobit kardiotoxicitu, únavu, uveitidu, léky indukovanou hepatitidu, akneiformní dermatitidu a průjem [32].

K dispozici je studie 26 dospělých pacientů s histiocytózami (17 s ECD), kteří byli léčeni trametinibem. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly kožní změny, i když byly použity nízké dávky (0,5–1,0 mg trametinibu/den). Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 71 % pacientů a z nich osm nemělo prokázanou *BRAF*^{V600E} mutaci. Autoři tyto zkušenosti získané v USA shrnuli do konstatování, že *MEK* inhibitor trametinib je účinný i u pacientů s neprokázanou mutací *BRAF*^{V600E} [60]. Mimo výše uvedenou studii je v literatuře popsáno více případů ECD úspěšně léčených trametinibem, případně jeho kombinací s dabrafenibem [61–64].

Kobimetinib je nejnovějším *MEK* inhibitorem, který přišel do klinické praxe po trametinibu. Opět je dominantně vylučován hepatální cestou do stolice. Literatura uvádí četné lékové interakce

a popisuje ovlivnění plazmatických hladin kobimetinibu jinými léky. K nežádoucím účinkům kobimetinibu patří fotosenzitivita, zvýšení jaterních enzymů, nauzea a kožní změny. Lékaři, kteří mají zkušenosti s oběma léky, uvádějí, že kobimetinib je lépe tolerován než trametinib [1,2,32]. U nás je kobimetinib dostupný pod názvem Cotellic po schválení plátcem zdravotní péče.

Empirická léčba *MEK* inhibitory je považována za rozumný přístup pro pacienty bez průkazu mutace *BRAF*^{V600E}, ale i bez detekce mutací *MAPK* signální dráhy, pokud mají závažné orgánové poškození [1,2].

Francouzští autoři popsali dobrý efekt *MEK* inhibitorů bez závislosti na výsledku vyšetření mutace *MAPK* signální dráhy. Jejich studie s 80 pacienty s prokázanou ECD dosáhla léčebné odpovědi u 61 % pacientů s prokázanou mutací *MAPK* signální dráhy a u 63 % bez průkazu mutací v *MAPK* signální dráze [65]. Případné zánětlivé komplikace při cílené léčbě lze tlumit anakinrou [66–68].

Skupina z Mayo Clinic a Alabamy má na to jiný názor, uvádí, že mutační status *MAPK-ERK* signální dráhy zásadně

ovlivňuje výsledek léčby. V jejich skupině 20 léčených pacientů s ECD byla léčebná odpověď signifikantně vyšší u pacientů s mutací dráhy *MAPK-ERK*, dosáhla 93,3 %, zatímco u pacientů s nemutovanou dráhou *MAPK-ERK* byla léčebná odpověď jen 40 %. A také interval PFS byl signifikantně prodloužen u pacientů s mutací *MAPK-ERK* dráhy oproti pacientům bez této mutace [69].

Uvedením těchto dvou protichůdných závěrů chceme jen ilustrovat, že názory jsou ve vývoji.

Dle posledních guidelines je kobimetinib léčbou volby pro pacienty s agresivní chorobou bez průkazu mutace *BRAF^{V600E}*, nereagující na anakinru či kladribin [70,71]. Pro pacienty, u nichž léčba kladribinem a anakinrou není účinná, představují tyto léky (trametinib a kobimetinib) zatím jedinou reálně dostupnou alternativu na prodloužení života. Společným problémem cílené léčby je nutnost jejího dlouhodobého, ne-li doživotního podávání, jinak ECD relabuje.

S cílenou léčbou vemurafenibem, dabrafenibem a kobimetinibem u pacientů s ECD nemáme vlastní zkušenosti.

Závěr

Léčba *BRAF* inhibitory (vemurafenibem nebo dabrafenibem) v I. linii je doporučována pacientům s multisystémovým onemocněním s život ohrožujícím průběhem s prokázanou *BRAF^{V600E}* mutací. Výběr *BRAF* inhibitoru by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.

Pro pacienta s mutací *BRAF^{V600E}*, ale bez závažného orgánového poškození, je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, zda inhibitor *BRAF^{V600E}* nebo klasická cytotoxická léčba (kladribin), anebo anakinra. Mezinárodní doporučení uvádějí i interferon alfa, byť má četné nežádoucí účinky [1,2].

Pro pacienty bez průkazu mutace *BRAF^{V600E}* s agresivní chorobou se doporučují inhibitory dráhy *MAPK-ERK* trametinib anebo kobimetinib [1,2]. Doufejme, že časem se objeví další, ještě účinnější a lépe tolerované léky pro pacienty s ECD.

FDG-PET/CT je metodou volby pro stanovení rozsahu choroby, ale i pro

hodnocení léčebné odpovědi. Doporučuje se kontrolní FDG-PET/CT vyšetření ve 3. a 6. měsíci od zahájení léčby ke zjištění efektu léčby. Nejvíce postižené orgány (srdce, mozek, orbity) je vhodné cíleně vyšetřit CT nebo MR zobrazením. Endokrinopatie jsou u osob s ECD neměnné [1,2]. Naopak pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit [1,2,70,71].

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.2019003507.
- 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.
- Řehák Z, Stejskal V, Adam Z et al. 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. Popis případu a přehled symptomů nemoci. *Klin Onkol* 2026; 39(3): 199–211. doi: 10.48095/ccko2026199.
- Peyronel F, Haroche J, Campochiaro C et al. Epidemiology and geographic clustering of Erdheim-Chester disease in Italy and France. *Blood* 2023; 142(24): 2119–2123. doi: 10.1182/blood.2023021670.
- Tessier S, Abeykoon JP, Ruan G et al. Histo-Care Network. Epidemiology of Erdheim-Chester disease in the United States: a SEER-based analysis. *Blood Neoplasia* 2025; 3(1): 100188. doi: 10.1016/j.bneo.2025.100188.
- Kirchner J, Hatzoglou V, Buthorn JB et al. F-FDG PET/CT versus anatomic imaging for evaluating disease extent and clinical trial eligibility in Erdheim-Chester disease: results from 50 patients in a registry study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(4): 1154–1165. doi: 10.1007/s00259-020-05047-8.
- Aswani Y, Patel A, Zhan X et al. Imaging in Erdheim-Chester disease. *Radiographics* 2024; 44(9): e240011. doi: 10.1148/rq.240011.
- Řehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *Nukl Med* 2018; 7(3): 50–52.
- Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010; 116(20): 4070–4076. doi: 10.1182/blood-2010-04-279240.
- Tran TA, Pariente D, Lecron JC et al. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1 targeting drugs. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 4031–4032. doi: 10.1002/art.30638.
- Aubert O, Aouba A, Deshayes S et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine* 2013; 80(2): 206–207. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.005.
- Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): e115–117. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.057.
- Darstein F, Kirschev S, Heckl S et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease with combination of interleukin-1-targeting drugs and high-

-dose glucocorticoids. *Intern Med J* 2014; 44(1): 90–92. doi: 10.1111/imj.12329.

14. Podestà MA, Graziani G, Reggiani F et al. Improvement of Erdheim-Chester disease-related renal failure after treatment with anakinra. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33(3): 165–167. doi: 10.1016/j.krcp.2014.07.007.

15. Cohen PR, Kurzrock R. Anakinra-responsive lichen planus in a woman with Erdheim-Chester disease: a therapeutic enigma. *Dermatol Online J* 2014; 20(1): 21241.

16. Courcou A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 175–177. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.013.

17. Szturz P, Adam Z, Řehák Z et al. Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade. *Intern Med J* 2014; 44(6): 617–618. doi: 10.1111/imj.12441.

18. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. *Blood* 2016; 127(11): 1509–1512. doi: 10.1182/blood-2015-09-672667.

19. Diamond EL, Abdel-Wahab O, Durham BH et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim-Chester disease. *Blood* 2016; 128(14): 1896–1898. doi: 10.1182/blood-2016-06-725143.

20. Francioni 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.

21. Morón-Ocaña JM, Pérez-Gil A. Erdheim-Chester disease *BRAF* (–) diagnosis through cutaneous manifestations and good response with anakinra treatment. *An Bras Dermatol* 2024; 99(5): 745–747. doi: 10.1016/j.abd.2023.02.012.

22. Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim-Chester disease. *Front Immunol* 2018; 9: 1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233.

23. Tran TA, Pariente D, Guitton C et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with canakinumab. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2312–2314. doi: 10.1093/rheumatology/keu344.

24. Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood* 2015; 126(10): 1163–1171. doi: 10.1182/blood-2015-01-620377.

25. Haroche J, Amoura Z. Mtor: a new target in Erdheim-Chester disease? *Blood* 2015; 126(10): 1151–1152. doi: 10.1182/blood-2015-07-650796.

26. van Bommel EFH, van der Zijden MA, Smak Gregoor PJH et al. Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease. *Acta Oncol* 2019; 58(6): 901–905. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648.

27. Dagna L, Corti A, Langheime S et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): e286–290. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9911.

28. Cohen-Aubart F, Maksud P, Emile JF et al. Efficacy of infliximab in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(9): 1387–1390. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212678.

29. Jia X, Ning X, Bai Q et al. Combination of adalimumab with lower dose of methylprednisolone in Erdheim-Chester disease with systemic involvement. *Acta Oncol* 2017; 56(5): 753–756. doi: 10.1080/0284186X.2016.1276213.

30. Berti A, Cavalli G, Guglielmi B et al. Tocilizumab in patients with multisystem Erdheim-Chester disease. *Oncoimmunology* 2017; 6(6): e1318237. doi: 10.1080/2162402X.2017.1318237.

31. Boiten HJ, Libourel EJ. Multifocal sclerotic lesions in Erdheim-Chester disease successfully treated with tocilizumab. *Immunotherapy* 2025; 17(13): 913–916. doi: 10.1080/1750743X.2025.2561393.

32. Kulkarni AM, Gayam PKR, Aranjani JM. Advances in understanding and management of Erdheim-Chester disease. *Life Sci* 2024; 348: 122692. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122692.
33. Adam Z. Hematologické choroby nízkého stupně malignity, standardní léčebné postupy a zhodnocení účinnosti 2-chlorodeoxyadenosinu. Brno: Masarykova univerzita 1997. 251 s.
34. Saven A, Figueroa ML, Piro LD et al. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis x. *N Engl J Med* 1993; 329(10): 734–735. doi: 10.1056/NEJM199309023291013.
35. Myra C, Sloper L, Tighe PJ et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(6): 844–847. doi: 10.1136/bjo.2003.035584.
36. Adam Z, Koukalová R, Šprávková A et al. Úspěšná léčba Erdheimovy-Chesterovy nemoci chemoterapií obsahující 2-chlorodeoxyadenosin. Popis dvou případů a přehled literatury. *Vnitř Lek* 2011; 57(6): 576–589.
37. Azadeh N, Tazelaar HD, Gotway MB et al. Erdheim Chester disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep* 2016; 18: 37–40. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.03.008.
38. Blomstrand L, Thor A, Hagberg H. Erdheim-Chester disease presenting as periodontal disease: experience of treatment with cladribine, interferon- α , local radiotherapy and anakinra. *Acta Oncol* 2016; 55(2): 248–250. doi: 10.3109/0284186X.2015.1023463.
39. Perić P, Antić B, Knežević-Usaj S et al. Successful treatment with cladribine of Erdheim-Chester disease with orbital and central nervous system involvement developing after treatment of langerhans cell histiocytosis. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(1): 83–87. doi: 10.2298/vsp140915037p.
40. Goyal G, Shah MV, Call TG et al. Clinical and radiologic responses to cladribine for the treatment of Erdheim-Chester disease. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1253–1256. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0041.
41. 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 Hematop* 2018; 58(4): 161–165. doi: 10.3960/jslr.18015.
42. Cao XX, Niu N, Sun J et al. Efficacy of intermediate-dose cytarabine in central nervous system-relapsed wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Ann Hematol* 2018; 97(1): 185–187. doi: 10.1007/s00277-017-3114-7.
43. Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-langerhans-cell histiocytosis, with interferon- α . *Blood* 2005; 106(9): 2992–2994. doi: 10.1182/blood-2005-06-2238.
44. Haroche J, Amoura Z, Trad SG et al. Variability in the efficacy of interferon- α in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3330–3336. doi: 10.1002/art.22165.
45. Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon- α . *Leuk Res* 2010; 34(1): e21–e24. doi: 10.1016/j.leukres.2009.07.026.
46. Arnaud L, Hervier B, Néel A et al. CNS Involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011; 117(10): 2778–2782. doi: 10.1182/blood-2010-06-294108.
47. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon- α . *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(6): 907–913. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.004.
48. Nakhleh A, Slobodin G, Elias N et al. Rapid progression to cardiac tamponade in Erdheim-Chester disease despite treatment with interferon α . *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 621–624. doi: 10.3109/14397595.2014.905235.
49. Cao XX, Niu N, Sun J et al. Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon- α treatment among patients with Erdheim-Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 11. doi: 10.1186/s13023-018-0988-y.
50. Lim Y, Yoon SE, Cho J et al. Case report of Erdheim-Chester disease successfully treated with pegylated interferon: a single-center experience. *Cancer Res Treat* 2023; 55(3): 1053–1057. doi: 10.4143/crt.2022.1535.
51. Shen KN, Chang L, Niu N et al. Pulmonary Erdheim-Chester disease successfully treated with vemurafenib. *Ann Hematol* 2024; 103(2): 673–675. doi: 10.1007/s00277-023-05534-6.
52. Aziz SN, Proano L, Cruz C et al. Vemurafenib in the treatment of erdheim chester disease: a systematic review. *Cureus* 2022; 14(6): e25935. doi: 10.7759/cureus.25935.
53. Bozan E, Darçın T, Yaman S et al. An effective treatment in Erdheim Chester disease: vemurafenib: a case report. *J Med Case Rep* 2023; 17(1): 426. doi: 10.1186/s13256-023-04153-z.
54. Liu ZZ, Liu WT, Miao HL et al. Efficacy and safety of dabrafenib in Erdheim-Chester disease. *Ann Hematol* 2025; 104(11): 5669–5676. doi: 10.1007/s00277-025-06707-1.
55. Yuen CA, Bao S, Aung MS et al. Dabrafenib and steroids for the treatment of Erdheim-Chester disease with extensive CNS involvement: a case report. *Per Med* 2024; 21(2): 71–78. doi: 10.2217/pme-2023-0137.
56. Salama H, Fahed Alzayed M, Alharbi KG et al. Erdheim-Chester disease successfully treated with front-line single-agent dabrafenib. *Am J Case Rep* 2022; 23: e935090. doi: 10.12659/AJCR.935090.
57. Saenz-Ancira S, Higuera-Ornelas J, Bernades-Souza B et al. Heart failure with reduced ejection fraction in a patient with Erdheim-Chester disease on dabrafenib. *JACC Case Rep* 2024; 29(12): 102374. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.102374.
58. Imashuku S, Kobayashi M, Miyoshi T et al. Delayed neurologic response to dabrafenib and trametinib in the case of mixed histiocytosis (LCH/ECD): case report and literature review. *Reports (MDPI)* 2026; 9(1): 18. doi: 10.3390/reports9010018.
59. 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.
60. Aaroe A, Kurzrock R, Goyal G et al. Successful treatment of non-langerhans cell histiocytosis with the MEK inhibitor trametinib: a multicenter analysis. *Blood Adv* 2023; 7(15): 3984–3992. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009013.
61. 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.
62. Nordmann TM, Juengling FD, Recher M et al. Trametinib after disease reactivation under dabrafenib in Erdheim-Chester disease with both. *Blood* 2017; 129(7): 879–882. doi: 10.1182/blood-2016-09-740217.
63. Chang L, Shen KN, Luo YP et al. Langerhans cell histiocytosis with mesenteric involvement successfully treated with trametinib: a rare cause of small intestine obstruction. *Int J Hematol* 2025; 122(6): 908–910. doi: 10.1007/s12185-025-04071-4.
64. Imashuku S, Kobayashi M, Miyoshi T et al. Delayed neurologic response to dabrafenib and trametinib in the case of mixed histiocytosis (LCH/ECD): case report and literature review. *Reports (MDPI)* 2026; 9(1): 18. doi: 10.3390/reports9010018.
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. Campochiaro C, Tomelleri A, Catamerò F et al. Anakinra improves retention rate of targeted treatments in Erdheim-Chester disease. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64(8): 4722–4725. doi: 10.1093/rheumatology/keaf023.
68. Campochiaro C, Cavalli G, Farina N et al. Efficacy and improved tolerability of combination therapy with interleukin-1 blockade and MAPK pathway inhibitors for the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(1): e11. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216610.
69. Acosta-Medina AA, Abeykoon JP, Zanwar S et al. Efficacy of MEK inhibitors in Erdheim-Chester disease: impact of MAPK pathway pathogenic variants. *Leukemia* 2025; 39(4): 991–994. doi: 10.1038/s41375-025-02526-5.
70. Schubert C, Schiffmann I, Farschtschi SC et al. Treatment of cerebral histiocytosis with low dose of cobimetinib: a report of 2 cases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024; 11(3): e200233. doi: 10.1212/NXI.0000000000200233.
71. Riancho JA, Hernández JL, González-Vela C et al. Erdheim-Chester disease due to a novel internal duplication of NRAS: response to targeted therapy with cobimetinib. *Int J Mol Sci* 2023; 24(20): 15467. doi: 10.3390/ijms242015467.

HPV infekcia a jej význam pri vzniku a prevencii karcinómu krčka maternice

HPV infection and its significance in the development and prevention of cervical cancer

Mihal Juríková Z., Hernychová L.

Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ, Brno

Súhrn

Východiská: Infekcia ľudským papilomavírusom (HPV) je najčastejšou sexuálne prenosnou infekciou, ktorá je úzko spojená s rozvojom cervikálnych intraepitelových neoplázií a karcinómu krčka maternice. Niektoré typy HPV sú klasifikované ako vysokorizikové vzhľadom na svoju schopnosť indukovať malignú transformáciu epitelových buniek. Tieto onkogénne varianty sú považované za hlavný etiologický faktor vo vývoji karcinómu krčka maternice. **Cieľ:** Cieľom prehľadového článku je zhrnúť aktuálne poznatky o význame včasnej diagnostiky infekcie HPV v kontexte prevencie a včasného záchytu karcinómu krčka maternice. Osobitná pozornosť je venovaná multidisciplinárnemu prístupu k diagnostike a liečbe. Článok poukazuje na význam komplexnej diagnostiky založenej na kombinácii cytologických, molekulárno-biologických a vizuálnych metód, ako aj na súčasné trendy v oblasti prevencie, vrátane HPV samoodberových testov a profylaktickej vakcinácie. **Záver:** Komplexná stratégia pre včasnú diagnostiku infekcie HPV, zahŕňa využívanie moderných molekulárno-biologických diagnostických metód, organizovaný skrining a profylaktickú vakcináciu, ktorá významne prispieva k zníženiu incidence a mortality karcinómu krčka maternice. Uplatňovanie integrovaného a multidisciplinárneho prístupu zvyšuje efektivitu preventívnych opatrení a predstavuje kľúčový predpoklad ďalšieho zlepšovania výsledkov v oblasti verejného zdravia.

Kľúčové slová

ľudský papilomavírus – karcinóm krčka maternice – cervikálna intraepitelová neoplázia – skrining – profylaktické očkovanie – HPV diagnostika

Summary

Background: Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease associated with the development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. HPV types are classified as high-risk due to their ability to induce malignant transformation of epithelial cells. These oncogenic variants are considered the main etiological factor in the development of cervical cancer. **Objective:** The aim of the review article is to summarize current knowledge on the importance of early diagnosis of HPV infection in the context of prevention and early detection of cervical cancer. Special attention is paid to the multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. The review article highlights the importance of comprehensive diagnostics based on a combination of cytological, molecular-biological and visual methods, as well as current trends in the field of prevention, including HPV self-collection tests and prophylactic vaccination. **Conclusion:** A comprehensive strategy for early diagnosis of HPV infections, including the use of modern molecular-biological diagnostic methods, organized screening, and prophylactic vaccination, has been shown to reduce the incidence and mortality of cervical cancer. The application of an integrated and multidisciplinary approach increases the effectiveness of preventive measures and is a key prerequisite for further improvement of public health outcomes.

Key words

human papillomavirus – cervical cancer – cervical intraepithelial neoplasia – screening – prophylactic vaccination – HPV diagnosis

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. Ing. Lenka Hernychová, Ph.D.

Výzkumné centrum aplikované
molekulární onkologie

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: lenka.hernychova@mou.cz

Obdržané/Submitted: 28. 1. 2026

Přijaté/Accepted: 7. 7. 2026

doi: 10.48095/ccko2026262

Úvod

Karcinóm krčka maternice predstavuje celosvetovo významný onkologický problém, ktorý prevažne postihuje ženy mladšie ako 45 rokov. Vzniká v tkanivách krčka maternice a vo väčšine prípadov je spôsobený infekciou ľudským papilomavírusom (human papillomavirus – HPV). Ide spravidla o pomaly rastúci nádor, ktorý môže byť dlhodobo bezpríznakový, avšak je efektívne zachytiteľný prostredníctvom skriningových programov (napr. Papanicolaouov (Pap) test – cytologické vyšetrenie, HPV test – testovanie na vírus HPV, kombinované vyšetrenie – kombinácia Pap testu a HPV testu pri jednom odobratí vzorky). Prítomnosť HPV sa preukazuje približne v 99 % prípadov karcinómu krčka maternice [1].

V Českej republike (ČR) sa incidencia karcinómu krčka maternice dlhodobo pohybovala približne na úrovni 20 nových prípadov na 100 000 žien ročne. Od zavedenia organizovaného populačného skriningu v roku 2008 však možno pozorovať postupný pokles incidence aj mortality tohto ochorenia. Napriek priaznivému trendu je v ČR každoročne novo diagnostikovaných približne 760 prípadov karcinómu krčka maternice, pričom takmer 300 pacientov tomuto ochoreniu každoročne podľahne. Tieto údaje poukazujú na zásadný

význam prevencie, pravidelných gynekologických prehliadok a očkovania proti HPV [2].

Napriek dostupnosti skriningu sa ho v ČR pravidelne zúčastňuje len približne 57 % žien. Aj to je jedným z dôvodov, prečo je v porovnaní so západoeurópskymi krajinami zaznamenaný približne dvojnásobný výskyt nových prípadov karcinómu krčka maternice [3].

Karcinóm krčka maternice je ochorením s vysokým potenciálom vyliečenia, pokiaľ je diagnostikovaný v rannom štádiu a adekvátne liečený [4]. Najvýznamnejším etiologickým faktorom jeho vzniku je dlhodobá perzistentná infekcia vysokorizikovými typmi HPV (high-risk HPV – HR-HPV), najmä genotypmi 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58. Nie všetky typy HPV však disponujú onkogénnym potenciálom, preto je kľúčové rozlišovať medzi nízkou a vysokorizikovými genotypmi.

Perzistenciu HPV infekcie a následný rozvoj prekancerózných lézií môžu ovplyvňovať viaceré kofaktory, medzi ktoré patria najmä oslabenie imunitného systému, fajčenie, sexuálne správanie a prítomnosť ďalších infekcií pohlavných orgánov [4]. Tieto faktory môžu podporovať pretrvávajúcu HPV infekciu, čím zvyšujú riziko vzniku dysplastických zmien a následnej progresie do karcinómu krčka maternice [5].

HPV a jeho onkogénny potenciál

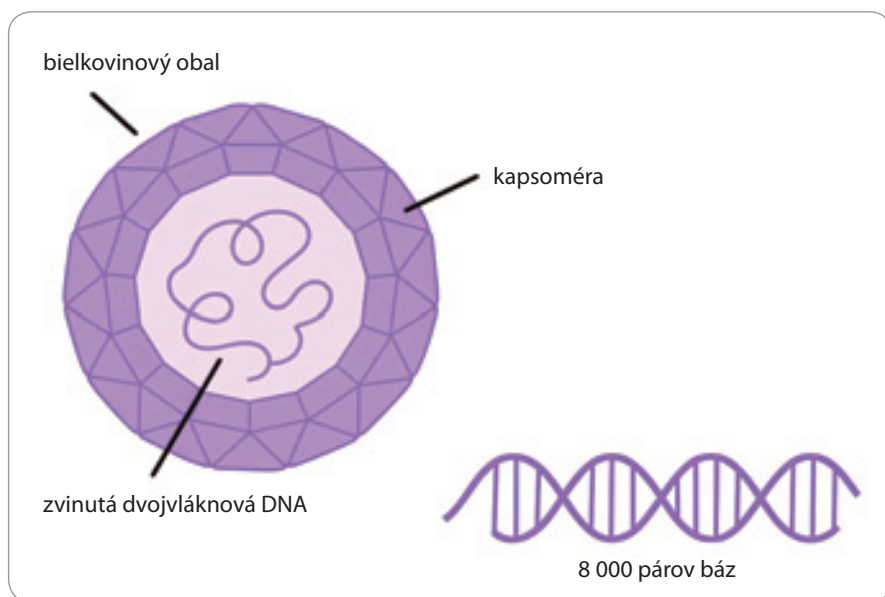
Papilomavírusy patria do samostatnej čeľade *Papillomaviridae*. HPV je malý, neobalený DNA vírus s priemerom približne 55 nm, s ikosahedrálou kapsidou tvorenou 72 kapsomérmi. Kapsidu tvoria štruktúrne proteíny L1 a L2, ktoré sú syntetizované v neskorých fázach replikačného cyklu. Vnútri kapsidy sa nachádza kruhová dvojvláknová DNA s dĺžkou približne 8 000 párov báz (obr. 1). Táto DNA kóduje nielen kapsidové proteíny, ale aj viaceré neštruktúrne proteíny vrátane onkoproteínov E5, E6 a E7 [6,7].

HPV infikuje bazálne bunky epitelu prostredníctvom mikrolézií. Perzistujúca infekcia môže viesť k integrácii vírusovej DNA do genómu hostiteľskej bunky a k zvýšenej expresii onkoproteínov E6 a E7. Onkoproteín E6 podporuje degradáciu tumorsupresorového proteínu p53, zatiaľ čo E7 inaktivuje retinoblastomový proteín pRb. Dôsledkom je deregulácia bunkového cyklu, inhibícia apoptózy, genómová nestabilita a nekontrolovaná proliferácia buniek, čo predstavuje kľúčový mechanizmus vzniku cervikálnych intraepiteliálnych neoplázií (CIN) a invazívneho karcinómu [6,7].

Na základe onkogénneho potenciálu sa HPV delí na nízkorizikové (low-risk HPV – LR-HPV) a HR-HPV. Medzinárodná agentúra pre výskum rakoviny (IARC) v roku 2005 oficiálne uznala 12 genotypov HPV s vysokým onkogénnym rizikom, medzi ktoré patria HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59. Genotypy HPV 6 a 11 sú klasifikované ako LR-HPV [6].

Premalignné lézie a histopatologická klasifikácia

Podľa aktuálnej klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie sa prekancerózne dlaždicové lézie krčka maternice (intraepiteliálne lézie, v ktorých bunky exocervixu alebo endocervixu prechádzajú atypickými zmenami) histopatologicky rozdeľujú na nízkostupňové skvamózne intraepiteliálne lézie (low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) a vysokostupňové skvamózne intraepiteliálne lézie (high-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL). LSIL predstavuje produktívnu HPV infekciu s nízkym rizikom progresie a vo väčšine prípadov



Obr. 1. Schématické znázornenie ľudského papilomavírusu (HPV). Vírus má guľovitý tvar, jeho vonkajšiu časť tvorí proteínový kapsid zložený z kapsomér. Vo vnútri kapsidy sa nachádza zvinutá dvojvláknová DNA predstavujúca genetickú informáciu vírusu.

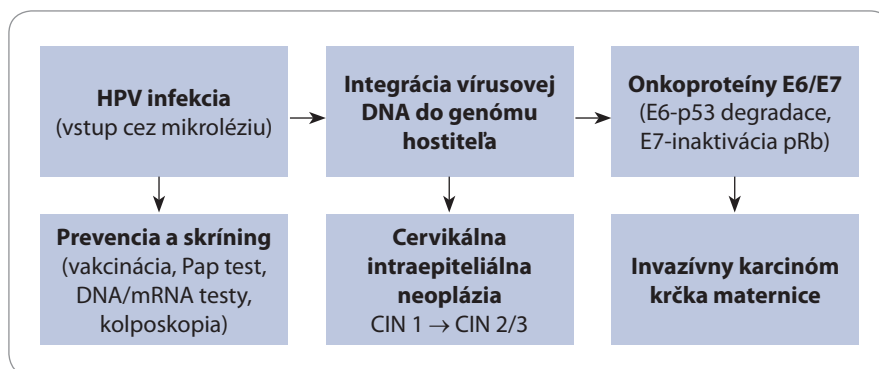
spontánne regreduje. HSIL predstavuje transformujúcu infekciu HR-HPV (predovšetkým typmi 16 a 18) s významne vyšším rizikom progresie do invazívneho karcinómu, a preto si spravidla vyžaduje aktívny diagnostický a terapeutický prístup. Tradičné označenie CIN sa v súčasnosti používa najmä na porovnanie so staršou literatúrou, pričom LSIL približne zodpovedá CIN 1 a HSIL zahŕňa lézie predtým označované ako CIN 2 a CIN 3 [8].

Proces karcinogenézy pri infekcii HPV zahŕňa vstup vírusu cez mikrolézie epitelu, perzistenciu infekcie, integráciu vírusovej DNA do genómu hostiteľskej bunky a následnú expresiu onkoproteínov E6 a E7. Tieto mechanizmy vedú k poruche bunkového cyklu, akumulácii genetických zmien a postupnému rozvoju premaligných lézií až invazívneho karcinómu krčka maternice (obr. 2).

Na šandardizáciu cytopatologických nálezov sa používa Bethesda systém, ktorý zavádza jednotnú terminológiu a umožňuje porovnateľnosť výsledkov medzi laboratóriami. Medzi základné diagnostické kategórie patria NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) označujúca negatívny, benígny nález bez známkov intraepiteliálnej lézie alebo malignity. Kategória ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) opisuje atypické bunky dlaždicového epitelu nejasného významu a predstavuje najmiernejší stupeň cytologických zmien, pričom sa spravidla odporúča kontrolný ster v intervale približne 6 mesiacov. ASC-H (atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) predstavuje nález, pri ktorom nemožno vylúčiť prítomnosť vysokostupňovej intraepiteliálnej lézie, a vyžaduje skoré doplnujúce vyšetrenia. Kategória LSIL zodpovedá histologickému stupňu CIN 1 a označuje LSIL, ktorá si vyžaduje pravidelné sledovanie. HSIL zodpovedá stupňom CIN 2 a CIN 3 a predstavuje pokročilý prednádorový stav s vysokým rizikom progresie do invazívneho karcinómu [9].

Metódy detekcie HPV a premaligných lézií

Presná a včasná diagnostika predstavuje kľúčový predpoklad úspešnej



Obr. 2. Schéma patogenézy HPV infekcie vedúcej ku karcinómu krčka maternice. Infekcia HPV cez mikrolézie epitelu môže viesť k integrácii vírusovej DNA do genómu hostiteľa, expresii onkoproteínov E6/E7, vzniku LSIL a HSIL a následnej progresii do invazívneho karcinómu. Prevencia a skrínig (vakcinácia, cytologické vyšetrenie, HPV DNA/mRNA testy, kolposkopia) predstavujú účinné body zásahu, ktoré môžu významne znížiť incidenciu a mortalitu ochorenia.

HPV – ľudský papilomavírus, HSIL – vysokostupňové skvamózne intraepiteliálne lézie, LSIL – nízkestupňové skvamózne intraepiteliálne lézie

prevencie karcinómu krčka maternice. V klinickej praxi sa využíva kombinácia cytologického skríningu (Pap test), molekulárnej detekcie HPV DNA alebo mRNA a klinických vyšetrovacích metód, ako sú kolposkopia a cielelná biopsia [10–13].

Molekulárne testovanie HPV sa v posledných rokoch stalo základným pilierom moderných skrínigových stratégií. Vysokorizikové genotypy HPV sú detegované pomocou validovaných molekulárno-biologických testov založených na detekcii HPV DNA alebo expresie HPV mRNA. Tieto metódy dosahujú vysokú senzitivitu a špecifickosť pri identifikácii perzistentných infekcií HPV s onkogénnym potenciálom, čím významne prispievajú k zníženiu výskytu falošne negatívnych výsledkov v porovnaní s konvenčnou cytológiou [11–14].

Na rozdiel od DNA testov, ktoré detegujú prítomnosť vírusového genómu, mRNA testy cielia na expresiu onkogénov E6 a E7, čo umožňuje lepšiu identifikáciu klinicky relevantných infekcií s vyšším rizikom progresie do vysokostupňových intraepiteliálnych lézií alebo invazívneho karcinómu [10,11].

Významné miesto v diagnostickom algoritme žien s pozitívnym nálezom vysokorizikového HPV má aj duálne imunocytochemické farbenie proteínov p16^{INK4a} a Ki-67, ktoré umožňuje ich súčasnú detekciu v tej istej bunke. Súčasná

expresia oboch markerov poukazuje na dereguláciu bunkového cyklu spôsobenú transformujúcou HPV infekciou a je spojená so zvýšeným rizikom prítomnosti HSIL. Táto metóda sa využíva ako triážny nástroj pri manažmente HR-HPV pozitívnych pacientok a napomáha rozhodovaniu o potrebe kolposkopického vyšetrenia alebo ďalšieho sledovania pacientky.

Kolposkopia predstavuje neoddeliteľnú súčasť diagnostického algoritmu u pacientok s abnormálnym cytologickým alebo HPV nálezom. Umožňuje detailné zhodnotenie transformačnej zóny krčka maternice a cielelný odber biopsického materiálu na histologické vyšetrenie, ktoré je považované za zlatý štandard v diagnostike premaligných lézií [12,13].

Významnou inováciou v oblasti skríningu sú samoodberové testy na detekciu HPV DNA, ktoré zvyšujú dostupnosť skríningu najmä u žien, ktoré sa dlhodobo nezúčastňujú preventívnych gynekologických prehliadok. Klinické štúdie a metaanalýzy potvrdzujú porovnateľnú senzitivitu samoodberových HPV testov s odborným odberom, najmä pri použití PCR-založených metód [14–17]. Implementácia samoodberu do populačných skrínigových programov sa preto považuje za perspektívny nástroj na zníženie incidencie karcinómu krčka maternice.

Prevenčia

Prevenčia karcinómu krčka maternice je založená na kombinácii očkovania proti HPV a pravidelného skríningu. V súčasnosti sú dostupné bivalentná, kvadrivalentná a nonavalentná HPV vakcína, pričom najširšie spektrum ochrany poskytuje nonavalentná HPV vakcína [18].

V ČR je očkovanie proti HPV hrađené z verejného zdravotného poisťenia pre dievčatá aj chlapcov vo veku 11–15 rokov. Na základe nových klinických dôkazov sa očkovanie odporúča aj dospelým do 45 rokov, u ktorých sa môže znížiť riziko reinfekcie a recidívy prekancerózných lézií [18].

Záver

Karcinóm krčka maternice predstavuje naďalej významný zdravotnícky problém, ktorý má napriek dostupným preventívnym možnostiam podstatný dopad na morbiditu a mortalitu ženskej populácie. Rozhodujúcim etiologickým faktorom jeho vzniku je perzistentná infekcia HR-HPV, ktorá predstavuje závažné zdravotné riziko, zároveň jej možno vo veľkej miere predchádzať účinnou primárnou aj sekundárnou prevenciou.

Základným pilierom primárnej prevencie je očkovanie proti HPV, ktoré preukázateľne znižuje výskyt prekancerózných lézií aj samotného karcinómu krčka maternice. Jeho efektívnosť je najvyššia pri podaní pred začiatkom sexuálneho života, avšak význam má aj u starších vekových skupín. Napriek tomu zostáva zaočkovanosť populácie v mnohých krajinách, vrátane Slovenska a ČR, nedostatočná, čo poukazuje na potrebu intenzívnejšej edukácie a systematickej podpory očkovacích programov.

Sekundárna prevencia prostredníctvom skrínigových programov umožňuje včasnú detekciu prekancerózných zmien a zabraňuje progresii ochorenia do invazívneho štádia. Tradičná cytológia je v súčasnosti čoraz častejšie dopĺňaná alebo nahrádzaná HPV testovaním, ktoré sa vyznačuje vyššou senzitivitou. Perspektívnym prístupom je aj samoodber biologického materiálu na HPV testovanie, ktorý môže významne zvýšiť účasť žien, ktoré sa pravidelného skríningu neúčastňujú.

Zlepšenie prognózy karcinómu krčka maternice si vyžaduje komplexný prístup zahŕňajúci kvalitne organizovaný skrínig, dostupné očkovanie, efektívnu edukáciu populácie a interdisciplinárnu spoluprácu zdravotníckych pracovníkov. Len dôsledným uplatňovaním preventívnych stratégií je možné dosiahnuť ďalšie zníženie incidencie a mortality tohto ochorenia a priblížiť sa k cieľu jeho eliminácie ako významného verejno-zdravotného problému.

Dedikácia

Práca bola podporená projektom SALVAGE (OP JAK; reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004644) – spolufinancované Európskou úniou a štátnym rozpočtom Českej republiky a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Literatúra

1. World Health Organization. Cervical cancer. Geneva: WHO 2024. [online]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer>.
2. Májek O, Dvořák V, Dušek L et al. Cervix.cz – Program screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice. Praha: ÚZIS ČR 2025. [online]. Dostupné z: <https://www.cervix.cz>.
3. hpvguide. Vynikající péče o zdraví žen v ČR se může ještě zlepšit. [online]. Dostupné z: <https://www.hpvguide.eu/vysledky-studie-libuse>.
4. Národní zdravotnický informační portál. Rakovina děložního čípku: příčiny a příznaky. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2026. [online]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz>.

5. Urosanté. Sexuálně přenosné choroby. [online]. Dostupné z: <https://urosante.cz/andrologie/sexualne-prenosne-choroby/>.
6. Weismanová E, Weismann P. HPV a krček maternice: genetická podstata malignej transformácie bunky. Onkolog 2008; 3(6): 389–392.
7. Kolníková G, Kolník P. Význam laboratornej diagnostiky ľudských papilomavírusov. Onkolog 2008; 3(4): 233–236.
8. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis 2012; 16(3): 205–242. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd.
9. Fait T. Dnešní situace v boji s HPV infekcí. Med Praxi 2020; 17(4): 253–257.
10. Gravitt PE, Coutlée F, Iftner T et al. New technologies in cervical cancer screening. Vaccine 2008; 26 (Suppl 10): K42–K52. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.002.
11. Castle PE. Gynaecological cancer: new standard of care – HPV testing for cervical cancer screening. Nat Rev Clin Oncol 2015; 12(4): 194–196. doi: 10.1038/nr-clinonc.2015.37.
12. Mouková L, Feranec R, Chovanec J. Prekancerózy v gynecologii – děložní hrdlo. Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S49–S51.
13. Saslow D, Solomon D, Herschel W et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. Am J Clin Pathol 2012; 137(4): 516–542. doi: 10.1309/AJCPTGD94E VRSJCG.
14. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P et al. Reaching women who do not participate in cervical cancer screening by offering self-sampling kits. Eur J Cancer 2015; 51(16): 2375–2385. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.006.
15. Sehnal B, Vojáčková N, Driak D et al. Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů. Klin Onkol 2014; 27(4): 239–246.
16. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of human papillomavirus (HPV) DNA genotyping. Geneva: WHO 2021. [online]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240121744>.
17. Nadace pro výzkum rakoviny Česká republika. Samoodberový HPV test. [online]. Dostupné z: <https://www.vyzkumrakoviny.cz/samoodberovy-hpv-test/>.
18. Cabrnachová H, Dušek L. Analýza dat proočkovanosti proti lidskému papilomaviru u dětí v České republice. Vakcinologie 2025; 19(2): 73–80.

Strategie využití Ki67 a multigenových testů jako okna příležitosti v léčbě časného HR+/HER2– karcinomu prsu v klinické praxi

Strategies for utilizing Ki67 and multigene assays as a window of opportunity in the treatment of HR+/HER2– early breast cancer in clinical practice

Bielčíková Z.^{1,2}, Zimovjanová M.¹, Kindl J.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Onkologická ambulance, Nemocnice na Františku, Praha

Souhrn

Úvod: Window of Opportunity (WoO) je strategie testování citlivosti nemoci na hormonální terapii (HT) srovnávající růstovou aktivitu (Ki67) nemoci před (z biopsie) a po HT (z resekátu). Vedle standardních klinicko-patologických parametrů a multigenových testů (MGAs) je WoO dalším prognostickým markerem hodnotícím riziko recidivy časného lumenálního karcinomu. Zde reportujeme parciální výsledky studie zaměřené na praktické využití WoO v klinické praxi.

Metody: Jedná se o prospektivní nerandomizovanou akademickou studii iniciovanou v lednu 2025 ve VFN v Praze. Nemocným s časnými lumenálními karcinomy prsu indikovaným k primárnímu chirurgickému výkonu byla nabídnuta HT v podobě inhibitoru aromatázy (IA), tamoxifenu (TMX) nebo kombinace TMX/IA + LHRH analogu v trvání 10–30 dnů. Primárním cílem studie bylo nastavení pracovního postupu pro začlenění strategie WoO do klinické praxe, vytvoření protokolu pro indikaci předoperační HT a vytvoření protokolu pro hodnocení výsledků dynamiky Ki67 vedle standardních klinicko-patologických parametrů, event. MGA. **Výsledky:** Do studie bylo mezi 1. lednem a 31. prosincem 2025 zařazeno 49 žen s věkovým mediánem 59 let, z nichž 15 bylo premenopauzálních. Medián trvání předoperační HT dosáhl 21 dnů. Pacientky byly rozděleny na klinicky níže rizikové (C_low; skupina 1, n = 29) a vysoce rizikové (C_high; skupina 2, n = 20) dle Adjuvant! Online. Klinicko-patologické parametry asociovaly s klinickým rizikem a odpovědí na léčbu (statistický výpočet nebyl iniciován). Podíl responderek (RES), u kterých byl zaznamenán pokles Ki67 v rámci strategie WoO, byl vyšší ve skupině C_low. MGA byl indikován celkem u 11 pacientek, největší význam měl u nemocných s C_high. Přínos strategie ve volbě adjuvantní léčby byl nejvyšší u RES. Nahrazení MGA strategií WoO musí být dále verifikováno; nejvyšší ambici má u C_low doprovázeného poklesem Ki67. Potřeba adjuvantní chemoterapie u non-RES vyžaduje další data z velkých studií. **Závěr:** Strategie WoO pomáhá v hodnocení rizika rekurence nemoci a volbě adjuvantní terapie. Studie pokračuje zařazováním nemocných s vyšší výchozí hodnotou Ki67 v době diagnózy.

Klíčová slova

časný lumenální karcinom prsu – Window of Opportunity – Ki67 – multigenové testy – adjuvantní terapie, prognóza

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. Zuzana Bielčíková, Ph.D.

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 499/2

128 08 Praha 2

zuzana.bielcikova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 4. 2026

Přijato/Accepted: 22. 4. 2026

doi: 10.48095/ccko2026266

Summary

Introduction: Window of Opportunity (WoO) is a strategy for testing tumor sensitivity to endocrine therapy (ET) by comparing proliferative activity (Ki-67) before treatment (from a biopsy) and after short-term ET (from a surgical specimen). In addition to standard clinicopathological parameters and multigene assays (MGAs), WoO represents an additional prognostic marker for assessing recurrence risk in early luminal breast cancer. Here, we report partial results of a study focused on the practical implementation of the WoO strategy in routine clinical practice.

Methods: This is a prospective, non-randomized academic study initiated in January 2025 at the General University Hospital in Prague. Patients with early luminal breast cancer indicated for primary surgical treatment were offered short-term preoperative ET in the form of an aromatase inhibitor (AI), tamoxifen (TMX), or a combination of TMX or AI with an LHRH analogue for 10–30 days. The primary objective of the study was to establish a workflow for incorporating the WoO strategy into clinical practice, to develop a protocol for the indication of preoperative ET, and to create a protocol for evaluating Ki-67 dynamics alongside standard clinicopathological parameters, and when applicable, MGA results. **Results:** Between January 1, 2025 and December 31, 2025, a total of 49 women were enrolled, with a median age of 59 years; 15 were premenopausal. The median duration of preoperative ET was 21 days. Patients were stratified into low-clinical risk (C_low; group 1, N = 29) and high-clinical risk (C_high; group 2, N = 20) categories according to Adjuvant! Online. The aggressiveness of clinicopathological parameters correlated with clinical risk and treatment response (no statistical analysis was performed). Proportion of responders (RES), defined as patients demonstrating a decrease in Ki-67 within the WoO strategy, was higher among patients with C_low disease. MGA testing was performed in 11 patients and had the greatest relevance in the C_high group. Contribution of the WoO strategy to adjuvant treatment decision-making was highest among RES. Replacement of MGA by the WoO strategy requires further validation; the greatest potential appears to be in C_low patients with a concomitant decrease in Ki-67. The need for adjuvant chemotherapy in non-responders (non-RES) with C_low disease requires further investigation. **Conclusion:** The WoO strategy assists in assessing recurrence risk and guiding adjuvant therapy decisions. The study continues with the enrollment of patients with a higher baseline Ki-67 at diagnosis.

Key words

early luminal breast cancer – Window of Opportunity – Ki-67 – multigene assays – adjuvant therapy, prognosis

Úvod

Luminální nádory tvoří přibližně 70 % karcinomů prsu [1,2]. Hormonální terapie (HT) je základním kamenem léčby časných luminálních nádorů a zahrnuje tamoxifen (TMX) nebo inhibitory aromatázy (IA). U premenopauzálních žen byl ve studiích TEXT a SOFT prokázán prognostický přínos ovariální suprese pomocí LHRH analogů [3], případně chirurgické kastrace [4].

Délka a typ adjuvantní HT se řídí rizikovostí nemocné, přičemž platí, že léková účinnost adjuvantní HT roste ve směru TMX → IA u postmenopauzálních žen a TMX → LHRH + TMX → LHRH + IA u premenopauzálních žen. Pacientky s uzlinovým postižením jsou obecně považovány za rizikovější a je u nich vhodné zvážit prodlouženou adjuvantní HT v délce 5–10 let. V tomto ohledu máme data deklarující význam prolongace TMX až na 10 let, prognostický význam přednostní volby IA v úvodu adjuvantní léčby i přínos přidání IA v délce 2–5 let v návaznosti na léčbu TMX [5–8].

Riziko relapsu onemocnění je určováno především stadiem nemoci a věkem pacientky, přičemž mladší a hormonálně aktivní ženy jsou obecně považovány za rizikovější. Mezi další klinicko-patologické parametry využívané k odhadu rizika recidivy patří histolo-

gický grade, proliferační aktivita nádoru (Ki67), úroveň exprese hormonálních receptorů (ER/PR), exprese receptoru typu 2 pro epidermální růstový faktor (HER2) a přítomnost zárodečné mutace, zejména v genech *BRCA 1* a *2*. Vedle těchto klinicko-patologických parametrů lze pro stratifikaci rizika využít také genomické testy – multigenové testy (multigene assays – MGA). Hlavním cílem MGA je odlišit nádory s nízkým a vysokým rizikem recidivy a pomoci při rozhodování o indikaci adjuvantní chemoterapie. Tyto testy jsou založeny na molekulární analýze genové exprese primárního nádoru získaného z biopsie nebo resekátu a mohou lépe odrážet biologii nádoru než samotné klinicko-patologické parametry [8].

Přínos MammaPrint a Oncotype-DX – testů dostupných v ČR – byl prokázán v prospektivních studiích Tailor-X [9], MINDACT [10] a RX-PONDER [11] a v mnoha retrospektivních klinických studiích, jejichž indikaci a výsledky lze zjednodušeně interpretovat následovně:

- Nádory s nízkým klinickým rizikem (C_low) obvykle nejsou k testování MGA indikovány, protože genomické riziko většinou odpovídá riziku klinickému, jak ukázala studie TAILORx [9]. Testování však lze zvážit při přítomnosti dalších rizikových faktorů, jakými

jsou nejčastěji nízký věk nebo zvýšená hodnota Ki67.

- U nádorů s vysokým klinickým (C_high) a vysokým genomickým rizikem (G_high) je doporučena neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapie, nezávisle na menoaktivitě nemocné.
- V případě diskordance klinického (C_high) a genomického rizika (G_low) má u nemocných bez postižení uzlin (N0) nadřazený význam nízké genomické riziko, tudíž chemoterapie není indikována.
- Stejný postup lze aproximovat u postmenopauzálních žen s postižením 1–3 uzlin (N1–3) a nízkým genomickým rizikem dle MammaPrint nebo nízkým až středním rizikem dle Oncotype DX. Naopak u premenopauzálních žen s N1–3 nelze přínos chemoterapie zcela vyloučit. Některé práce přitom naznačují, že její přínos v této situaci nemusí spočívat primárně v cytotoxickém účinku, ale spíše v indukované ovariální supresi [1,12].

Další klinickou proměnnou vhodnou pro posouzení rizikovosti luminálních nádorů je dynamika Ki67 měřená na základě tzv. strategie Window of Opportunity (WoO). Tato strategie spočívá v měření dynamiky Ki67 před operací a po ní jako odpovědi na krátce trvající HT in-

Tab. 1. Definice vysokého klinického rizika dle Adjuvant! Online.

Velikost nádoru (cm)	3,1–5	2,1–5	2,1–5	jakákoliv	1,1–5	jakákoliv
Grade	1	1	2	2	3	3
Počet postižených uzlin	0	1–3	0	1–3	0	1–3

Pozn. Skóre neodlišuje N1 vs. N1mi, to znamená, že nádor T1 (do 2 cm), G2 s mikrometastázou v uzlině je hodnocen jako rizikový.

dikovanou v předoperačním období. Studie POETIC ukázala, že pacientky s nízkou hodnotou Ki67 ($\leq 10\%$) před zahájením léčby i po ní mají lepší prognózu než pacientky, u nichž je Ki67 před léčbou vysoké ($> 10\%$), ale po léčbě klesne na $\leq 10\%$. Nejhorší prognózu mají nemocné, u nichž zůstává Ki67 vysoké před léčbou i po ní ($> 10\%$) [13]. Strategie WoO může být také kombinována s genomickými testy, kdy MGA představuje statický marker a Ki67 marker dynamický. Tento princip byl využit ve studii WSG ADAPT HR+/HER2- [14]. Klíčovým zjištěním bylo, že pacientky s nádory stadia I–III a středním genomickým rizikem (Recurrence Score (RS) 12–25) dle Oncotype-DX, které odpovíděly na strategii WoO, mají dobrou prognózu, přestože dle klinického rizika byly kandidátkami pro chemoterapii.

Strategie WoO je již zmíněna v doporučeních ESMO, její využití v klinické praxi však zatím není široce rozšířeno [8]. Cílem této studie je začlenit strategii WoO mezi standardní postupy používané k hodnocení rizika recidivy u časných lumenálních karcinomů prsu a porovnat její přínos s ostatními metodami na základě systematického sběru klinických a biologických dat o charakteristikách onemocnění a prognóze pacientek.

Metody

Jedná se o prospektivní studii iniciovanou ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) v Praze a realizovanou ve VFN a v Nemocnici na Františku (NNF) od ledna 2025. Účast ve studii byla nabídnuta všem ženám s lumenálním HER2-negativním karcinomem prsu, které nebyly multidisciplinárním týmem (MDT) indikovány k neoadjuvantní systémové léčbě. Věk pacientek nebyl limitován.

Zařazovací kritéria zahrnovala invazivní karcinom stadia I–III, známý stav

ER, HER2 a Ki67 a patologické hodnocení Ki67 z biopsie i resekátu na stejném pracovišti patologie. Vylučovací kritéria zahrnovala stadium IV nebo nejasné stadium nemoci, neinvazivní karcinom, nemožnost chirurgického výkonu, např. z důvodu komorbidit, recidivující karcinom prsu, aktivní duplicitní nádorové onemocnění, těhotenství, kojení nebo užívání antikoncepce v době diagnózy, případně kratší než 4týdenní interval od jejího vysazení.

Studie byla schválena Etickou komisí VFN (pod číslem 183/24 S-IV dne 12. 12. 2024) a NNF (pod číslem 310/2024). Podpis informovaného souhlasu zahrnoval souhlas s předoperačním užíváním HT a souhlas s anonymním zpracováním klinicko-patologických parametrů o pacientkách a jejich onemocnění. Součástí studie je rovněž dotazník zaměřený na compliance s užíváním HT.

Pracovní postup zahrnoval následné kroky:

1. indikaci MDT bez přítomnosti pacientky a objednání nemocné k onkologickému vyšetření;
2. podpis informovaného souhlasu a zahájení HT na pracovišti onkologie VFN nebo NNF;
3. zhodnocení pooperační histologie vč. případné indikace MGA z bioptického vzorku;
4. nabídnutí dotazníku zaměřeného na compliance v užívání HT v ročním intervalu.

Datum zahájení a ukončení předoperační HT byl zaznamenán do zdravotnické dokumentace. Premenopauzálním pacientkám byl nabídnut TMX nebo kombinace analoga LHRH s TMX nebo IA. Postmenopauzálním pacientkám byl nabídnut IA nebo TMX. Délka předoperační HT byla omezena na 10–30 dnů. V případě indikace LHRH analoga bylo doporučeno léčbu prodloužit a aplikovat

i druhou injekci (v den 28). Pacientky pokračovaly v HT pooperačně a v případě, že nebyla indikována chemoterapie, léčba již nebyla přerušována.

Hodnocení zahrnovalo rozdělení nemocných podle:

1. klinického rizika dle Adjuvant! Online!;
2. léčebné odpovědi (dynamiky Ki67) na respondérky (RES) a non-respondérky (non-RES);
3. dalších klinicko-patologických parametrů zahrnujících věk, menoaktivitu v době diagnózy, výši exprese ER a PR;
4. potřeby indikace MGA.

Kritéria pro stanovení vysokého klinického rizika reflektuje nástroj Adjuvant! Online (tab. 1). Pokud se klinické a patologické stadium nemoci lišily, pro stanovení klinického rizika bylo upřednostněno stadium patologické. U multicentrických nálezů byl hodnocen největší nádor.

Pro hodnocení odpovědi na léčbu byl jako cut-off pro pooperační hodnotu Ki67 použit práh 10% . Absence poklesu ($Ki67 > 10\%$) byla hodnocena jako non-RES, zatímco pokles nebo zachování nízké proliferativní aktivity $Ki67 \leq 10\%$ byly hodnoceny jako RES. Pokud patolog uvedl Ki67 v rozmezí dvou hodnot, pro hodnocení byla použita vyšší hodnota.

Odpověď na léčbu byla korelována s expresí ER a PR. Expresce ER/PR $> 50\%$ byla hodnocena jako vysoká, exprese ER/PR v rozmezí $10\text{--}50\%$ jako střední a exprese ER/PR $< 10\%$ jako nízká. U perimenopauzálních žen byl typ HT volen dle hladiny folikulostimulačního hormonu a estradiolu v krvi.

Indikace MGA zohledňovala úhradová indikační kritéria. Pro napodobení podmínek studie WSG-ADAPT byl v případě potřeby indikován Oncotype-DX. K testování byl použit výhradně bioptický vzorek nádorové tkáně.

Tab. 2. Klinicko-patologické parametry hodnocené skupiny patientek.

	n	%
Soubor hodnocených patientek	49	100
věkový medián (roky)	59	–
premenopauzální	15	31
postmenopauzální	34	69
Histopatologické parametry		
cT1	37	76
cT2	12	24
cN0	48	98
cN1	1	2
blíže nespecifikovaný karcinom	42	86
invazivní lobulární karcinom	4	8
mucinózní karcinom	3	6
ER/PR > 50 %	25	51
ER > 50 % / PR 10–49 %	14	29
ER > 50 % / PR < 10 %	10	20
ER/PR < 10 %	0	0
G1	11	23
G2	31	63
G3	7	14
medián Ki-67 (%)	20	–
Terapie v rámci strategie WoO		
IA	33	67
TMX	6	13
IA/TMX + LHRH	10	20

ER – estrogenový receptor, G – grade, IA – inhibitor aromatázy, Ki-67 – proliferační index, LHRH – analoga gonadolibelinu, PR – progesteronový receptor, TMX – tamoxifen, WoO – Window of Opportunity

Primárním cílem studie bylo nastavení pracovního postupu pro začlenění strategie WoO do klinické praxe, vytvoření protokolu pro indikaci předoperační HT a vytvoření protokolu pro hodnocení výsledků dynamiky Ki67, event. MGA. Sekundárním cílem studie bylo hodnocení prognózy nemocných v kontextu prognostického významu dynamiky Ki67 a MGA. V této práci jsou prezentovány parciální výsledky probíhající studie zaměřené na její primární cíle.

Výsledky

Jedná se o prospektivní nerandomizovanou studii zahrnující ženy s lumenálními

nádory prsu diagnostikovanými *de novo* cestou mammacentra VFN nebo Breast Unit Prague ve spolupráci s NNF. V období od 1. 1. 2025 do 30. 12. 2025 bylo do studie zařazeno 49 patientek s věkovým mediánem 59 (37–82) let. Premenopauzální vs. postmenopauzální patientky byly zastoupeny v poměru 15 vs. 34 (s mediánem věku 45 vs. 67 let).

Klinicko-patologické parametry hodnocené kohorty shrnuje tab. 2.

Růstová aktivita nemoci v době diagnózy byla u 67 % (33 z 49) nádorů vysoká (Ki67 > 10 %), s mediánem 25 (15–80) %; u 33 % (16 z 49) nádorů nízká (Ki67 ≤ 10 %), s mediánem 9 (4–10) %.

Převažujícím histologickým typem byl NST karcinom u 86 % (42 z 49) případů. Vysoká exprese ER byla zaznamenána u všech nádorů, přičemž u 45 případů dosahovala 100 %. Nízká exprese PR byla přítomna u 20 % (10 z 49) případů. Celkem 86 % (42 z 49) nádorů vykazovalo v době diagnózy grade 1–2, zbývajících 14 % (7 z 49) grade 3. Všechny nádory dosahovaly velikost do 5 cm a odpovídaly kategorii T1–T2 dle TNM klasifikace. U 48 žen nebylo diagnosticky prokázáno postižení regionálních lymfatických uzlin.

HT podaná v rámci strategie WoO zahrnovala IA u 97 % (32 z 33) postmenopauzálních žen, kombinaci IA + LHRH analoga u 13 % (2 z 15) premenopauzálních žen; TMX samotný u jedné (1 z 33) postmenopauzální ženy a pěti (5 z 15) premenopauzálních žen a kombinaci TMX a LHRH analoga u 53 % (8 z 15) premenopauzálních žen (tab. 2). Medián délky HT byl 21 (9–44) dnů. Prodloužení HT nad rámec protokolu bylo u jedné nemocné s délkou léčby 38 dnů způsobeno čekáním na výsledek genetického vyšetření, u dvou patientek s délkou HT 34 dnů čekáním na chirurgický výkon v letních měsících a u jedné pacientky s délkou HT 44 dnů plánovanou letní dovolenou. Kratší délka HT byla naopak dána potřebou urychlení operace v období vánočních svátků.

Skupina s nízkým klinickým rizikem

Skupinu s nízkým klinickým rizikem tvořilo 29 žen s mediánem věku 60 (37–79) let, s převažujícím zastoupením postmenopauzálních žen (22 z 29). Skupina zahrnovala 93 % (27 z 29) nádorů stadia I, grade 1–2, zbylé nádory představovaly dobře diferencované nádory stadia IIB s klasifikací pT1 pN1.

Podle vstupní hodnoty Ki67 a léčebné odpovědi bylo možné tuto skupinu rozdělit do tří podskupin (tab. 3):

- **Podskupinu 1a**, tedy RES s nízkým Ki67 před léčbou i po ní, tvořilo 12 žen s mediánem věku 68,5 roku. Dominovaly zde nádory typu NST, grade 1 v 67 % případů a grade 2 ve 33 % případů. Nízká exprese PR byla zaznamenána u 17 % případů. Adjuvantní chemoterapie nebyla indikována u žádné pacientky.

Tab. 3. Podskupiny nemocných dle klinického rizika a odpovědi na strategii WoO.

	Medián (roky)	Premeno ženy (%)	Stadium I (%)	Stadium II (%)	PR low (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	Upstaging (%)	CHT
1a n = 12	68,5	3 (25)	12 (100)	0	2 (17)	8 (67)	4 (33)	0	1 (8)	0
1b n = 11	60	1 (9)	10 (90)	1 (10)	1 (9)	7 (64)	4 (36)	0	1 (9)	0
1c n = 6	49	3 (50)	6 (100)	0	2 (33)	1 (17)	5 (83)	0	0	5
2a n = 4	58,5	2 (50)	2 (50)	2 (50)	0	0	4 (100)	0	3 (75)	0
2b n = 5	76	0	0	5 (100)	1 (20)	2 (40)	3 (60)	0	5 (100)	1
2c n = 11	48	6 (54)	3 (27)*	7 (64)*	4 (36)	0	5 (45)	6 (55)	8 (73)	10

*1 pacientka (9 %) ve stadiu IIIA není v seznamu stadií započítána

G – grade, CHT – adjuvantní chemoterapie, PR – progesteronový receptor

- **Podskupinu 1b**, tedy RES s poklesem Ki67 z hodnoty > 10 % před léčbou a Ki67 ≤ 10 % po léčbě, tvořilo 11 žen s mediánem věku 60 let. V této podskupině byla pouze jedna premenopauzální žena. Nádory grade 1 a 2 byly zastoupeny v poměru 64 : 36 %. Nízká exprese PR byla zaznamenána u 9 % případů. Ani v této podskupině nebyla adjuvantní chemoterapie indikována.
- **Podskupinu 1c**, tedy non-RES s hodnotou Ki67 > 10 % před léčbou i po ní, tvořilo šest žen s mediánem věku 49 let. Polovina žen byla premenopauzální. Převládaly nádory grade 2 s nízkou expresí PR, která byla zaznamenána u 83, resp. 33 % případů. Adjuvantní chemoterapie byla indikována u pěti žen.

Skupina s vysokým klinickým rizikem

Skupinu s vysokým klinickým rizikem tvořilo 20 žen s mediánem věku 57,5 (37–82) roku, z nichž 42 % bylo premenopauzálních. Zastoupení stadií bylo následující: 25 % (5 z 20) nádorů bylo ve stadiu I, 40 % (8 z 20) nádorů ve stadiu IIA, 25 % (5 z 20) ve stadiu IIB a 9 % (1 z 20) ve stadiu IIIA. Tento případ byl při klinickém hodnocení veden jako T2 N0.

I tato skupina byla obdobně rozdělena do tří podskupin (tab. 3):

- **Podskupinu 2a** tvořily čtyři pacientky s mediánem věku 58,5 roku. Jednalo se

o nádory gradu 2 ve stadiu I–II. Nízká hodnota Ki67 před léčbou i po ní, vysoká exprese ER, vysoká nebo střední exprese PR byly hlavními důvody pro vynechání adjuvantní chemoterapie.

- **Podskupina 2b** zahrnovala pět postmenopauzálních pacientek s mediánem věku 76 let a nádory stadia II. Nádory grade 1 a 2 byly zastoupeny v poměru 40 : 60 %. Nízká exprese PR byla přítomna u 20 % nádorů. Adjuvantní chemoterapie byla indikována u jedné pacientky s vysokým genomickým rizikem.
- **Podskupinu 2c** tvořilo 11 žen, z toho šest premenopauzálních. Medián věku celé skupiny byl 48 let, u premenopauzálních pacientek 45 (37–48) let. Nádory v této podskupině vykazovaly agresivnější charakteristiky – 36 % mělo nízkou expresi PR, 55 % bylo grade 3, 64 % odpovídalo stadiu II a jeden případ stadiu IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla doporučena všem pacientkám, jedna ji však odmítla (tab. 3).

Srovnání podskupin

Mezi RES v skupinách 1a a 1b převažovaly nádory grade 1, stadia I, podíl nádorů s nízkým PR nepřesáhl 20 %. V podskupinách 2a a 2b převažovaly nádory grade 2, přibližně polovina případů byla

ve stadiu II a podíl nádorů s nízkou expresí PR byl obdobný jako ve skupinách 1a a 1b. Medián věku RES odpovídal převaze postmenopauzálních žen, s výjimkou malé podskupiny 2a.

Non-RES byly častěji premenopauzální; v podskupinách 1c a 2c tvořily přibližně polovinu souboru. Zatímco non-RES ve skupině 1c měly převážně nádory grade 2 a stadia I, ve skupině 2c mělo 55 % nádorů grade 3 a 73 % odpovídalo stadiu II–III.

Počet upstagingů – diskordancí mezi klinickým a patologickým N stadiem – byl u nemocných s nízkým klinickým rizikem (skupina 1) nízký (2 z 29), naopak ve skupině žen s vysokým klinickým rizikem již dosahoval 80 % (16 z 20) (tab. 3).

Potřeba genomického testování

S ohledem na nízký celkový počet pacientek a na data studie WSG ADAPT byl u pacientek indikovaných ke genomickému testování jednotně zvolen test Oncotype DX. Testování bylo provedeno z biotického vzorku, avšak ve 12 z 13 případů až po znalosti patologického stadia, aby bylo možné ověřit splnění indikačních kritérií. Ve všech případech byl biotický materiál pro molekulární testování dostatečný. Přehled indikací a výsledků MGA je shrnut v tab. 4.

Tab. 4. Výsledky MGA dle klinického rizika a odpovědi na HT v rámci strategie WoO.

Podskupina	Stadium a grade	Menoaktivita	Ki-67	RS	CHT
			před operací – po operaci		
1b, RES	pT1c pN0, G2	premeno	20 – 10	20	ne
1c, non-RES	pT1a pN0, G2	premeno	50 – 40	23	ano
	pT1c pN0, G2	premeno	15 – 25	17	ano
	pT1c pN0, G2	postmeno	30 – 15	17	ano
	pT1c pN0, G2	postmeno	20 – 15	23	ano
2a, RES	pT1c pN1mi	premeno	10 – 6	20	ne
2b, RES	pT2 pN1a, G1	postmeno	20 – 5	17	ne
	pT2 pN1a, G2	postmeno	40 – 0	38	ano
2c, *non-RES	pT1c pN0, G2–3	premeno	50 – 15	47	ano
	pT2 pN0, G2–3	premeno	40 – 20	19	ano
	pT2c pN1mi, G2	postmeno	30 – 20	19	ano
	pT1c pN1mi, G2	premeno	25 – 30	38	ne, odmítla

*Výsledek nemocné ve stadiu IIIa není uveden.

G – grade, CHT – adjuvantní chemoterapie, Ki-67 – mitotická aktivita nádoru, non-RES – non-respondérka, RES – respondérka, RS – recurrence skóre dle Oncotype-DX

U pacientek v podskupině 1a (s nízkým klinickým rizikem, stadia I, grade 1–2, s nízkým Ki6 před- i pooperačně) nebylo genomické testování indikováno v žádném případě.

V podskupině 1b byl MGA indikován pouze u premenopauzální pacientky (47 let, s nádorem pT1c pN0, grade 2, s poklesem Ki67 z 20 na 10 %) a hodnota RS 20 byla potvrzením nádorové biologie nevyžadující adjuvantní chemoterapii. Vzhledem ke střednímu genomickému riziku byla pacientka indikována ke kombinované HT s LHRH analogem a TMX.

V podskupině 1c byl MGA proveden u dvou premenopauzální a dvou postmenopauzálních žen. Ve všech případech bylo prokázáno střední genomické riziko. U páté pacientky z této skupiny (bez MGA) jsme předpokládali stejné, střední genomické riziko. Po domluvě s pacientkami byla chemoterapie podána všem pěti ženám z této skupiny.

V podskupině 2a byl MGA proveden u jedné premenopauzální pacientky. Hodnota RS 20 odpovídala střednímu riziku. Vzhledem k nízkému Ki67 a jeho dalšímu poklesu po léčbě nebyla adjuvantní chemoterapie indikována.

V podskupině 2b byly genomicky testovány dvě ženy. Pacientka se středním genomickým rizikem pokračovala adjuvantně v HT, u druhé pacientky bylo zjištěno vysoké genomické riziko a byla indikována k chemoterapii.

V podskupině 2c měly dvě pacientky střední a dvě vysoké genomické riziko. Vzhledem k absenci odpovědi na strategii WoO byla u všech doporučena adjuvantní chemoterapie.

Doporučení pro klinickou praxi

Primárním cílem studie bylo nastavení pracovního postupu pro začlenění strategie WoO do klinické praxe, vytvoření protokolu pro indikaci předoperační HT a vytvoření protokolu pro hodnocení výsledků dynamiky Ki67, event. MGA.

Začlenění strategie WoO do klinické praxe je relativně jednoduché. Vyžaduje indikaci MDT a následné objednání nemocné na onkologii k posouzení vhodnosti strategie. Je třeba vyloučit recidivující onemocnění, u něhož lze očekávat agresivnější biologii než u primárního nádoru, a dále ověřit, že pacientka v posledních 30 dnech neužívala žádnou formu HT, která by mohla ovlivnit hodnotu Ki67 a interpretaci výsledků.

Strategie jako taková je vhodná pro všechny nemocné s luminálními nádory stadia I–II. Počet případů stadia III indikovaných k primární operaci je nízký a v našem souboru se klinické stadium III nevyskytlo. Největší přínos strategie WoO se jeví u nádorů s vysokým Ki67 před léčbou a současnou odpovědí na HT. Naopak u nádorů s nízkým klinickým rizikem a nízkým vstupním Ki67 je pravděpodobnost diskordantního nálezu v resekátu nízká, a praktický přínos strategie je proto omezený. Výjimku mohou představovat premenopauzální ženy, nádory s nízkou expresí ER a/nebo PR nebo případy s nejasným nálezem v uzlině nevhodné k biopsii. V našem souboru jsme však dosud neznamenali případ nízkého klinického rizika, u něhož by po strategii WoO hodnota Ki67 vzrostla. U této skupiny proto v rámci akademické studie nebudeme v testování strategie dále pokračovat.

Při hodnocení výsledku strategie WoO je nutno přihlížet ke klinickému riziku nemoci (tab. 5). V případě nízkého klinického rizika a perzistující hodnoty Ki67 ≤ 10 % je strategie WoO potvrzením nízkorizikové biologie nemoci. V případě vstupně vyšší hodnoty Ki67 > 10 %

Tab. 5. Doporučení pro indikaci MGA a adjuvantní chemoterapie dle výsledku strategie WoO.

Klinické riziko	Ki-67 z biopsie (%)	Odpověď na strategii WoO	Indikace MGA	Indikace CHT
nízké	≤ 10	RES non-RES ¹	ne spíše ano	ne chybí data ⁴
	> 10	RES non-RES	spíše ne ² spíše ano ²	ne chybí data ⁴
vysoké	≤ 10	RES non-RES ¹	spíše ne ³ spíše ano	ne chybí data ⁴
	> 10	RES	spíše ano	ne ⁵
		non-RES, premeno non-RES, postmeno	spíše ne spíše ano ²	ano chybí data ⁶

¹ non-RES méně pravděpodobná; pokud se vyskytne, MGA lze zvážit k vyloučení G_high

² zvážit zejména u nádorů s Ki-67 > 30 % k vyloučení G_high

³ testování zvážit u premenopauzálních žen s uzlinovým postižením k vyloučení C_high

⁴ všechny non-RES byly ve studii WSG ADAPT indikovány k CHT; studie zařazovala pouze nemocné, u kterých klinik zvažoval CHT dle cTN, tedy zejména C_high; CHT lze indikovat při G_high dle studie TailorX

⁵ deklarují výsledky studie WSG ADAPT u případů se středním genomickým rizikem

⁶ subanalýza WSG ADAPT neprokázala přínos CHT u postmenopauzálních žen s RS 12–25; otázku dále řeší studie ADAPTcycle

CHT – adjuvantní chemoterapie, Ki-67 – mitotická aktivita nádoru, MGA – multigenový test, non-RES – non-respondérka, RES – respondérka, WoO – Window of Opportunity

doprovázené odpovědí na HT potvrzuje strategie WoO citlivost nádoru na HT a podporuje možnost vynechání adjuvantní chemoterapie bez ohledu na menopauzální status. U nádorů s vysokým klinickým rizikem je však nutno počítat s možností vysokého genomického rizika i u RES, což by strategii léčby zásadně změnilo. Situace u non-RES je méně jednoznačná, protože dosud není dostatečně podložena robustními daty. Zejména non-RES s nízkým klinickým rizikem, případně postmenopauzální ženy s RS 12–25 mohou představovat skupinu ohroženou nadbytečnou chemoterapií. Na druhou stranu horší citlivost na HT v rámci strategie WoO ukazuje na nutnost adjuvantní léčby s pacientkou pečlivě diskutovat.

Strategie WoO má potenciál snížit potřebu genomického testování, zejména tam, kde je nízké klinické riziko doprovázeno léčebnou odpovědí (podskupiny 1a/b) (tab. 5). Jednoznačné doporučení k vynechání MGA nelze formulovat, protože výsledek MGA může napomoci ve volbě režimu chemoterapie a také z důvodu, že takové doporučení dosud není podpořeno prospektivními daty.

Diskuze

Strategie WoO pomáhá u nemocných s časnými luminálními nádory prsu přesněji stratifikovat riziko recidivy, a tím podporuje správnou indikaci adjuvantní léčby a minimalizuje riziko nadbytečné, nebo naopak nedostatečné terapie. Předkládaná akademická studie zavádí strategii WoO do klinické praxe ve VFN v Praze a ve spolupracující ambulanci NNF. Průběžné výsledky ukazují, že tato strategie je snadno implementovatelná, ideálně prostřednictvím MDT, je vhodná pro většinu nemocných s luminálními nádory indikovanými k primárnímu chirurgickému výkonu, s výjimkou pacientek užívajících hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii, neprodluhuje interval do operace a v řadě případů naopak vhodně překrývá dobu mezi biopsií a chirurgickým výkonem. Současně se ukazuje, že v kombinaci se stanovením klinického rizika může u RES zpřesnit volbu adjuvantní léčby a v některých situacích má potenciál snížit potřebu indikace multigenového testování.

Studie může sloužit jako praktický návod pro zavedení této strategie i na

dalších pracovištích v České republice (ČR) a současně jako zdroj poznatků pro interpretaci výsledků. Kromě nemocných s vysokým klinickým rizikem studie testovala strategii také u nemocných s nízkým klinickým rizikem, proto se nejedná o pouhé napodobení studie WSG ADAPT [15]. Strategie WoO bude pravděpodobně informativní také u nemocných ve stadiu III, které jsou předmětem probíhající studie ADAPTcycle [16], nicméně v našem souboru jsme pacientku se stadiem III indikovanou k primární operaci neměli. Z hlediska volby genomického testu jsme s ohledem na nízký počet pacientek a potřebu kontinuity v interpretaci zvolili výhradně test Onco-type DX. Test MammaPrint dosud nedisponuje srovnatelnými daty ve vztahu ke strategii WoO, a není tedy jasné, do jaké míry lze závěry studie WSG ADAPT na tento test přenášet. Samotné molekulární vyšetření bylo provedeno výhradně z biotického materiálu a jeho výtěžnost byla ve sledovaném souboru stoprocentní. V jednom případě byl MGA indikován již před operací vzhledem k úvaze o neoadjuvantní chemoterapii, ve všech ostatních případech byl indikován až po

znalosti patologického stadia za účelem ověření splnění indikačních kritérií. Vzhledem k počtu případů upstagingu považujeme tento postup za vhodný, zejména u pacientek s vysokým klinickým rizikem. Ve VFN jsou biopsie uzlin prováděny pouze při suspektním zobrazovacím nález, a upstagingu u nemocných bez podezřelých uzlin se proto nelze tímto přístupem zcela vyhnout.

Na základě strategie WoO byly nemocné rozděleny do šesti skupin podle klinického rizika a odpovědi na krátkodobou HT. Agresivita nádoru s tímto rozdělením zřetelně korelovala. Nádory grade 3 byly prakticky výhradně zastoupeny ve skupinách s vysokým klinickým rizikem, non-RES byly převážně premenopauzální ženy, genomické riziko nepřekvapivě rostlo s klinickým rizikem. Hodnocení WoO tak může upozornit na případy nádorů s nízkým klinickým rizikem, u nichž má smysl doplnit MGA, a naopak může u nemocných s vysokým klinickým rizikem a léčebnou odpovědí podpořit rozhodnutí chemoterapii neindikovat. To je zvláště důležité u premenopauzálních žen s postižením jedné až tří uzlin. Dynamická změna Ki67 prokázala ve studii WSG ADAPT prognostickou hodnotu [15]. V této studii měly RES s RS 12–25 vč. premenopauzálních žen s N0–1 obdobnou prognózu jako nemocné s RS 0–11 (5leté přežití bez známek invazivního onemocnění (5-year invasive disease-free survival – 5y-iDFS = 92,6 vs. 93,9 %; 5leté celkové přežití (5-year overall survival – 5y-OS = 97,3 vs. 98 %). Podobné výsledky nabízí i studie PlanB, kde 5y-iDFS pacientek se středním rizikem léčených chemoterapií dosáhl zhruba 95 % [17], a studie TAILORx, ve které nemocné s nádory pT1–2, N0, RS 11–25, léčené HT ± chemoterapií měly iDFS asi 93 % [9]. Z tohoto důvodu považujeme přínos strategie za nejvyšší u skupiny nemocných s vysokým klinickým rizikem a současnou léčebnou odpovědí. Naproti tomu přínos u non-RES je zatím méně jasný, především pro nedostatek prospektivních dat.

Volba terapie časných lumenálních nádorů je zatížena mnoha proměnnými stejně jako přibývajících léčebnými možnostmi, zahrnujícími zejména inhibitory

cyklin-dependentních kináz (CDKi) v adjuvantní indikaci [18,19]. Genomické testy ukázaly, že biologie nemoci nemusí nutně odpovídat jeho klinickému fenotypu [9–11], a právě mezi nádory s vysokým klinickým rizikem hledáme takové případy, které při nízkém genomickém riziku neprofitují z adjuvantní chemoterapie. Jelikož testování MGA nebylo součástí designu studie MonarchE a ve studii NATALEE bylo limitováno na nemocné s nádory T2 N0, grade 2, korelace genomického rizika s přínosem CDKi u populace s postižením 0–3 uzlin dosud chybí. Stejně tak nebyla součástí designu zmínovaných studií strategie WoO. Studie ADAPTCycle může být v tomto ohledu zásadní, a to nejen pro zpřesnění indikace adjuvantní léčby CDKi u nádorů stadia T2 N0 [16]. Ukazuje se přitom, že v běžné klinické praxi je podíl pacientek s N0 onemocněním vyšší než ve studii NATALEE, stejně jako jejich věkový medián a zastoupení postmenopauzálních žen. Studie NATALEE tak zcela neodráží každodenní klinickou realitu.

Tarantino et al. také reportovali, že u nádorů N0 je oproti studii NATALEE vyšší podíl žen, které nebyly léčeny chemoterapií [20]. Do jaké míry může být chemoterapie nahrazena CDKi a jakou roli v tomto rozhodování může sehrát strategie WoO, by měla dále objasnit právě studie ADAPTCycle [16]. Stávající indikace CDKi zahrnuje zejména nemocné s uzlinovým postižením ve vazbě na chemoterapii. Subanalýza studie NATALEE pacientů neléčených chemoterapií prokázala přínos HT a ribociklibu oproti samotné HT v parametru iDFS (poměr rizik 0,82; 95% interval spolehlivosti 0,47–1,44), i když se jednalo o malou podskupinu pacientů [21].

Výsledky studie WSG ADAPT podporují hypotézu, že pozorovaný přínos chemoterapie u premenopauzálních kohort ve studiích RxPONDER a MINDACT může být alespoň částečně dán jejím endokrinním účinkem, konkrétně navozenou ovariální supresí [9–11]. Vliv věku související s hormonální produkcí ovarií je na tolik zásadní, že jej nelze opomenout ani při znalosti klinického a genomického rizika, které samy o sobě otázku potřeby adjuvantní chemoterapie neřeší uspokojivě [11,22]. Další odpovědi může při-

nést probíhající americká studie OFSET srovnávající chemoterapii následovanou IA a LHRH analogem s HT založenou na ovariální supresi a IA, nicméně výsledky jsou zatím v očekávání [23].

Hormonální aktivita žen s karcinomem prsu se může dynamicky měnit v průběhu léčby; kastrací efekt chemoterapie je ovlivněn její délkou a složením a také ovariální rezervou nemocné [3,4]. Současně nemusí být kastrací efekt LHRH analog u všech nemocných dostatečný, což může mít vliv na prognózu nemoci. A konečně, samotný efekt HT v rámci strategie WoO vykazuje variabilitu; ve studii WSG ADAPT byla odpověď na HT silně závislá na typu podané HT a nejvyšší účinnost byla zaznamenána při použití IA a/nebo jejich kombinace s LHRH analogem [15]. Na základě těchto poznatků by měla strategie WoO u premenopauzálních žen zahrnovat ovariální supresi s cílem maximalizovat pravděpodobnost léčebné odpovědi. V našem souboru byl samotný TMX indikován u 5 z 15 premenopauzálních žen, přičemž čtyři z nich spadaly do skupiny s nízkým klinickým rizikem, jedna nemocná s vysokým klinickým rizikem kombinovanou léčbu odmítla. U 8 z 15 premenopauzálních žen byl TMX kombinován s LHRH analogem, u jedné se jednalo o kombinaci LHRH a IA. Vedle samotného složení HT může mít význam i její délka. Přestože ve studii WSG ADAPT nebyla délka HT v signifikantní korelaci s léčebným efektem, ve studii ADAPTCycle byla délka ovariální suprese u premenopauzálních žen doporučena na 4 týdny [24]. V našem souboru jsme zatím vliv délky a složení HT na léčebnou odpověď neanalyzovali.

Metoda WoO byla ve studii WSG ADAPT HR+/HER2– testována u rizikové populace nemocných, u nichž byla zvažována chemoterapie. Experimentální rameno tvořily pacientky s RS 12–25 a léčebnou odpovědí na strategii WoO, zatímco v kontrolním rameni byly sledovány ženy s RS 0–11 léčené samotnou HT. Non-RES byly v této studii léčeny chemoterapií. 5y-iDFS bylo v experimentálním a kontrolním rameni prakticky shodné (93 %), zatímco u non-RES bylo nižší (90 %). Rozdíl byl přitom tažen především skupinou žen mladších

50 let, u kterých 5y-iDFS dosáhl 89 %. U žen > 50 let byla prognóza non-RES srovnatelná s RES [14]. Přínos chemoterapie u non-RES tak zůstává do značné míry otevřenou otázkou. Podobně jako ve studii WSG ADAPT měla i ve studii RxPONDER skupina postmenopauzálních žen s RS 12–25 a nádory N1 velmi dobrou prognózu. Otevřenou otázkou rovněž zůstává, jak by byl pozorovaný přínos chemoterapie u premenopauzálních pacientek ve studii RxPONDER rozdělen mezi endokrinní RES a non-RES.

Strategie WoO přináší přídatnou informaci, která přirozeně otevírá otázku, zda může v některých situacích nahradit výsledek MGA. Protokol studie proto indikaci MGA nenařizoval, ani naopak neomezil. V našem souboru byl MGA indikován celkem u 13 pacientek, z nichž osm spadalo do skupiny s vysokým klinickým rizikem. Domníváme se, že u RES s nízkým klinickým rizikem lze indikaci MGA v řadě případů bezpečně vynechat. Naopak u non-RES může vyšetření MGA přinést další prognostickou informaci, zejména při hledání pacientek s vysokým genomickým rizikem, které jsou indikovány k chemoterapii nezávisle na výši klinického rizika. Jak však bylo uvedeno výše, dostupná prognostická data u non-RES s RS 12–25 jsou omezená, a význam MGA je proto nutné interpretovat opatrně.

Studie má řadu limitací. Jedná se o průběžné výsledky nepodložené statistickou analýzou, doba sledování je zatím krátká a chybějí data o dlouhodobé prognóze nemocných. Celkový počet pacientek je nízký a dále se snižuje při rozdělení do jednotlivých podskupin. Vzhledem k tomu, že primárním cílem studie bylo vytvoření protokolu pro zavedení strategie WoO do klinické praxe, nebyla indikace MGA pevně definována protokolem, ale byla ponechána na uvážení klinika. Doporučení týkající se indikace nebo vynechání MGA podle výsledku strategie WoO proto nejsou podložena analýzou genomického rizika u všech zařazených nemocných. Dalším omezením je skutečnost, že interpretace výsledků WoO je dostatečně opřena o data studie WSG ADAPT, především u nemocných s vysokým klinickým rizikem, zatímco doporučení ad-

juvantní léčby ve skupině 1c je nutné s pacientkami vždy individuálně diskutovat vzhledem k absenci robustních dat, která by potřebu chemoterapie jednoznačně podporovala, nebo naopak vylučovala.

Za hlavní přínosy studie považujeme její komplexní pojetí. Strategie WoO zde není hodnocena izolovaně, ale v kontextu všech dostupných klinicko-patologických a případně i genomických informací, které běžná klinická praxe nabízí. Právě toto komplexní hodnocení vedlo ke změně protokolu, konkrétně k vyřazení skupiny 1a z dalších inkluzních kritérií, a naopak k posílení indikace MGA, zejména u nemocných ze skupin 1c a 2c. Strategie WoO tak může pomoci predikovat potřebu i výsledek MGA. Studie zároveň může sloužit jako praktický návod pro zavedení této strategie na dalších pracovištích v ČR, a to i s ohledem na její relativní časovou nenáročnost a možnost terapeuticky překlenout období mezi biopsií a operací.

Závěr

Strategie WoO představuje postup založený na krátkodobém podání HT před plánovanou operací časného lumenálního karcinomu prsu. Dynamika Ki67 v reakci na tuto léčbu pomáhá lépe charakterizovat biologii nádoru a zpřesnit rozhodování o adjuvantní léčbě. Základním předpokladem správné interpretace je zařazení nemocné do skupiny s nízkým, nebo vysokým klinickým rizikem podle Adjuvant! Online a následné zhodnocení léčebné odpovědi, na jejímž základě jsou pacientky rozděleny na RES a non-RES.

U nádorů s nízkým klinickým rizikem a vyšší vstupní hodnotou Ki67 má strategie WoO potenciál snížit potřebu genomického testování, pokud je prováděna léčebnou odpovědí. U nemocných s vysokým klinickým rizikem a současnou odpovědí na HT může strategie WoO podpořit rozhodnutí neindikovat adjuvantní chemoterapii, a to i u premenopauzálních žen s omezeným uzlinovým postižením. Naopak u nádorů s vysokým klinickým rizikem bez léčebné odpovědi představuje strategie WoO argument podporující indikaci adjuvantní chemoterapie, zejména u premenopauzálních pacientek. K definitivnímu potvrzení

prognostické a prediktivní hodnoty WoO jsou nezbytná další data, zejména z větších souborů a s delší dobou sledování.

Literatura

- Howlander N, Altekruze SF, Li CI et al. US Incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(5): dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
- Orrantia-Borunda E, Anchondo-Núñez P, Acuña-Aguilar LE et al. Subtypes of breast cancer. In: Mayrovitz HN (ed). *Breast Cancer*. Brisbane (AU): Exon Publications 2022. [online]. Available from: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/breast-cancer-subtypes>.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 122–137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348(9036): 1189–1196.
- Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 805–816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1341–1352. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1604700.
- Loibl S, André F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024; 35(2): 159–182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 111–121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717–729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(25): 2336–2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
- Arboleda B, Bartsch R, de Azambuja E et al. Ovarian function suppression: a deeper consideration of the role in early breast cancer and its potential impact on patient outcomes: a consensus statement from an international expert panel. *Oncologist* 2022; 27(9): 722–731. doi: 10.1093/oncolo/oyac101.
- Smith I, Robertson J, Kilburn L et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1443–1454. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30458-7.
- Nitz UA, Gluz O, Kümmel S et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2– early breast cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(23): 2557–2567. doi: 10.1200/JCO.21.02759.
- Gluz O, Nitz U, Christgen M et al. Prognostic impact of recurrence score, endocrine response and clinical-pathological factors in high-risk luminal breast

cancer: results from the WSG-ADAPT HR+/HER2– chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(15_suppl): 504. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.50.

16. Harbeck N, Gluz O, Christgen M et al. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy comparing endocrine therapy plus ribociclib versus chemotherapy in intermediate-risk HR+/HER2– early breast cancer: ADAPTcycle. *J Clin Oncol* 2022; 40(16 Suppl): TPS609. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS60.

17. Nitz U, Gluz O, Christgen M et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 west german study group (WSG) planb trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 573–583. doi: 10.1007/s10549-017-4358-6.

18. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast

cancer (monarche). *J Clin Oncol* 2020; 38(34): 3987–3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514.

19. Slamon DJ, Lipatov O, Nowecki Z et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(12): 1080–1091. doi: 10.1056/NEJMoa2305488.

20. Tarantino P, Rugo HS, Curigliano G et al. Characteristics of real-world NATALEE- and monarchE-eligible populations with HR+/HER2– early breast cancer: a United States Electronic Health Records database analysis. *ESMO Open* 2025; 10(6): 105304. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105304.

21. McAndrew NP, Chia S, Puglisi F et al. 242P – Clinical outcomes in patients with HR+/HER2– early breast cancer (EBC) by prior systemic treatment: a subgroup analysis of the NATALEE trial. *Ann Oncol* 2024; 35 (Suppl 4): S315–S316. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.185.

22. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MIND-

ACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 476–488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3.

23. Mamounas EP, Tang G, Puhalla SL et al. A phase III trial evaluating addition of adjuvant chemotherapy to ovarian function suppression + endocrine therapy in premenopausal women with pN0-1 HR+/HER2– breast cancer (BC) and oncotype recurrence score (RS) ≤25 (OFSET): NRG-BR009. *J Clin Oncol* 2025; 43(16 Suppl): TPS615. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.TPS6.

24. Gluz O, Christgen M, Nitz U et al. Impact of age and ovarian function suppression (OFS) on endocrine response to short preoperative endocrine therapy (ET): results from the multicenter ADAPTcycle trial (n= 4,334). *Cancer Res* 2024; 84(9 Suppl): Abstract LBO1-05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS23-LBO1-05.

Evaluation of ice ball size as a function of freezing intensity through computed tomography scans during cryoablation procedures

Hodnocení velikosti ledové koule v závislosti na intenzitě zmrazování pomocí výpočetní tomografie během kryoablačních zákroků

de Palma A.¹, Cortese F.², Di Giovanni G.², Acquafredda F.², Pisani A. R.³, Inchingolo R.^{2,4}

¹ Department of Mechanical and Aerospace Engineering – Biomedical Engineering, Politecnico di Torino, Italy

² Interventional Radiology Unit, General Regional Hospital “F. Miulli”, Acquaviva delle Fonti, Italy

³ Nuclear Medicine Unit, Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari, Italy

⁴ Department of Medicine and Surgery, LUM University, Casamassima, Italy

Summary

Background: Cryoablation is a specific minimally invasive thermal ablation technique that destroys tumor targets using low temperatures, freezing the pathological tissue and forming an “ice ball” around it. The aim of this study is to analyze how the reduction in freezing intensity during a cryoablation procedure affects the size of the ice ball. **Materials and Methods:** The experimentation was conducted on room-temperature ultrasound gel, using the ICEfx™ cryoablation system with IceSphere™ needles in single and multiple configurations (double, triple, and quadruple). Each configuration was studied using a freezing intensity of 100%, 70%, 50%, and 20%, with a single 10-minute freezing cycle. CT scans of the gel cubes were performed at the end of each freezing cycle to measure the dimensions of the individual ice balls. **Results:** Results show that the reduction in freezing intensity affects the size of the ice balls in a nonlinear but exponentially decreasing manner. Furthermore, the calculation of the decrement factors for each dimension, for every configuration and intensity level, highlighted that the width and depth of the ice ball are the most reduced dimensions, while the height values undergo minimal variation. **Conclusion:** This study provides the operator with a practical guide for customizing and optimizing *in vivo* cryoablation. This enables careful selection of the best configuration and freezing intensity to ensure the exclusion of adjacent sensitive anatomical structures that need to be preserved from freezing.

Key words

cryotherapy – freezing – imaging, three-dimensional – ice ball – size

The authors de Palma A., Cortese F., Di Giovanni G., Acquafredda F. and Pisani A. R. declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study. The author Inchingolo R. is a consultant for Boston Scientific, Cook.

Autoři de Palma A., Cortese F., Di Giovanni G., Acquafredda F. a Pisani A. R. deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. Autor Inchingolo R. je konzultantem Boston Scientific, Cook.

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

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



Angelica de Palma, MSc
Department of Mechanical and Aerospace Engineering – Biomedical Engineering
Politecnico di Torino
Corso Duca degli Abruzzi, 24
101 29 Torino
Italy
e-mail: angydepalma@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 12. 10. 2025

Accepted/Přijato: 23. 6. 2026

doi: 10.48095/ccko2026276

Souhrn

Východiska: Kryoablace je specifická, minimálně invazivní technika tepelné ablace, která ničí cíle nádorů pomocí nízkých teplot, a to zmrazením patologické tkáně a vytvořením „ledové koule“ kolem ní. Cílem této studie je analyzovat, jak redukce intenzity mražení během kryoablačního zákroku ovlivňuje velikost ledové koule. **Materiály a metody:** Experiment byl proveden na ultrazvukovém gelu při pokojové teplotě, s využitím kryoablačního systému ICEfx™ a jehel IceSphere™ v jednoduché i vícenásobné konfiguraci (dvojitě, trojitě a čtyřnásobně). Každá konfigurace byla zkoumána při intenzitě mražení 100, 70, 50 a 20 %, s jedním 10minutovým mrazicím cyklem. Po ukončení každého mrazicího cyklu byly provedeny CT snímky gelových kostek za účelem změření rozměrů jednotlivých ledových koulí. **Výsledky:** Výsledky ukazují, že redukce intenzity mražení ovlivňuje velikost ledových koulí nelineárním, ale exponenciálně klesajícím způsobem. Výpočet koeficientů poklesu pro každý rozměr při všech konfiguracích a úrovních intenzity prokázal, že šířka a hloubka ledové koule jsou nejvíce redukovány rozměry, zatímco hodnoty výšky se mění jen minimálně. **Závěr:** Tato studie poskytuje operátorovi praktický návod pro individualizaci a optimalizaci *in vivo* kryoablace. To umožňuje pečlivý výběr nejlepší konfigurace a intenzity mražení k zajištění ochrany sousedních citlivých anatomických struktur, které je třeba uchránit před zmrazením.

Klíčová slova

kryoterapie – mražení – trojrozměrné zobrazování – ledová koule – velikost

Introduction

In oncology, surgery remains the gold standard treatment for tumors. However, with the development of imaging techniques such as computed tomography (CT), ultrasonography, and magnetic resonance imaging, less invasive therapies have increasingly gained ground. One of these is image-guided ablation, either thermal or non-thermal, which allows for the destruction of tumor targets. This study focuses on

cryoablation, a specific type of thermal ablation.

Cryoablation can be performed with curative, debulking, or palliative intent. It uses low temperatures to freeze and destroy the tumor mass, reduce the lesion's size, and provide an analgesic effect.

Thanks to the ability to choose the type and number of needles as well as the freezing intensity, the treatment can be tailored to the size and morphology of the lesion to be destroyed, aiming to

spare the surrounding healthy tissues. Currently, the choice of freezing intensity is left to the operator, who may decide to use a lower power setting in order to reduce the ablation area, for example when the target is very close to delicate, preservable anatomical structures.

Cryoablation

Definition of cryoablation

Cryoablation or cryotherapy, refers to the destruction of pathological tissues through freezing [1].

This type of ablation is performed percutaneously under radiological guidance. The frozen zone has a temperature of 0 °C at its perimeter, while the lethal temperature is found within 5 mm inside the margins and can range between -20 °C and -50 °C [2].

Cryotherapy is carried out in cycles divided into phases – the first is a freezing phase, followed by a thawing phase. The tissue is initially cooled rapidly, and then, during the second phase, it gradually returns to its original temperature through reverse osmosis. The tissue damage caused by cryoablation results from both phases of the cycle [3].

Typically, two freezing cycles are applied, separated by a single thawing cycle.

A cryoprobe (with a low-pressure lumen) and a cryogenic unit are used. When high-pressure gas flows into the cryoprobe, it expands, resulting in a drop in temperature that enables the formation of the ice ball (representing the frozen area of pathological tissue) outside the cryogenic probe [4].

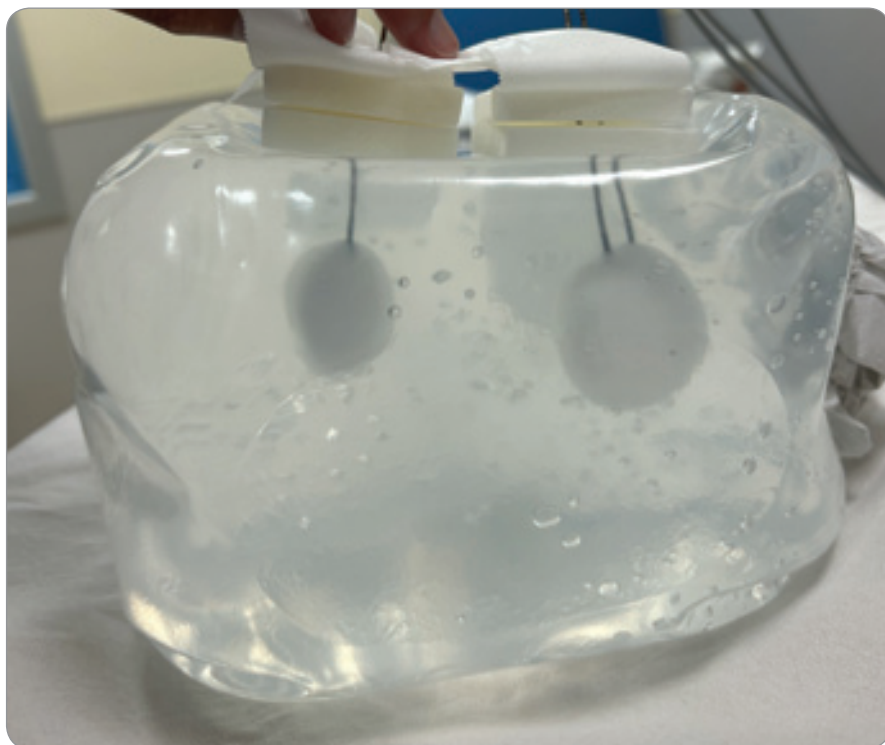


Fig. 1. Ice ball generated by the single and double IceSphere™ needle configurations after a 10-minute freeze cycle at 100% freeze intensity.

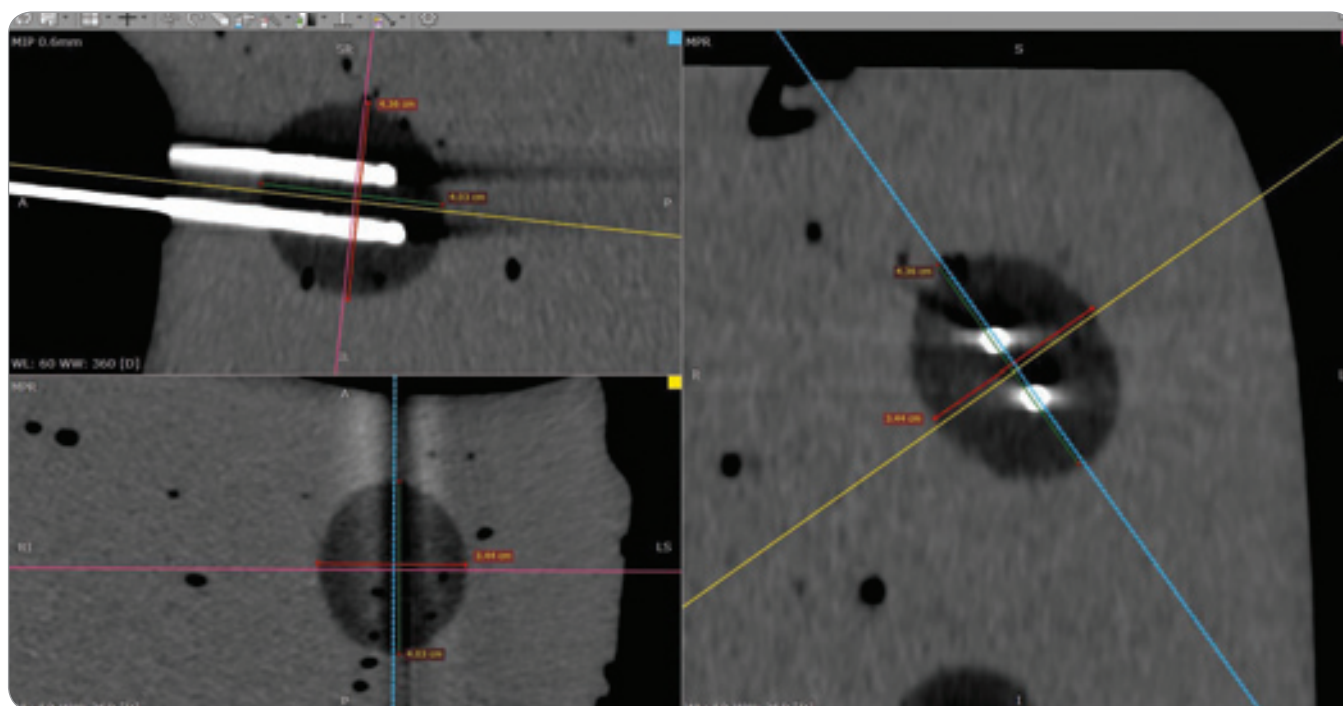


Fig. 2. CT scan of the ice ball created using the double IceSphere™ needle configuration after a 10-minute freezing cycle at 100% intensity.

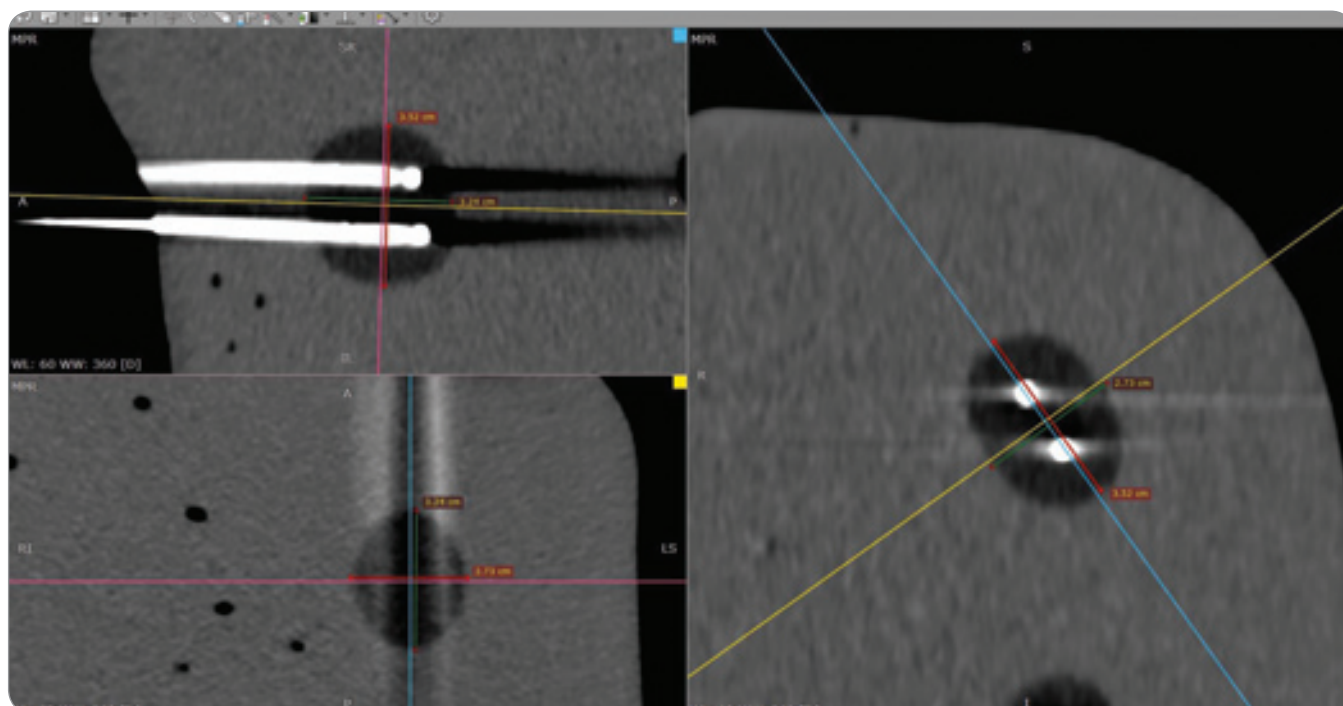


Fig. 3. CT scan of the ice ball created using the double IceSphere™ needle configuration after a 10-minute freezing cycle at 20% intensity.

Currently, cryotherapy systems utilize the Joule-Thomson effect, which describes the ability of a gas to extract thermal energy from the surrounding area during its rapid expansion [5].

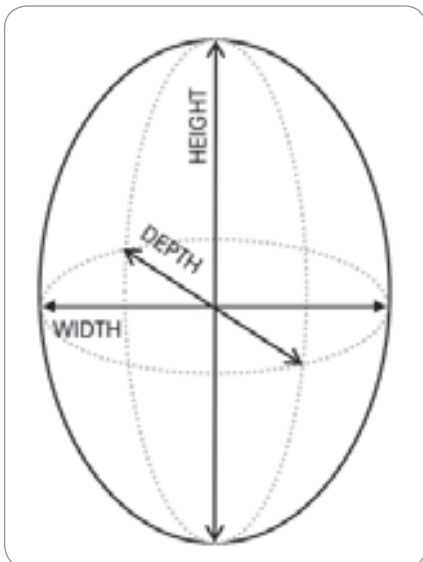
Cryobiology and mechanisms of action

Cryotherapy involves localized freezing leading to a reduction in thermal energy within tissues, thereby

inducing significant biological damage [3]. To ensure tumor necrosis, an effective dose was established at a temperature of -40°C for at least 60 seconds [3,6,7].

Tab. 1. Dimensions of the 0 °C isotherms of the ice balls at various freezing percentages and for different configurations. Data derived from experimentation. IceSphere 1.5 CX.

Freezing intensity (%)	0 °C isotherm dimensions (mm) (width ± 4 mm × depth ± 4 mm × height ± 4 mm)			
	single-needle configuration	double-needle configuration	triple-needle configuration	quadruple-needle configuration
100	30 × 30 × 37	44 × 34 × 40	50 × 43 × 44	52 × 57 × 48
70	28 × 28 × 35	42 × 32 × 38	48 × 42 × 43	51 × 55 × 47
50	26 × 26 × 34	40 × 30 × 36	46 × 40 × 42	48 × 52 × 45
20	22 × 22 × 30	35 × 27 × 32	39 × 36 × 38	41 × 46 × 38

**Fig. 4. Schematic representation of a generic ice ball with its three dimensions, where the height corresponds to the direction parallel to the axis of the cryoprobe.**

Harmful effects of cryoablation primarily result from two mechanisms – cellular injury and vascular injury. The former occurs immediately and is caused by the formation of ice crystals that induce cellular stress. As a result of the freeze-thaw cycles, mitochondrial metabolic functions are altered, which in turn triggers an apoptotic cascade in the targeted cells [8]. In contrast, the vascular injury mechanism has a delayed effect and arises from vascular stasis, which prevents blood from flowing to the tumor, thereby increasing cellular damage already inflicted [8,9].

Both types of injury are essential to ensure tumor destruction [10].

It is considered necessary to perform at least two freeze-thaw cycles, with rapid freezing (lasting at least 10 minutes) and slow thawing [11].

When to choose cryoablation

Cryoablation is indicated in situations where traditional surgery cannot be performed, such as in patients with multiple comorbidities, or as an alternative to surgery in cases of renal tumors smaller than 3 cm in size [12].

Aim

Given the lack of scientific evidence regarding the relationship between freezing intensity and ice ball size, the aim of this study is to analyze how the reduction of freezing intensity during a cryoablation procedure affects the size of the ablated area. This assessment is of fundamental importance as it provides the operator with practical guidance for optimizing *in vivo* treatment.

Materials and methods

The study was conducted using room-temperature ultrasound gel with IceSphere™ cryoablation needles (Galil Medical, Yokneam, Israel), utilized in single, double, triple, and quadruple configurations through the ICEfx™ cryoablation system (Boston Scientific). For each configuration, CT scans were acquired using a Philips Brilliance iCT 256 CT scanner with a dedicated phantom protocol. Images were reconstructed using a slice thickness of 2.5 mm and displayed with

a window level of 60 HU and a window width of 360 HU.

Acquisitions were performed at the end of the first and only freezing cycle, i.e., after 10 minutes of probe activity and at freezing intensities of 100%, 70%, 50%, and 20%.

Specifically, for each configuration (single, double, triple, and quadruple), IceSphere™ cryoablation needles were inserted into cubes of room-temperature gel. After 10 minutes of probe activity, CT scans of the resulting ice balls were performed. The probes were then removed from the used gel cube and inserted into a new one prepared for ice ball formation at a different freezing intensity. For multiple configurations, cryoprobes were placed in parallel at an inter-probe distance of 1.5 cm using resorbable hemostatic gelatin sponges (Fig. 1).

This represents the maximum recommended distance between probes according to the guidelines for these specific cryoprobes, in order to assess whether synergy between multiple probes was maintained even at freezing intensities lower than 100% [13].

The next phase involved measuring, from the CT scans obtained for each configuration at the various freezing intensities, the three dimensions of each ice ball using the software “RadiAnt DICOM Viewer” (Fig. 2, 3). These data were used to create a table with the dimensions of the ice balls and graphs showing how ice ball size varied in relation to the reduced freezing intensity for each single or multiple probe

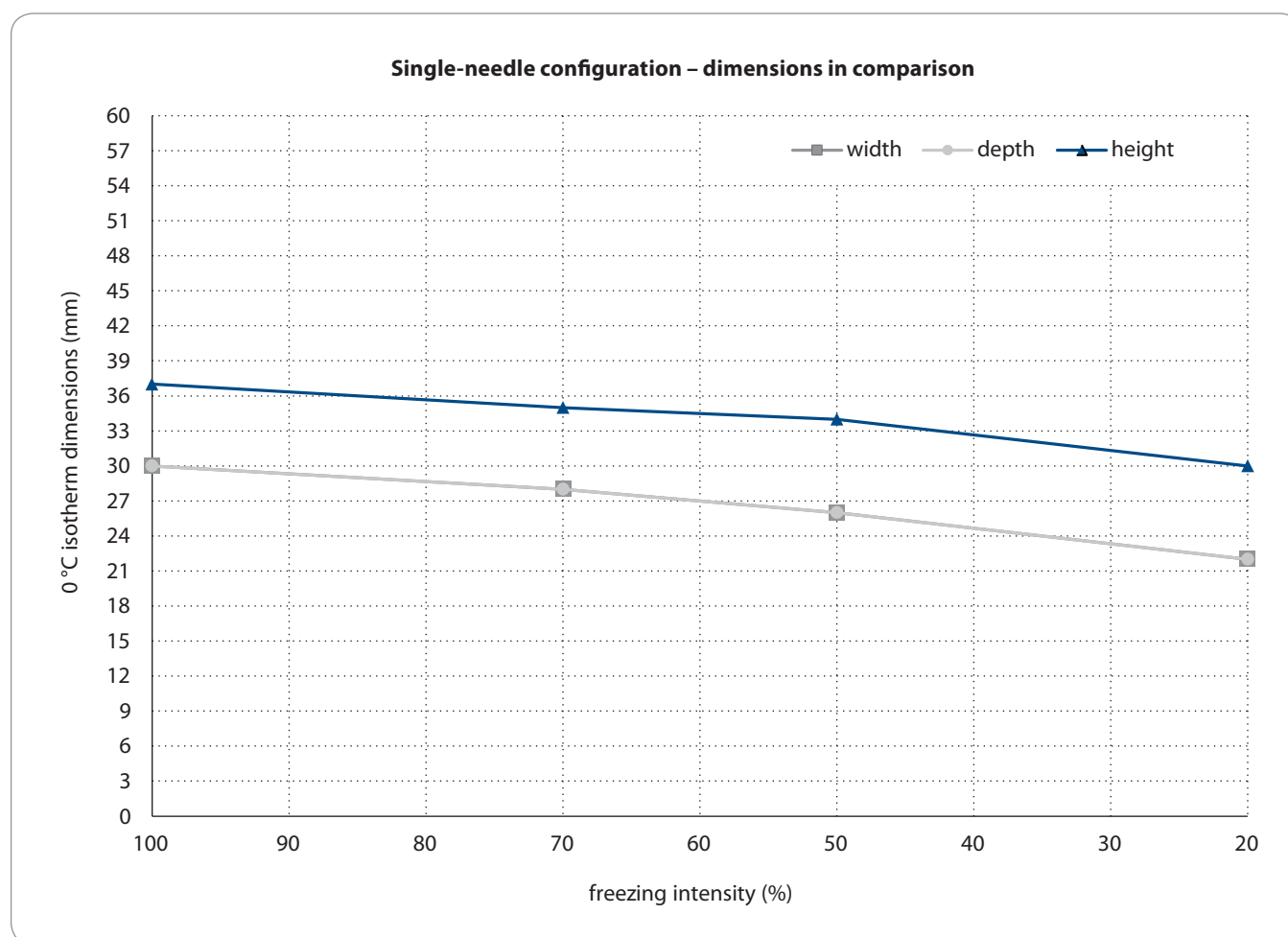


Fig. 5. Variation in the three dimensions of the ice ball derived from the single probe configuration of the IceSphere™ cryoneedle as a function of freezing intensity.

configuration. Subsequently, for each configuration and freezing intensity, reduction factors for each dimension were calculated using an exponential model in the form $D(p) = D(100\%) * e^{-kp}$ (1.1), where $D(p)$ represents the dimension value at a freezing intensity percentage p , $D(100\%)$ is the dimension value at 100% freezing intensity, k is the decay rate that determines how quickly the value decreases with respect to the freezing intensity percentage, and p represents the freezing intensity percentage, where 1 corresponds to 100% and 0 corresponds to 0%. Thus, e^{-kp} acts as a multiplier that reduces $D(100\%)$ as the freezing intensity p decreases.

Consequently, through the ratio $RF = D(p)/D(100\%)$ (1.2) the remaining fraction (RF) of the dimension relative to the reference value at 100% freezing

intensity is obtained. If the ratio equals 1, it indicates that the dimension has not changed; if it is < 1 , it means the dimension has decreased; whereas if it is > 1 , the dimension has increased.

To determine the percentage decrease of each dimension, the ratio RF (1.2) is subtracted from 1 and the result is multiplied by 100.

$$\% \text{decrease} = [1 - RF] * 100 = [1 - D(p) / D(100\%)] * 100 \quad (1.3)$$

Results

From the analysis of the CT scans performed during the tests, it was possible to determine the dimensions of the ice balls for various configurations, both single and multiple, and at different freezing intensity percentages. Results are presented in Tab. 1, and for their interpretation, refer to Fig. 4, which

schematically illustrates the three dimensions of a generic ice ball.

Data obtained from the analysis of the CT scans of the gel cubes with their respective ice balls allowed for the creation of graphs (Fig. 5 for the single probe configuration and Fig. 6–8 for the multiple needles configuration) that highlight the variation in the three dimensions of the ice ball as a function of different freezing intensity percentages.

Furthermore, decrement factors are reported in Tab. 2. The percentage decrease obtained using formula 1.3 for the three dimensions of the ice balls at various levels of reduced freezing intensity is specified in Tab. 3.

Discussion

From the data published by Boston Scientific (Fig. 9), it is known that at 37 °C,

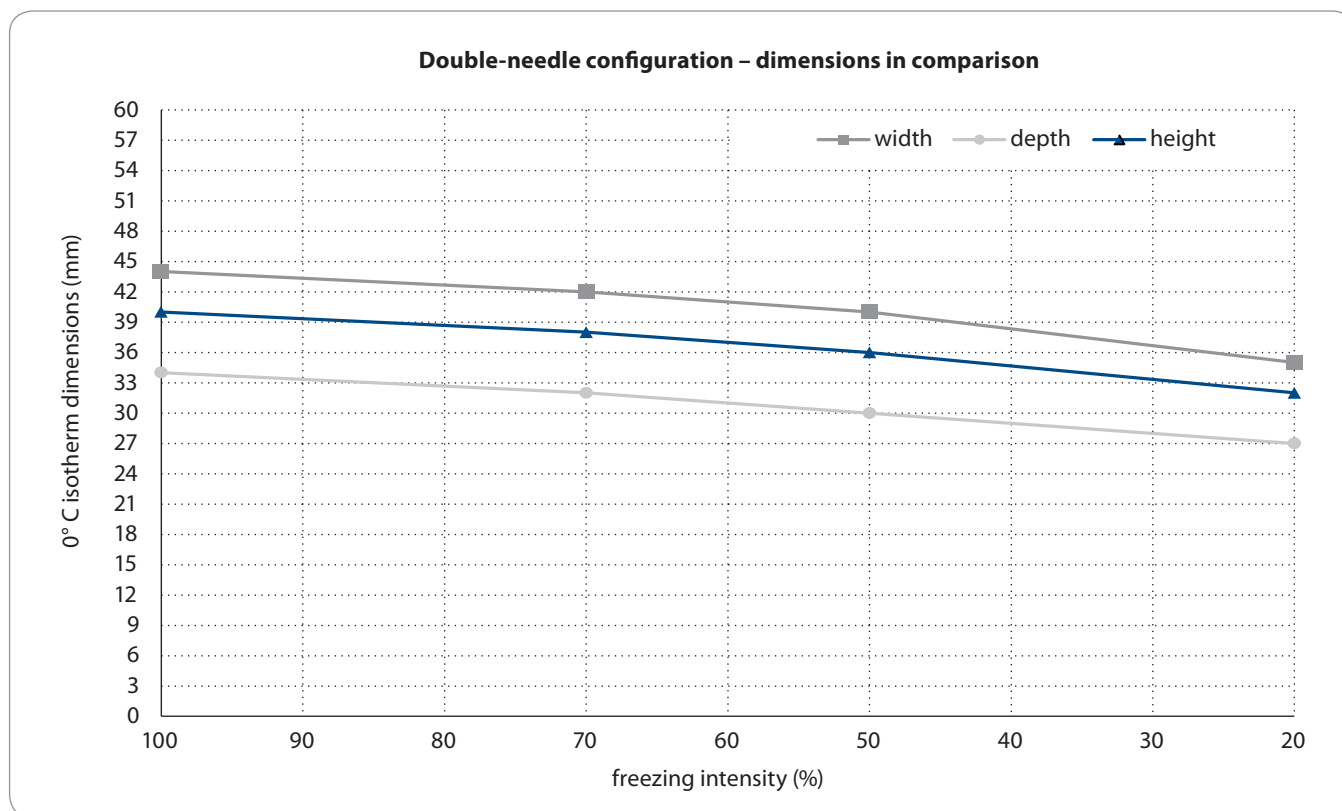


Fig. 6. Variation in the three dimensions of the ice ball derived from the double probe configuration of the IceSphere™ cryoneedle as a function of freezing intensity.

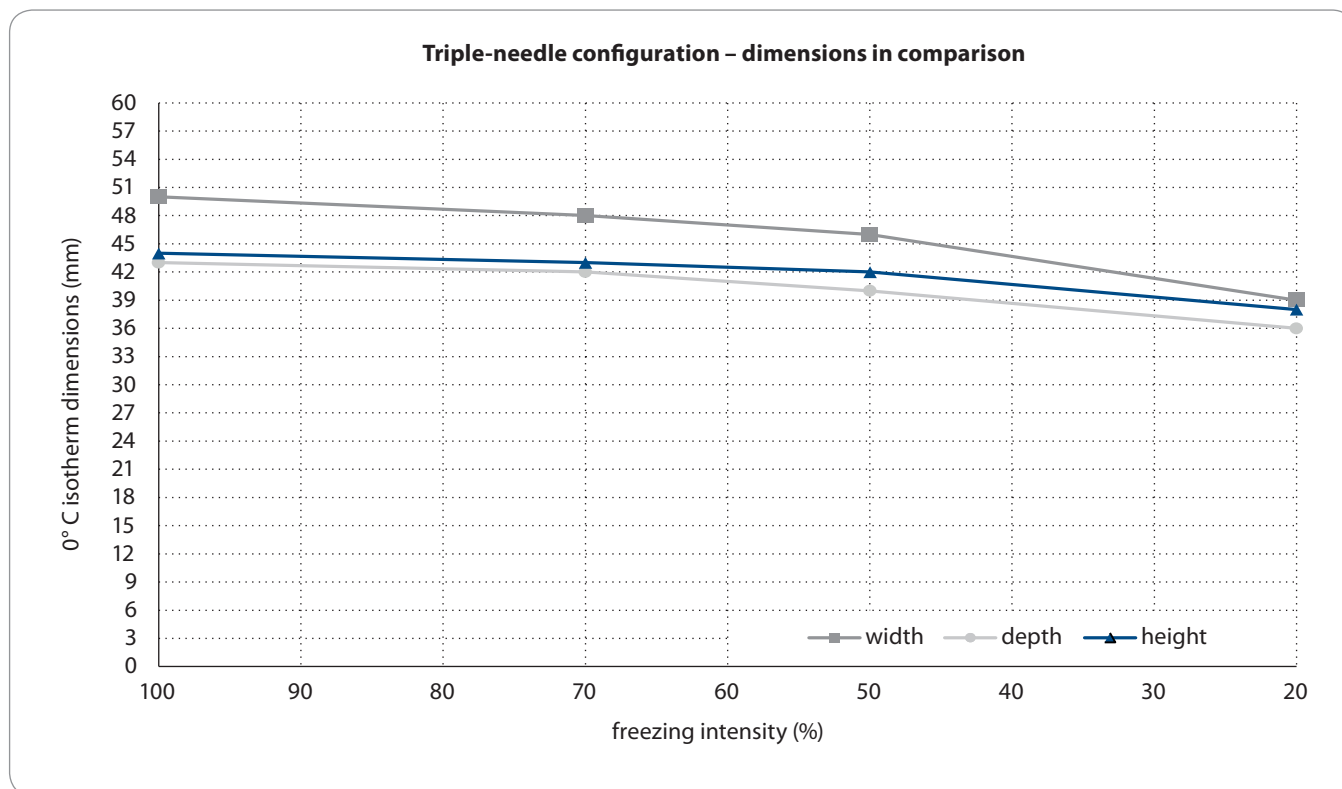


Fig. 7. Variation in the three dimensions of the ice ball derived from the triple probe configuration of the IceSphere™ cryoneedle as a function of freezing intensity.

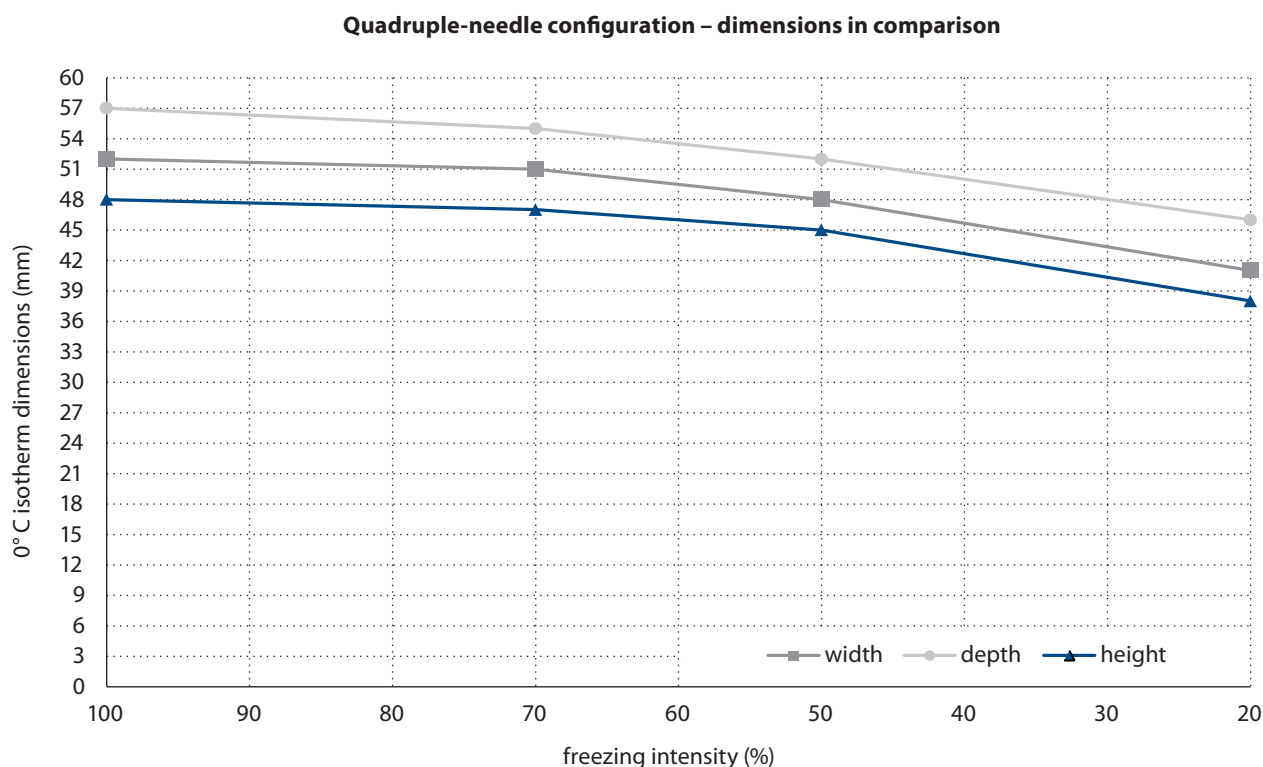


Fig. 8. Variation in the three dimensions of the ice ball derived from the quadruple probe configuration of the IceSphere™ cryo-needle as a function of freezing intensity.

Tab. 2. Decrement factors for each dimension of every configuration based on the reduction of the treatment intensity.

Freezing intensity (%)		Decrement factors											
		single-needle configuration			double-needle configuration			triple-needle configuration			quadruple-needle configuration		
from	to	width	depth	height	width	depth	height	width	depth	height	width	depth	height
100	70	0.9333	0.9333	0.9459	0.9545	0.9412	0.95	0.96	0.9767	0.9773	0.9808	0.9649	0.9792
100	50	0.8667	0.8667	0.9189	0.9091	0.8824	0.9	0.92	0.9302	0.9545	0.9231	0.9123	0.9375
100	20	0.7333	0.7333	0.8108	0.7955	0.7941	0.8	0.78	0.8372	0.8636	0.7885	0.8070	0.7917

Tab. 3. Percentage decrease of each dimension for every configuration based on the reduction of treatment intensity.

Freezing intensity (%)		Percentage decrease in dimensions (%)											
		single-needle configuration			double-needle configuration			triple-needle configuration			quadruple-needle configuration		
from	to	width	depth	height	width	depth	height	width	depth	height	width	depth	height
100	70	6.67	6.67	5.41	4.55	5.88	5.00	4.00	2.33	2.27	1.92	3.51	2.08
100	50	13.33	13.33	8.11	9.09	11.76	10.00	8.00	6.98	4.55	7.69	8.77	6.25
100	20	26.67	26.67	18.92	20.45	20.59	20.00	22.00	16.28	13.64	21.15	19.30	20.83

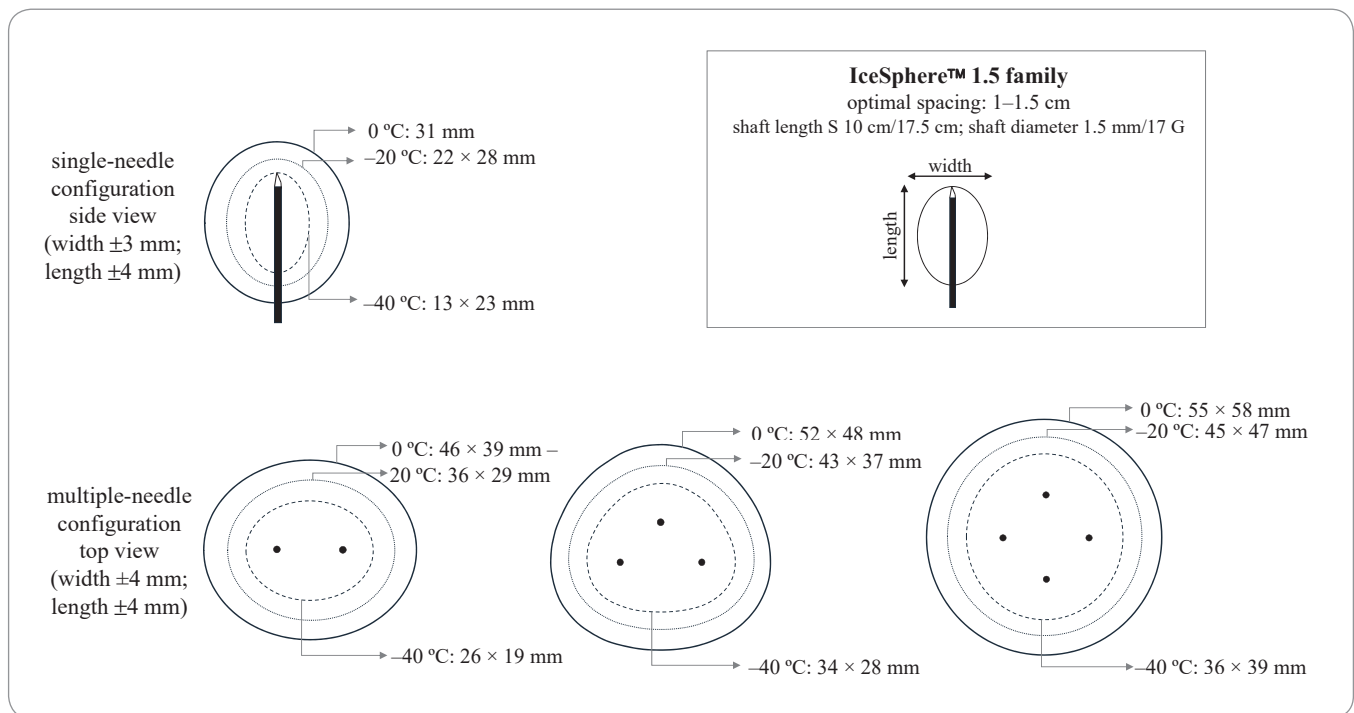


Fig. 9. Graphical representation by the authors based on data reported by Boston Scientific. Dimensions of the ice balls generated by the IceSphere™ needle in single or multiple configuration; data obtained in gel at 37 °C [14].

a single IceSphere™ probe creates an ice ball that at 0 °C (the outermost isotherm, visible margin in the CT scans) is 31 mm wide and 36 mm long. Instead, the dimensions obtained with multiple configurations vary depending on the number of cryoprobes used synergistically.

At room temperature, however, Boston Scientific reports larger dimensions – with a single IceSphere™ needle, the resulting ice ball forms an isotherm visible in the CT scans (i.e., at 0 °C) measuring 39 $\times$ 44 mm (at -20 °C it measures 25 $\times$ 31 mm, and at -40 °C it is 15 $\times$ 24 mm) [15]. This difference in size can mainly be attributed to different temperatures, which in the second case, allow for greater cooling and less heat dissipation at room temperature.

Both the measurement at 37 °C and those at room temperature were obtained through experiments on gel, resp. at 37 °C and room temperature, after two 10-minute freezing cycles using 100% freezing intensity, separated by a 5-minute passive thawing cycle [13].

It is important to note that the dimensions refer to two different perspectives – the single configuration dimensions refer to a lateral view, while the

dimensions for multiple configurations refer to a top-down view. Therefore, for the single probe, the first dimension refers to the width of the ice ball (the dimension perpendicular to the longitudinal axis of the cryoprobe), and the second refers to the height of the ice ball, which is the extension along the axis of the active part of the probe. The third dimension, which is not measurable when viewed from above, is considered equal to the width. For multiple configurations, however, the dimensions in Fig. 9 refer to the isotherms seen from above. Therefore, the first dimension represents the width of the ice ball, perpendicular to the longitudinal axis of the probe, while the second dimension represents the depth. The height of the ice balls created by multiple configurations is considered equal to that of the respective single configuration.

By comparing the dimensions of the 0 °C isotherms of the ice balls created with the IceSphere™ probe for the various configurations at 100% freezing intensity in Fig. 9 with those measured in this experiment, as shown in Tab. 1, it is possible to observe that the proportions are maintained in all three dimensions.

However, it should be noted that the measurements in Tab. 1 refer to ice balls generated in gel at room temperature, whereas the reference measurements in Fig. 9 were obtained using gel at 37 °C.

Instead, taking as a reference the dimensions reported above for the ice ball resulting from a single configuration with the IceSphere™ needle at room temperature, it is possible to observe that the dimensions obtained from this experimental study differ from the reference ones by a few millimeters. This discrepancy is justified by the fact that the reference dimensions result from a double freezing cycle and are therefore larger than those obtained at the end of the first cycle (as in the case of the measurements in Tab. 1). Moreover, for a more accurate comparison, it should be noted that the measurements reported in Tab. 1, Fig. 9 and those referring to the ice ball dimensions at room temperature (39 $\times$ 44 mm) are subject to an uncertainty of ± 3 –4 mm.

What diverges from Boston Scientific's guidelines in this case, however, is the height of the ice balls – i.e., the distance measured along the longitudinal axis of the IceSphere™ cryoprobe – which, in the

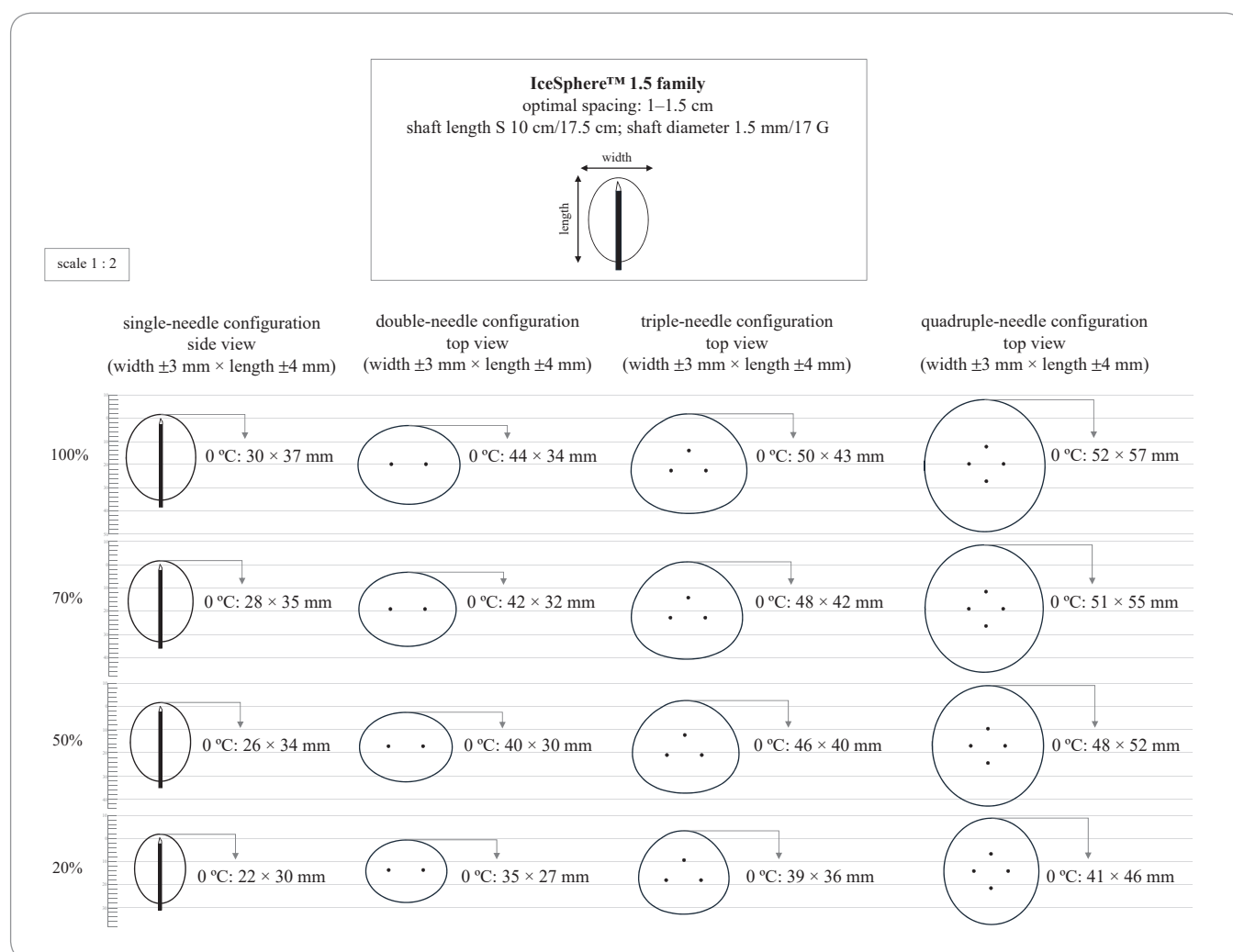


Fig. 10. Authors' graphical representation at a 1 : 2 scale of the ice balls generated during the experimental sessions using single and multiple (double, triple, and quadruple) IceSphere™ needle configurations at different freezing intensities (100%, 70%, 50%, and 20%). Data were obtained in gel at room temperature after a single 10-minute freezing cycle.

case of multiple configurations, does not match that of the corresponding single configuration. According to the dimensions obtained from the experimental investigation presented in this scientific article, it can be seen that as the number of simultaneously used probes increases, the height of the ice balls also increases. This may be due to several factors, such as the synergistic effect between multiple cryoprobes leading to locally enhanced freezing, or differences in the properties of the gel used.

An analysis of multiple-needle configurations shows that millimetric variations in ice ball isotherms across different freezing intensities are of limited clinical relevance. Consequently, a single-needle configuration is commonly

considered in clinical practice when treatment de-escalation is desired.

It is also important to note that as freezing intensity decreases, dimensions of the ice balls are reduced accordingly.

By conducting the test using a single probe at maximum freezing intensity, it was possible to confirm the validity and reliability of the data presented in this study, through a direct comparison between the ice ball dimensions obtained in this experimentation and those reported by Boston Scientific.

As for the graphs representing the variation in the three dimensions of the ice ball as a function of different freezing intensity percentages, the graph for the single configuration shown in Fig. 5 displays a comparison between

the curves representing how each dimension changes with varying freezing intensities. It can be observed that the dimensional values decrease as freezing intensity is reduced. Furthermore, as previously explained, two out of the three dimensions share the same values – namely, width and depth – and thus their curves overlap.

For multiple configurations (Fig. 6–8), three distinct curves can be seen, each showing a downward trend, indicating that the dimensions decrease as the freezing intensity decreases. It is noticeable that the width and depth curves follow a similar pattern, and they are the dimensions that shrink the most, in contrast to height, which exhibits a less pronounced variation.

Overall, the data show minimal dimensional changes between 100 and 70% freezing intensity, as well as between 70 and 50%. However, a more evident reduction appears starting from 50% down to lower freezing intensities.

Fig. 10 presents a schematic representation (1 : 2 scale) of the ice balls (0 °C isotherms) generated for each needle configuration at different freezing intensities throughout the experimental study.

To interpret the decrement factors in Tab. 2, take for example the widths of the ice balls from the single configuration at 100% and 70% freezing intensity. According to Tab. 1, the two values are 30 mm and 28 mm, resp. Therefore, by calculating the ratio between the dimension at 70% and the one at 100%, the following is obtained: $RF = D(p)/D(100\%) = 28 \text{ mm}/30 \text{ mm} = 0.9333$.

This factor, found in the first row (indicating a reduction from 100% to 70%) and the first column (representing the specific dimension under the corresponding configuration) of Tab. 2, indicates that the dimension of the ice ball at 70% freezing intensity is approximately 93.33% of its dimension at 100% freezing intensity.

In other words, the dimension has been reduced by 6.67% compared to its initial value – a value calculated using formula 1.3. Therefore, in the example considered, we have: $\% \text{decrease} = [1 - 28 \text{ mm}/30 \text{ mm}] * 100 = 6.67\%$.

All decrement factors listed in Tab. 2 can be interpreted in this way. Meanwhile, the percentage decreases as calculated using formula 1.3, and is experienced by the three dimensions of the ice balls at the various freezing intensity reductions, which are shown in Tab. 3.

For each configuration, the smallest values of decrement factors (Tab. 2) correspond to the reduction from 100% to 20% (last row of Tab. 2). This highlights what was previously stated, namely that minimal dimensional changes are observed between 100% and 70% freezing intensity (decrement factors close to one), as well as between 100% and 50%. Specifically, from Tab. 3 it is possible to observe that with a power reduction to

70%, among the various configurations, the width and depth decrease by 2–7%, while the height decreases by 2–5%. At 50% freezing intensity, the width decreases by 8–13%, the depth by 7–13%, and the height by 5–10%. Instead, a more evident reduction is observed starting from a 50% power reduction toward greater reductions, up to a 20% reduction where the synergy among the various needles in the multiple configurations is still ensured, and a single ice ball is generated for each configuration. At this level of power reduction, the dimensions undergo greater decreases – the width decreases by 21–27%, the depth by 16–27%, and the height by 14–21%.

The percentage range provided for each dimension encompasses the value reductions that the dimensions undergo in different configurations (single or multiple). Therefore, it is possible to confirm what was previously described in relation to the graphs in Fig. 5–8, stating that the dimension that undergoes the least variation is the height (the dimension parallel to the longitudinal axis of the needle), while width and depth are the dimensions that show the most significant reductions in value as the treatment is weakened.

Furthermore, both from the non-linear graphs in Fig. 3–6, as well as from Tab. 3, it is evident that there is no direct proportionality between the reduction in freezing intensity and the decrease in dimensions. In fact, through Tab. 3, it can be seen that at 50% freezing intensity, there is not a 50% decrease in size, but rather a significantly smaller reduction.

Although all configurations have been analyzed, it is important to specify that, in clinical practice, the configuration for which it is most necessary to understand the variation in size as a function of freezing intensity is the single configuration. In fact, when multiple configurations are used to cover a larger tumor area, but there is a need to reduce treatment intensity – because, for example, there may be a body structure that needs to be preserved near the tumor – only one of the needles typically has its freezing intensity reduced. Specifically,

the needle closest to the area to be avoided in the ablation is depowered. This is achievable thanks to the ability to insert each needle into one of the four independent channels of the ICEfx™ cryoablation system.

However, precise procedure planning, needle positioning, and hydro- or pneumo-dissection still remain as the primary cornerstones of safety.

Limitations and future perspectives

In this study, single and multiple configurations of the IceSphere™ probe were evaluated through an experiment on gel at ambient temperature. Some limitations, such as studying only one type of probe or the temperature at which the study was conducted, open the door to future prospects that could help operators fully utilize all existing types of cryoprobes, with the aim of providing patients with the best possible treatment.

For example, a more realistic simulation of clinical conditions could be achieved by using animal organs, such as the liver. Indeed, although the gel model is commonly used for this type of experimentation, its properties do not reflect the complexity of human biological tissues. Clearly, it is essential that such experiments be conducted in compliance with current ethical regulations, resorting to alternative models whenever possible.

Furthermore, a study at 37 °C could better simulate the patient's body temperature, and a comprehensive view of the ice ball dimensions achievable with all types of cryoprobes would ensure greater safety for the operator and optimal treatment for the patient.

Conclusion

This study considered cryoablation, a specific technique of thermal ablation that is becoming increasingly relevant in oncology for the minimally invasive treatment of tumors.

In particular, the experiment, conducted on ultrasound gel at room temperature, allowed for the monitoring and measurement of the ice ball dimensions obtained with the

ICEfx™ cryoablation system, which offers the possibility to examine different freezing intensities and configurations of IceSphere™ cryoablation needles.

The results, obtained after a 10-minute freezing cycle, show how reduction in freezing intensity non-linearly affects the ice ball dimensions, with an exponentially decreasing trend. By creating a table of decrement factors for each dimension for every configuration and freezing intensity, the aim was to provide the treatment staff with a practical guide for cryoablation customization. This allows for careful selection of the best configuration and freezing intensity to treat the patient, ensuring that the entire tumor area is frozen while minimizing the risk of injury to adjacent sensitive anatomical structures that need to be preserved.

In conclusion, this study could represent a significant step forward in treatment personalization, enhancing its

clinical effectiveness and reducing the risk of complications.

Funding statements

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

References

1. Tatli S, Acar M, Tuncali K et al. Percutaneous cryoablation techniques and clinical applications. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16(1): 90–95. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.1922-08.0.
2. Bouley DM, Daniel B, Pauly KB et al. Correlation of contrast-enhanced MR images with the histopathology of minimally invasive thermal and cryoablation cancer treatments in normal dog prostates. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2007; 6440: 644006. doi: 10.1117/12.701049.
3. Basic science: A) principles and mechanisms of cell damage induced by cryotherapy. Pisa (IT): University of Pisa, Department of Information Engineering. [online]. Available from: <http://159.213.35.71/scienza.html>.
4. Schena E, Tosi D, Saccomandi P et al. Fiber optic sensors for temperature monitoring during thermal treatments: an overview. *Sensors (Basel)* 2016; 16(7): 1144–1154.
5. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current technique and application of percutaneous cryotherapy. *Rofo* 2018; 190(9): 836–846. doi: 10.1055/a-0598-5134.
6. Cooper IS. Cryobiology as viewed by the surgeon. *Cryobiology* 1964; 51: 44–51. doi: 10.1016/0011-2240(64)90019-7.
7. Cooper IS. Cryogenic surgery for cancer. *Fed Proc* 1965; 24 (Suppl): S237–S240.
8. Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ et al. Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. *Theranostics* 2022; 12(5): 2175–2204. doi: 10.7150/thno.67530.
9. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37(3): 171–186. doi: 10.1006/cryo.1998.2115.
10. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol* 2004; 6 (Suppl 4): S9–S19.
11. Cranwell WC, Sinclair R. Optimising cryosurgery technique. *Aust Fam Physician* 2017; 46(5): 270–274.
12. Breen DJ, King AJ, Patel N et al. Image-guided cryoablation for sporadic renal cell carcinoma: three- and 5-year outcomes in 220 patients with biopsy-proven renal cell carcinoma. *Radiology* 2018; 289(2): 554–561. doi: 10.1148/radiol.2018180249.
13. Boston Scientific. CX needles isotherm guide. [online]. Available from: <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/cryoablation/visualice/pi-754604-ac-cx-needle-isotherm-guide.pdf>.
14. Boston Scientific. Cryoablation treatment planning. [online]. Available from: <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/pdf-documents/PI-814202-AB%20Cryoablation%20Treatment%20Planning%20-%20FINAL%20CORRECTED.pdf>.
15. Boston Scientific. Cryoablation product catalogue. [online]. Available from: <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/pdf-documents/PI-929802-AA%20Cryoablation%20Product%20Catalogue-FINAL.pdf>.

FGFR2 fúze jako klíč k cílené terapii – kazuistika s diagnostickým obrátem

FGFR2 fusion as the key to targeted therapy – a case report with a diagnostic turning point

Pešek M.¹, Drösslerová M.², Vaněček T.³, Bocko J.⁴

¹ Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

² Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

³ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Nemalobuněčné karcinomy plic se v současnosti, kdy máme k dispozici vyšetření nádorové tkáně metodou sekvenování nové generace (NGS), stávají z léčebného pohledu velmi heterogenní skupinou onemocnění. Pozitivním důsledkem tohoto vývoje je diferenciací léčebných postupů v závislosti na výsledcích vyšetřování prediktivních faktorů. Terčová léčba, která mění obrazy řady těchto onemocnění i osudy postižených, se stává nadějí pro bezmála polovinu nemocných s adenokarcinomy plic. Genetické změny genů *FGFR*, které regulují proliferaci, diferenciaci, angiogenezi a apoptózu, mohou aktivovat příslušné signální dráhy a vyvolat růst takto řízeného nádorového onemocnění. Tyto změny se nacházejí nejčastěji u cholangiokarcinomů, nicméně bývají zjišťovány i u malé podskupiny nemocných s adenokarcinomy plic. Cílená léčba inhibitory tyrozinkináz *FGFR*, zejména při fúzi genů *FGFR3-TACC 3*, je schopna vyvolat dlouhodobou remisi i pokročilého a řadou modalit již předléčeného onemocnění, jak o tom svědčí naše pozorování. Cílem našich kazuistik je ukázat, že v klinické praxi se mohou objevit případy, které se vymykají standardním postupům. Definitivní diagnóza se může v průběhu času měnit, a proto je nezbytné hodnotit všechny závěry kriticky. Dynamika klinického obrazu vyžaduje průběžné přehodnocování, opakované rebiopsie a využití moderních metod molekulárního profilování (NGS), aby byla zajištěna co nejpřesnější diagnostika a optimální léčebná strategie. Cesta k cílené terapii může být strastiplná a může jí předcházet i imunoterapie s příznivou klinickou odpovědí.

Klíčová slova

nemalobuněčný plicní karcinom – sekvenování nové generace – *FGFR2* fúze – pemigatinib – adenokarcinom pankreatobiliární oblasti

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. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie
LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
301 00 Plzeň
e-mail: pesek@fnplzen.cz

Doručeno: 4. 5. 2026

Přijato: 23. 7. 2026

doi: 10.48095/ccko2026287

Summary

Non-small cell lung cancer is currently becoming a highly heterogeneous group of diseases from a therapeutic perspective, thanks to the availability of tumor tissue examination using next-generation sequencing (NGS). A positive consequence of this development is the differentiation of treatment protocols based on the results of predictive factor testing. Targeted therapy, which is changing the clinical landscape of many of these diseases as well as the fates of those affected, is becoming a beacon of hope for nearly half of patients with lung adenocarcinomas. Genetic alterations in *FGFR* genes, which regulate proliferation, differentiation, angiogenesis, and apoptosis, can activate relevant signaling pathways and trigger the growth of tumors driven by these mechanisms. While these alterations are most commonly found in cholangiocarcinomas, they are also identified in a small subgroup of patients with lung adenocarcinomas. Targeted therapy with FGFR tyrosine kinase inhibitors, particularly in the presence of the *FGFR3-TACC3* gene fusion, is capable of inducing long-term remission even in advanced disease previously treated with multiple modalities, as evidenced by our observations. The aim of our case reports is to demonstrate that cases defying standard procedures can emerge in clinical practice. Definitive diagnosis may evolve over time; therefore, it is essential to evaluate all findings critically. The dynamics of the clinical picture require continuous reassessment, repeated biopsies, and the utilization of modern molecular profiling methods (NGS) to ensure the most accurate diagnosis and optimal treatment strategy. The journey toward targeted therapy can be arduous and may be preceded by immunotherapy with a favorable clinical response.

Key words

non-small-cell lung carcinoma – next-generation sequencing – *FGFR2* fusion – pemigatinib – pancreatobiliary adenocarcinoma

Kazuistika 1

Náš pacient, navštěvující zároveň onkologickou kliniku, je dnes 50letý muž bez komorbidit v osobní anamnéze. Jedná se o celoživotního nekuřáka, bez abúzu alkoholu, s negativní rodinnou anamnézou na malignity.

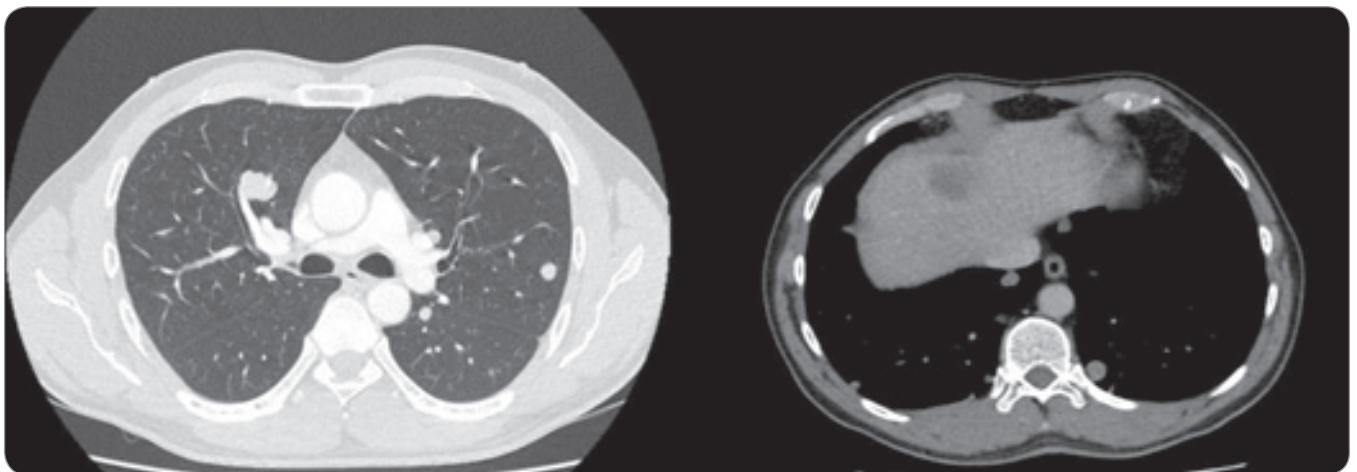
V roce 2020 mu byl v regionálním onkologickém centru diagnostikován metastatický plicní adenokarcinom s negativními prediktivními markery (EGFR, ALK, ROS1 negativní; exprese PD-L1 0 %). Protože radiologický obraz byl netypický – na CT hrudníku byla patrná okrouhlá ložiska, která imponovala spíše jako metastázy, a na CT břicha dominovaly velké jaterní léze – byla diagnóza stanovena na základě punkční biopsie ložisek z jater (obr. 1). Pro plicní

původ nádoru svědčil široký panel imunohistochemických (IHC) vyšetření i pozitivita TTF-1. Původ z pankreatobiliární oblasti byl hodnocen jako vysoce nepravděpodobný. Dokonce nádorové markery byly negativní. Diagnostický postup u tohoto pacienta byl konzultován a schválen na referenčním pracovišti vyššího typu. V regionálním centru byla zahájena 1. linie léčby kombinací cisplatinu s vinorelbinem. Po jejím ukončení byl pacient sledován.

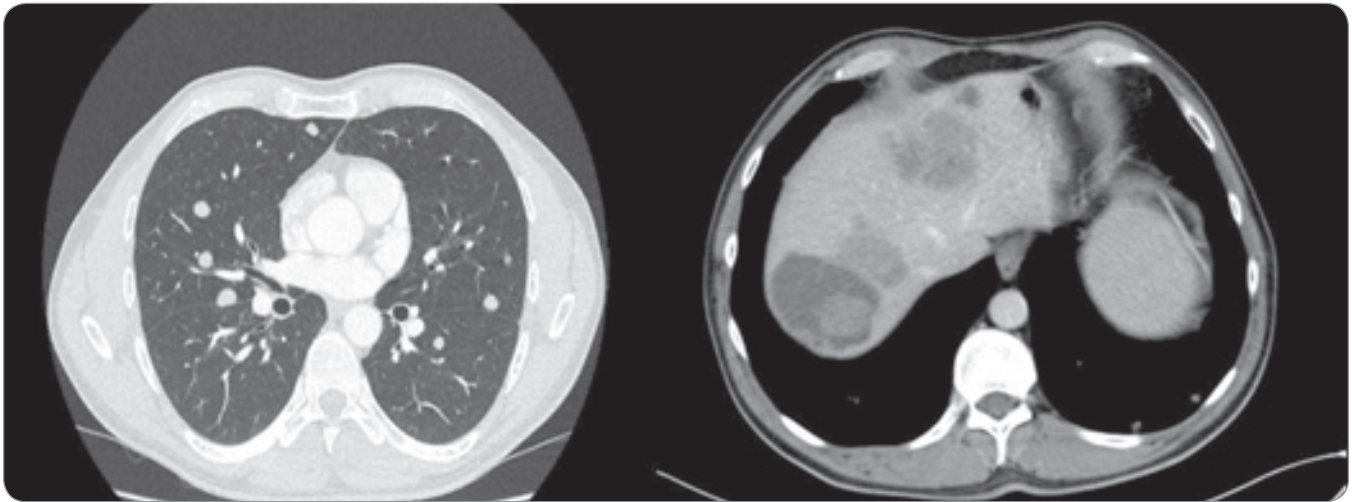
K progresi onemocnění došlo až v roce 2023, kdy byl nemocný referován do našeho centra k podání 2. linie léčby. V té době byla pro pacienty předléčené chemoterapií dostupná imunoterapie v monoterapii – konkrétně nivolumab. Ten byl podáván ve fixní dávce

240 mg intravenózně, celkem proběhlo 26 cyklů s dobrou tolerancí. Na začátku roku 2024 však došlo ke zhoršení nálezu.

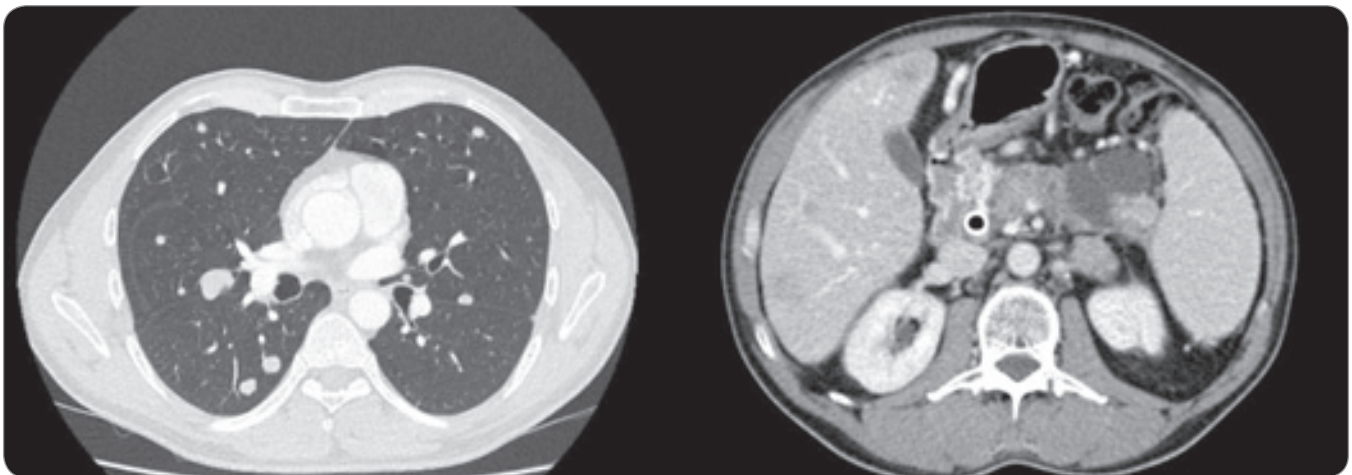
Následovala chemoterapie pemetrexedem, avšak po několika cyklech došlo k výrazné progresi metastáz a vzniku nových ložisek, převážně v dutině břišní (obr. 2). Do diagnózy bronchogenního karcinomu nám nezapadal radiologický obraz. Byla provedena rebiopsie jaterních metastáz. Histologicky se jednalo o adenokarcinom ne zcela jednoznačného původu; na základě rozsáhlého IHC vyšetření byl původ v pankreatobiliární oblasti hodnocen jako méně pravděpodobný. Zajímavé bylo, že tumor byl nyní TTF-1 negativní, přibarvovaly se pouze hepatocyty. Případ byl projednán na multidisciplinárním semináři, vzhledem



Obr. 1. Vstupní CT hrudníku a břicha – na CT hrudníku okrouhlá ložiska, na CT břicha velké jaterní ložisko.



Obr. 2. Kontrolní CT hrudníku a břicha při progresi po pemeredu – progresi počtu a velikosti ložisek v plicích a břiše.



Obr. 3. Kontrolní CT hrudníku a břicha při progresi po prvním ERCP – progresi počtu ložisek v plicích, postižení pankreatu. ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

k rychlé progresi bylo doporučeno pokračovat záchrannou chemoterapií a provést sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS) z čerstvých vzorků.

Další linie zahrnovala chemoterapii docetaxelem. NGS odhalilo relevantní fúzi genů *FGFR2-POC1B*. Na základě tohoto nálezu jsme požádali zdravotní pojišťovnu o schválení mimořádné úhrady dle §16 na léčbu pemigatinibem, avšak žádost i odvolání byly zamítnuty.

Nemoc opět rychle progredovala, proto byla nasazena kombinace platinového derivátu s gemcitabinem. Protože došlo ke zvýšení obstrukčních jaterních enzymů, byla provedena ERCP s papilofinkterotomií a zavedením stentu pro těsnou stenózu intrapancreatické části

hepatikocholedochu. CT popsalo četné metastázy v oblasti břicha, nyní vč. ložisek v pankreatu a jeho okolí (obr. 3). Chemoterapie byla ukončena pro hematologickou toxicitu.

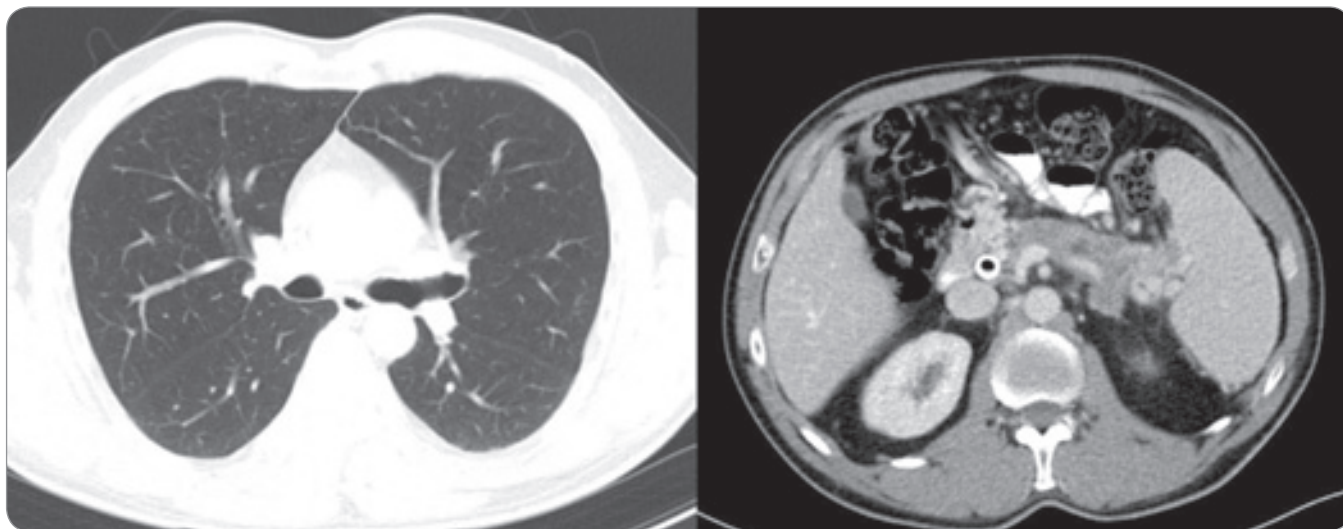
Další progresi jsme řešili podáním monoterapie vinorelbinem, která byla zcela neúčinná. Nález v oblasti pankreatu a žlučových cest se dále zhoršoval. Pacient byl odeslán ke zvážení zařazení do studie FORTITUDE-301 (NCT05325866) v jiném centru. Jednalo se o otevřenou studii fáze Ib/II s basket designem, hodnotící bezpečnost a účinnost monoterapie beparituzumabem u solidních nádorů s nadměrnou expresí *FGFR2b*. Tento krok jsme učinili jako ultimum refugium, přestože v té době nebyla overexprese potvrzena. Byla provedena další

rebiopsie s odběrem většího množství vzorků. Výsledek byl zajímavý – jednalo se o adenokarcinom pankreatobiliární oblasti. Diagnóza byla kompletně revidována.

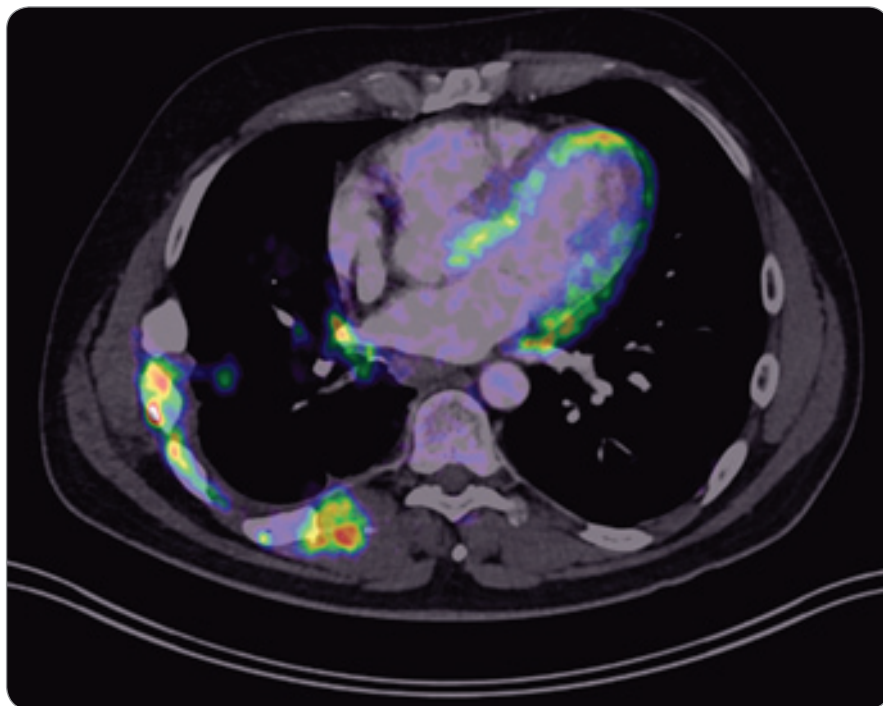
Pacient byl následně předán na naši onkologii. V 1. linii léčby dostal režim FOLFOX, poté mu byl podán pemigatinib, který získal pro tuto indikaci úhradu. Na CT hrudníku a břicha došlo k výrazné parciální remisi onemocnění, pemigatinibem je léčený dodnes, tedy 9. měsíc od zahájení (obr. 4).

Kazuistika 2

Pacient, v době diagnostiky 39letý právník, nekuřák s nevýznamnou anamnézou, byl na naší klinice vyšetřován pro hemoptýzu a infiltraci v pravém dolním



Obr. 4. Kontrolní CT hrudníku a břicha při léčbě pemigatinibem – výrazná parciální remise onemocnění.



Obr. 5. PET CT – nález rozsáhlé infiltrace hrudní stěny vpravo.
PET – pozitronová emisní tomografie

plicním poli. Bronchoskopií se nález nepodařilo ověřit, biopsie CORE jehlou prokázala adenokarcinom s fúzí genů *FGFR-2-TACC2* a s mutací *TP53*, podrobné vyšetření prokázalo onemocnění v rozsahu T3 N2 M0, stadium IIIB. Po chemoterapii v kombinaci paklitaxel, karboplatina, nivolumab došlo k závažné alergické reakci, která si vyžádala podání vysokých dávek kortikoidů, léčbu jsme proto změnili na

kombinaci vinorelbin a karboplatina. Při stabilizaci nálezu byla provedena dne 29. 2. 2022 resekce R2 – debulking, kdy nebylo možné odstranit infiltraci v oblasti ligamentum pulmonale a na bránici.

V říjnu 2022 byla pro progresi nálezu indikována radikální radioterapie dávkou 60 Gy, v období listopad–prosinec 2022. K další progresi nemoci došlo dle CT v září 2023, objevily se metastázy do

hrudní stěny vpravo levé nadledviny, oboustranně do žeber, objevil se pohrudniční výpotek. V další linii jsme podali pemetrexed (září–prosinec 2023), další progresie byla prokázána v lednu 2024 (obr. 5).

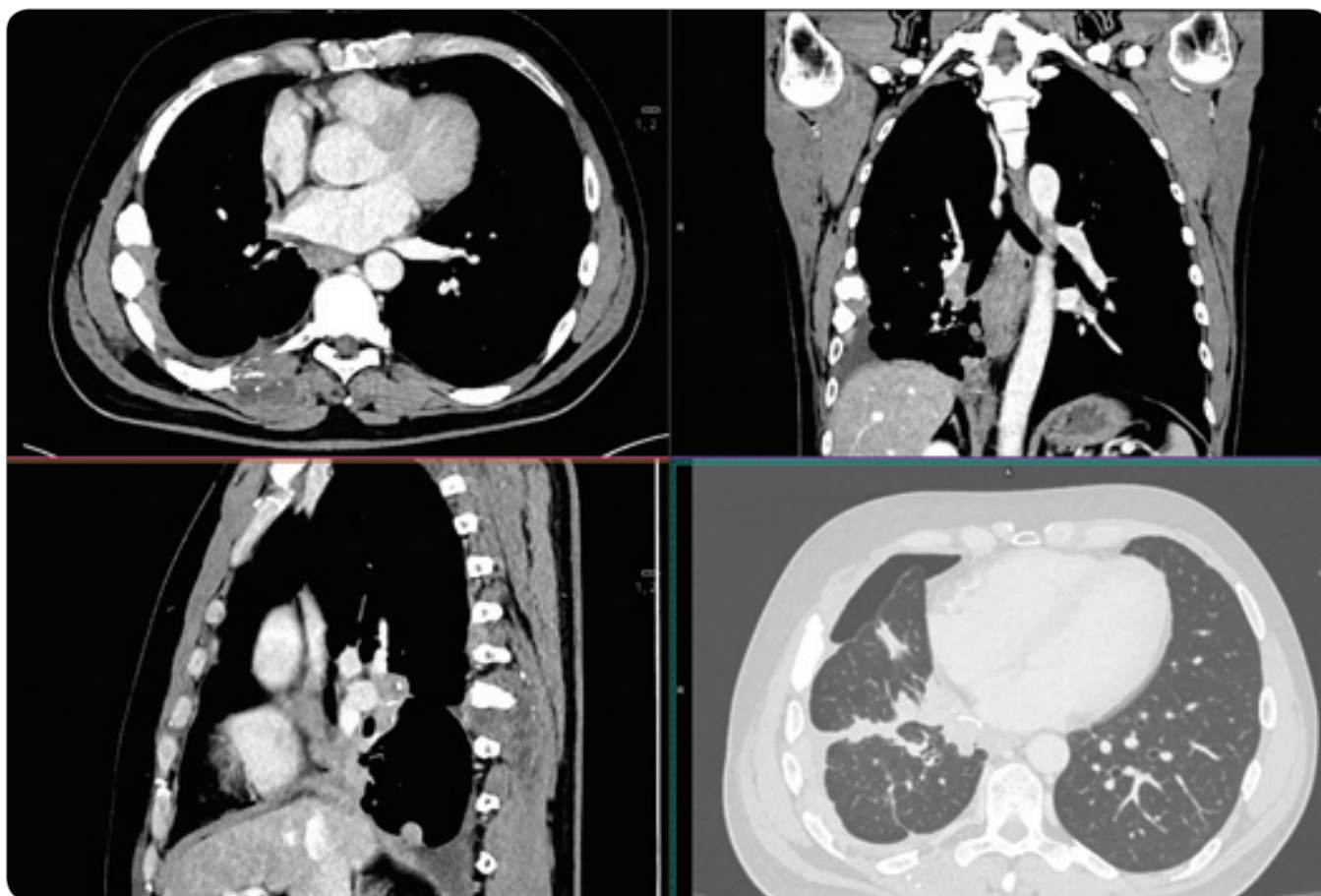
Během léčení jsme opakovaně usilovali o možnost zařazení pacienta do klinických studií s různými preparáty, bohužel bez úspěchu.

V lednu až v dubnu 2024 dostával nemocný atezolizumab, který vcelku dobře toleroval, opět však došlo k progresi onemocnění, k jejímž příznakům patřilo i bolestivé vyklenutí hrudní stěny vpravo. Pro bolesti byla provedena aktinoterapie hrudní stěny a podán denosumab.

Následně se podařilo (dne 4. 6. 2024) získat přístup k preparátu s účinnou látkou pemigatinib, selektivnímu *FGFR-2* inhibitoru, čtyři léčebné cykly byly hrazeny sponzorem.

U nemocného došlo k výraznému zlepšení stavu, rezistence na hrudníku vymizela, bolesti výrazně ustoupily a bylo možno značně redukovat původně intenzivní analgetickou terapii, hodnoty nádorových markerů se normalizovaly a na kontrolním CT hrudníku a průběžně pořizovaných skiagramech je patrna parciální regrese nádorové nemoci (obr. 6).

Nemocný pokračoval v uvedené léčbě i v prosinci 2025, v dobrém výkonnostním stavu, při práci na částečný úvazek ve své původní profesi. V současnosti je jeho stav stabilizován a léčba



Obr. 6. První série snímků PET/CT vyšetření – obraz po 4 měsících léčby pemigatinibem, je patrná vysoká metabolická aktivita nádorových infiltrátů na pleure a částečná regrese a sklerotizace kostních metastáz.

PET – pozitronová emisní tomografie

pemigatinibem trvá zatím 23. měsíc. Úhrada preparátu je jeho zdravotní pojišťovnou opakovaně prolongována.

Na snímkové dokumentaci jsou patrné rozsáhlé kalcifikace v nádorem postižených částech skeletu pacienta (obr. 7).

Diskuze ke kazuistice 1

Předložená kazuistika demonstruje diagnostické úskalí u pacienta s metastatickým adenokarcinomem, u kterého klinický průběh a radiologický obraz v čase vyvrátily původně stanovenou diagnózu. Případ otevírá debatu nad dvěma klíčovými aspekty – interpretací IHC markerů a rolí včasného molekulárního profilování u atypicky se chovajících tumorů.

Primární diagnóza bronchogenního adenokarcinomu byla v roce 2020 opřena o pozitivitu TTF-1. Ačkoliv je tento marker považován za vysoce

specifický (> 90 % u plicních adenokarcinomů), literární údaje potvrzují jeho aberantní expresi i u extrapulmonálních malignit. V našem případě se rebiopsie z roku 2024 ukázala jako TTF-1 negativní, což naznačuje buď výraznou dediferenciaci nádorové populace, nebo potvrzuje, že iniciální IHC nález mohl být zavádějící v kontextu tzv. CUP (cancer of unknown primary) syndromu.

Včasné molekulární profilování u atypicky se chovajících tumorů je dnes nezbytnou nutností. Identifikace raritních alterací může zásadně změnit léčebný algoritmus.

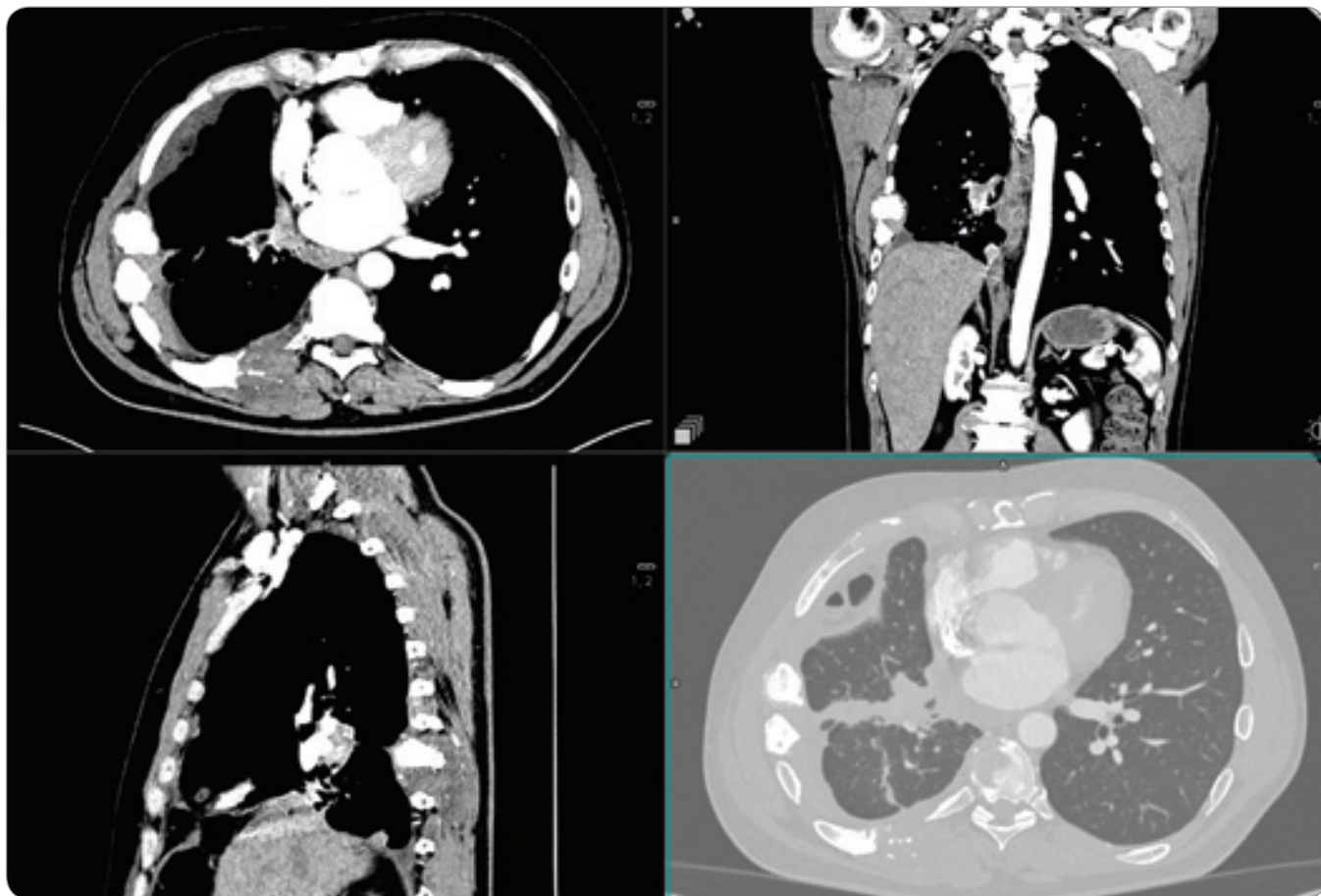
Celkově nelze hovořit o léčebném neúspěchu – naopak, i přes vstupní chybnou diagnózu se podařilo dosáhnout významného úspěchu. Pacient profitoval z imunoterapie a nakonec se dostal i k cílené léčbě, která mu funguje dodnes. Tento případ zdůrazňuje, jak zásadní je

v průběhu léčby kriticky vyhodnocovat průběžné výsledky, zohledňovat zobrazovací metody, dynamiku onemocnění, provádět rebiopsie a nebát se přehodnotit původní diagnózu. Flexibilní přístup a ochota měnit strategii jsou klíčem k úspěchu i v komplikovaných situacích.

Diskuze ke kazuistice 2

Dlouhodobé stabilizace onemocnění se podařilo dosáhnout i při skutečnosti, že se v nádorovém genomu nemocného prokázala i mutace genu *TP53*, která je prognosticky nepříznivým faktorem.

Genetické změny receptoru pro geny *FGFR* lze rozdělit do několika podskupin s rozdílnými četnostmi a s rozdílnou citlivostí k léčbě. Patří sem nejčastěji *FGFR* amplifikace, zjišťovaná častěji u skvamózních karcinomů plic, tato změna není spolehlivým prediktorem účinnosti *FGFR* inhibice.



Obr. 7. Druhá série snímků – stabilizace onemocnění, pokračuje vývoj periostálních kalcifikací v okolí metastatického postižení 5., 6. a 8. žebra vpravo.

Velmi vzácné jsou fúze zejména genů *FGFR2* a *FGFR3*, vyskytují se u < 0,2 % nemocných s karcinomy plic, jsou však biologicky významné zejména u fúzí genů *FGFR3-TACC3*, kde představují významný terapeutický cíl. Dále byly zjištěny i bodové mutace genů *FGFR2/3*, které vedou ke kontinuální aktivaci příslušných receptorů.

Změny v genech *FGFR* aktivují signální dráhy RAS-MAPK, PI3K-Akt, STAT, PL Cy. Dochází ke zvýšené proliferaci, angiogenezi indukci přechodu epiteliálně-mezenchymální tranzice, nádory s těmito změnami jsou zpravidla rezistentní k jiné terapii, vč. léčby imuno-onkologické.

Diagnostika fúzí a mutací uvedených genů se provádí metodou NGS, fúze s použitím RNA NGS. K selektivním inhibitorům aktivovaných signálních drah patří erdatinib, futibatinib, pemigatinib a infigatinib. Tyto léky mohou být v současnosti zvažovány u pokročilých či metastazujících karcinomů plic po selhání chemoterapie i imuno-onkologické léčby.

K nežádoucím účinkům uvedené léčby patří zvýšené hodnoty fosfátů, kožní a oční toxicita – retinopatie a průjemy. Frekvence léčebných odpovědí je udávána v rozmezí 20 a 41 % u genových fúzí, v případě získané rezistence jsou zprávy o účinnosti kombinací *FGFR* a MEK inhibitory či *FGFR* MET inhibice.

K prognosticky negativním faktorům, které významně snižují profit cílené léčby, patří souběžné mutace genů *TP53* a *PI3KCA*.

Náš pacient se léčil 21 měsíců za stabilizace onemocnění a při mírných nežádoucích účincích cílené léčby, která však selhala 25 měsíců od zahájení.

Biologický význam FGFR2 fúzí a jejich výskytu u různých nádorových diagnóz, stručný přehled FGFR2 inhibitorů

Gen *FGFR2* kóduje receptor pro fibroblastový růstový faktor 2 (fibroblast

growth factor receptor 2) [1,2]. Tento receptor normálně prochází buněčnou membránou a reguluje klíčové procesy, jako jsou buněčný růst, přežití a migrace. Když dojde k fúzi genů, část genu *FGFR2* se spojí s jiným genem (tzv. fúzní partner, např. *BICC1*). To v konečném důsledku vede k několika krucialním patologickým procesům [3].

Dochází ke konstitutivní aktivaci, čímž výsledný fúzní protein ztrácí schopnost regulace. K jeho aktivaci již není potřeba vazba růstového faktoru (ligandu) a receptor neustále vysílá signály do vnitřku buňky. Typická je rovněž hyperaktivace signálních drah, kdy se nekontrolovaně spouští vnitrobuněčné kaskády, jako jsou MAPK/ERK a PI3K/AKT/mTOR. Tyto dráhy přímo podporují buněčné dělení a blokují apoptózu (řízenou buněčnou smrt). Nastává onkogenní transformace – neustálý tlak na růst a přežití transformuje zdravou buňku v buňku nádorovou, což vede k progresi

onemocnění a angiogenezi (novotvorbě cév vyživujících tumor).

V klinické praxi se *FGFR2* fúze nejčastěji vyskytují u intrahepatálního cholangiokarcinomu, kde je nalézáme u 10–15 % pacientů s tímto subtypem. Přibližně v 1 % případů je lze detekovat u nemocných s karcinomem žaludku. U jiných nádorových onemocnění je tato fúze méně častá. Například u karcinomu endometria se výrazně častěji vyskytují bodové mutace než samotné fúze. *FGFR2* fúze byly v jednotkách případů popsány také u nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu nebo karcinomu štítné žlázy [3].

Pro léčbu pacientů s prokázanými *FGFR2* fúzemi se využívají tyrozinkinázové inhibitory. Níže uvádíme čtyři hlavní zástupce. Pemigatinib je indikován k léčbě pokročilého či metastatického intrahepatálního cholangiokarcinomu s fúzí *FGFR2* [1]. Futibatinib lze u pokročilého či metastatického intrahepatálního

cholangiokarcinomu při prokázané fúzi indikovat po selhání předchozí systémové léčby [4]. Erdaftinib představuje zásadního zástupce v rodině cílených léků přímo souvisejících s *FGFR* alteracemi. Jedná se o širokospektrý (pan-FGFR) inhibitor blokující aktivitu receptorů FGFR1, FGFR2, FGFR3 i FGFR4. Své hlavní uplatnění našel v léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu, kde cílí primárně na mutace a fúze genu *FGFR3* [5]. Infigratinib je rovněž pan-FGFR inhibitorem, který cílí na tyrozinkinázy FGFR1, FGFR2 a FGFR3. V klinických studiích prokázal schopnost zmenšit nádor a stabilizovat onemocnění u předléčených pacientů s intrahepatálním cholangiokarcinomem [6].

Závěr

Autoři dokládají dvě pozorování pacientů s fúzemi genů *FGFR*. První pacient měl sekundární postižení plic při primárním cholangiokarcinomem, druhý primárně plicní adenokarcinom právě

plíce. Oba po selhání předchozích léčebných modalit profitují z dlouhodobé léčby pemigatinibem.

Literatura

1. 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.
2. Rodón J, Damian S, Furqat M et al. Pemigatinib in previously treated solid tumors with activating FGFR1–FGFR3 alterations: phase 2 FIGHT-207 basket trial. *Nat Med* 2024; 30(6): 1645–1654. doi: 10.1038/s41591-024-02934-7.
3. Chae YK, Ranganath K, Hammerman PS et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. *Oncotarget* 2017; 8(9): 16052–16074. doi: 10.18632/oncotarget.14109.
4. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *New Engl J Med* 2023; 388(3): 228–239. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
5. Pant S, Schuler M, Iyer G et al. Erdaftinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 24(8): 925–935. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00275-9.
6. White K, Anwar AI, Jin K et al. Infigratinib for the treatment of metastatic or locally advanced cholangiocarcinoma with known FGFR2 gene fusions or rearrangements. *Cureus* 2023; 15(10): e46792. doi: 10.7759/cureus.46792.

Přínos scintigrafie skeletu a PET/CT v diferenciální diagnostice postižení kostí u pacienta s fibrózní dysplazií a monoklonální gamapatií nejistého významu a léčba fibrózní dysplazie denosumabem

Contribution of bone scintigraphy and PET/CT in the differential diagnosis of bone involvement in a patient with fibrous dysplasia and monoclonal gammopathy of undetermined significance and fibrous dysplasia treatment with denosumab

Řehák Z.¹, Ptáčnick V.², Adam Z.³, Koukalová R.¹, Straub J.⁴, Křiva T.⁵, Adamová Z.⁶, Křivanová A.³, Boichuk I.³, Pour L.³

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

² Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno

⁶ Chirurgické oddělení, Moravskoslezská nemocnice Frýdek-Místek, p. o.

Souhrn

Popisujeme pacienta, u něhož je přítomna jak fibrózní dysplazie (FD), tak monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS). Současný výskyt těchto dvou patologických stavů je výjimečný a je u nich nutno rozlišit, zda jsou kosti poškozovány FD, či mnohočetným myelomem. Pacientovy potíže začaly nehojící se extrakcí zubu, a vzniklo tak podezření na osteomyelitidu. Později byl také vyšetřován pro febrilie nejasného původu, protože měl zvýšené markery zářet, subfebrilie a bolesti hlavy. Pacient měl dle scintigrafie skeletu postižený kraniofaciální skelet FD. Vzhledem k přítomnému MGUS typu IgG lambda bylo nutné vyloučit transformaci MGUS do mnohočetného myelomu. K rozlišení bylo použito PET/CT vyšetření s radiofarmakem natrium fluoridem (¹⁸F-NaF) a fluorodeoxyglukózou (¹⁸F-FDG). V oblasti kraniofaciálního skeletu byl CT obraz odpovídající FD a v těchto ložiscích došlo k výrazné akumulaci NaF. Akumulace ¹⁸F-FDG byla méně vyjádřena a žádné z ložisek výrazně akumulující ¹⁸F-NaF nemělo osteolytický charakter, což svědčí pro postižení skeletu FD, nikoliv mnohočetným myelomem. Pacient byl léčen denosumabem s počáteční aplikací v 28denních intervalech a plánovaným prodloužením intervalů na 3 měsíce po stabilizaci stavu. Ihned po první injekci denosumabu vymizely bolesti hlavy, které byly způsobeny postižením kraniofaciálního skeletu FD. Při souběhu MGUS a FD je třeba přesně stanovit, zda jsou kosti poškozeny FD, či mnohočetným myelomem, k čemuž přispívá zobrazení PET/CT s použitím radiofarmak ¹⁸F-NaF a ¹⁸F-FDG. V textu je uveden přehled medikamentózní léčby FD z pohledu roku 2026.

Klíčová slova

fibrózní dysplazie – monoklonální gamapatie nejistého významu – MGUS – PET/CT zobrazení – denosumab – bisfosfonáty

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,

adam.zdenek@fnbrno.cz,

pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2026

Přijato/Accepted: 27. 5. 2026

doi: 10.48095/ccko2026294

Summary

We describe a patient who has both fibrous dysplasia (FD) and monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). The simultaneous occurrence of these two pathological conditions is rare, and it is necessary to distinguish whether the bones are being affected by FD or multiple myeloma. The patient's problems began with a non-healing tooth extraction, raising suspicion of osteomyelitis. Later, he was also examined for fever of unknown origin, as he had elevated inflammatory markers, low-grade fever, and headaches. According to skeletal scintigraphy, the patient had a craniofacial skeleton affected by FD. Given the presence of IgG lambda type MGUS, it was necessary to rule out transformation of MGUS into multiple myeloma. PET/CT examination with the radiopharmaceuticals sodium fluoride (^{18}F -NaF) and fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) was used to differentiate this. In the craniofacial skeleton area, the CT image corresponded to FD, and these lesions showed significant NaF accumulation. ^{18}F -FDG accumulation was less pronounced, and none of the lesions with a high ^{18}F -NaF uptake had an osteolytic character, which is indicative of skeletal involvement by FD rather than multiple myeloma. The patient was treated with denosumab, with an initial administration at 28-day intervals and a planned extension of the intervals to 3 months after stabilization of the condition. Immediately after the first denosumab injection, the headaches caused by craniofacial skeletal involvement due to FD disappeared. In the coexistence of MGUS and FD, it is necessary to precisely determine whether the bones are affected by FD or multiple myeloma by using PET/CT imaging and radiopharmaceuticals ^{18}F -NaF and ^{18}F -FDG. The text provides an overview of the drug treatment of FD from a 2026 perspective.

Key words

fibrous dysplasia – monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS – PET/CT imaging – denosumab – bisphosphonates

Úvod

Fibrotická dysplazie (FD) je vzácné genetické onemocnění, při kterém je normální kost nahrazena fibrokostní tkání. Ataky této nemoci provázejí bolesti a také subfebrilie či febrilie. Pacienti s FD jsou často před rozpoznáním této diagnózy vyšetřováni na subfebrilie či febrilie nejasné etiologie (fever of unknown origin – FUO) a mnohdy jsou jejich nálezy interpretovány jako osteomyelitida [1]. Správně interpretované vyšetření ^{18}F -FDG-PET/CT může identifikovat příčinu FUO, jak dokládají četné analýzy [2,3].

Závažnost FD se značně liší, někteří pacienti mají postiženu jen jednu kost, u jiných je postiženo více kostí. Rozlišuje se tedy monoostotická forma FD a polyostotická forma FD. Nejčastěji je FD postižen kraniofaciální skelet, proto jsou nejčastěji s touto nemocí konfrontováni stomatologové a otorinolaryngologové. Na našem pracovišti jsme se setkali se dvěma případy FD a oba nemocní měli dlouho nepřesnou diagnózu osteomyelitida, ačkoliv to osteomyelitida nebyla, což vedlo k neadekvátní léčbě. Osteomyelitida je lékařům známější pojem než FD, a tak strukturální změny kosti vysvětlují pojmem osteomyelitida, i když to osteomyelitida není. Existuje více nemaligních příčin narušení kosti, které bývají omylem považovány zpočátku za osteomyelitidu, jako např. náš pacient se SAPHO (synovitida, akné, palmoplantární pustulóza, hyperostóza

a osteitida) syndromem [4], u něhož vše začalo také nehojícím se defektem po extrakci zubu – stejně jako u popisovaného pacienta s FD.

Kraniofaciální ložiska mohou způsobit řadu invalidizujících symptomů, např. následkem komprese nervu. V české lékařské literatuře je tématu FD věnováno poměrně hodně místa, v databázi Medvik.cz je v posledních 10 letech evidováno celkem 23 publikací na toto téma, citujeme jen vybrané z nich [5–12]. Pro srovnání, mnohočetnému myelomu je za uvedené období věnováno 742 publikací a monoklonální gamopatii nejistého významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) 88 publikací.

FD se může manifestovat samostatně nebo být součástí nemoci zvané McCune-Albrightův syndrom, což je velmi vzácné onemocnění, které ovlivňuje kosti, kůži a endokrinní systém. Je charakterizováno trojicí příznaků:

- FD kostí (vazivová dysplazie) – nahrazení části kosti vazivem;
- kožní skvrny typu café-au-lait – skvrny na těle barvy kávy s mlékem;
- předčasná puberta.

Tento syndrom je způsoben mutací v genu *GNAS* [13]. Historii objevu této choroby, její projevy u dětí a možnosti ortopedické léčby v České republice (ČR) popsali před časem Pečený et al. [7]. Proto se v tomto textu zaměříme hlavně na medikamentózní léčbu.

U dvou případů, s nimiž jsme se setkali, byla příčina kostních změn dlouho považována za osteomyelitidu a tito pacienti byli také vyšetřeni FUO.

V tomto textu popisujeme pacienta se současným výskytem FD a MGUS. V tomto případě bylo nutno odlišit, zda změny na skeletu odpovídají mnohočetnému myelomu, anebo FD. Zásadní přínos pro stanovení diagnózy měla scintigrafie skeletu a CT zobrazení. Pro zodpovězení otázky, zda kosti jsou postiženy FD, nebo mnohočetným myelomem, pak následovalo PET/CT zobrazení s radiofarmakem natrium fluoridem (^{18}F -NaF) a fluorodeoxyglukózou (^{18}F -FDG). Radiofarmakum ^{18}F -NaF zobrazuje místa s intenzivní tvorbou kostní tkáně, podobně jako scintigrafie skeletu, zatímco ^{18}F -FDG zobrazuje místa s intenzivním vychytáváním a metabolismem glukózy.

Popis případu

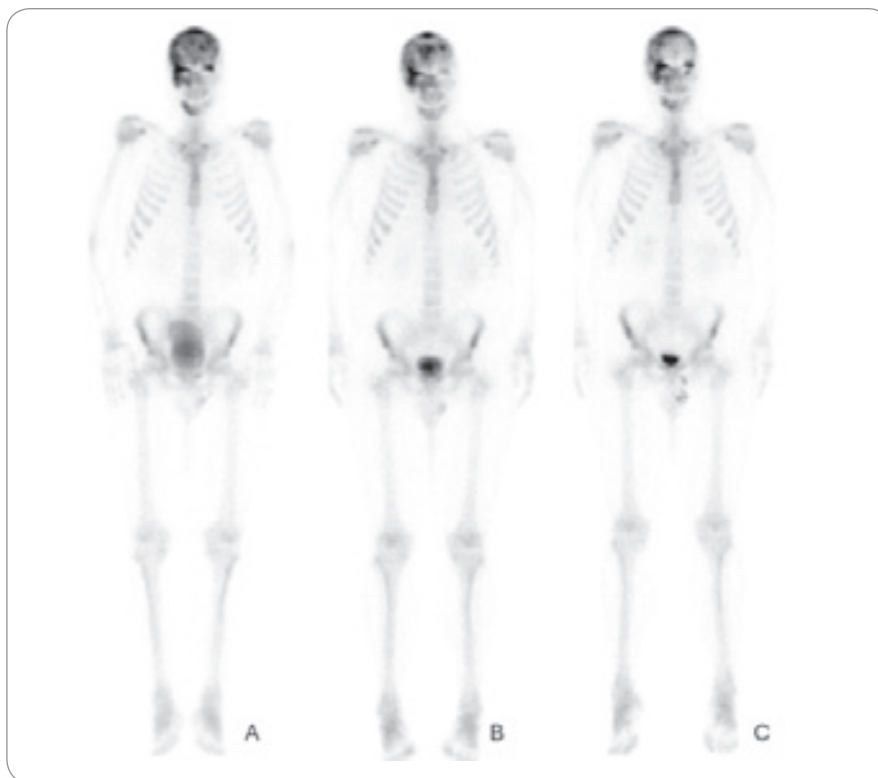
Popis pacienta

V roce 2026 byl na naše pracoviště odkázán muž ve věku 48 let (ročník 1978). Pacient si přinesl několik lékařských zpráv, ale ne všechny. Z těchto zpráv a dat našeho nemocničního informačního systému vyplynulo, že pacient byl vyšetřován od roku 2009 v Brně na Klinice ústní a čelistní chirurgie. Začal jej bolet zub (osmička vpravo dole). Byla provedena extrakce zubu a pak 2× revize pro špatné hojení rány. Z histomorfologického hodnocení odebraného materiálu vyplynulo podezření na osteomyelitidu. A tak

začal pacient dostávat antibiotika, protože měl dlouhodobě vyšší hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a subfebrilie. Pacientovi bylo provedeno i zobrazení kraniofaciálního skeletu, kde byly také změny. Ty byly na základě jak zobrazovacího, tak prvního histomorfologického vyšetření hodnoceny jako osteomyelitida. Morfologicky je totiž velmi obtížné tyto změny odlišit.

Poslední vyšetření v Brně bylo v letech 2009–2010. Pak se pacient přestěhoval do Prahy, kde byl opět vyšetřován pro FUO na Infekční klinice na Bulovce a dostal se také do Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze, kde bylo provedeno komplexní vyšetření, které vedlo ke stanovení dvou závažných diagnóz. V letech 2012–2013 byla stanovena diagnóza MGUS. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgG lambda byla 6 g/l. Byla provedena trepanobiopsie lopaty kosti pánevní s nálezem nejméně 10 % plazmocytů v odebraném válečku kostní dřeně. Cytologické hodnocení aspirátu kostní dřeně nenalezlo zvýšený počet plazmocytů. Hodnocení aspirátu kostní dřeně průtokovou cytometrií zachytilo 1,6 % plazmocytů ze všech jaderných buněk a ze zachycených plazmocytů bylo 50 % klonálních. Pacient měl nezvýšenou kalcemii, normální krevní obraz a nebyla prokazatelná osteolytická ložiska. Proto byla diagnóza uzavřena jako MGUS a pacientovi byla doporučena trvalá dispenzarizace na hematologii.

Paralelně s vyšetřováním na hematologii proběhlo i vyšetřování v osteologické ambulanci. Na základě zobrazovacích vyšetření, scintigrafie skeletu a histologie odebraného materiálu z postižené kosti byla diagnóza uzavřena jako FD. V Praze byla u pacienta zahájena léčba bisfosfonáty, kterou pacient zpětně hodnotil jako velmi přínosnou a po dobu její aplikace symptomy nemoci ustoupily. Pak však pracovní povinnosti pacienta opět vrátily zpět na Moravu. Ukázal nám několik zpráv z několika moravských nemocnic, kde byl hospitalizován pro různé problémy, a z těchto zpráv vyplynulo, že osteologická léčba nepokračovala a hlavní příčina jeho problémů, tedy FD, nebyla v popředí zvažovaných diagnóz. Rozsah jeho nemoci v době její



Obr. 1. Scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc -HDP (oxidronátu).

A) Vyšetření v roce 2013 před zahájením terapie FD, pacient referován k vyšetření s diagnózou chronická osteomyelitida. Zvýšená akumulace radiofarmaka je patrná v kraniofaciálním skeletu zejména frontálně, parietálně bilaterálně, v obou nadočnicových obloucích, v os zygomaticum vpravo a v pravé polovině mandibuly. Vysloveno podezření na metabolickou chorobu skeletu.

B) Vyšetření v roce 2014 v průběhu terapie bisfosfonáty. Částečná regrese nálezu v kalvě – intenzita akumulace na některých místech klesá, výrazně zvýšená akumulace přetrvává frontálně, parietálně a vpravo v os zygomaticum. V oblasti mandibuly bez zvýšené akumulace radiofarmaka.

C) Vyšetření v roce 2015. Stále probíhající terapie bisfosfonáty, další částečná regrese nálezu v kalvě – výrazně zvýšená akumulace přetrvává parietálně a vpravo v os zygomaticum, oblasti nadočnicových oblouků bilaterálně (zde mírná progresse od předchozího vyšetření). V oblasti mandibuly též mírná progresse – zvýšená akumulace radiofarmaka v pravé polovině těla mandibuly.

FD – fibrózní dysplazie

diagnózy v Praze je dokumentován metodou scintigrafie skeletu (obr. 1).

V lednu roku 2026 byl odeslán na ambulanci pro monoklonální gamapatie a další vzácné nemoci do FN Brno. Při první návštěvě udával pacient bolesti v oblasti hlavy a dlouhodobé subfebrilie. Pacient měl v roce 2026 přiměřený krevní obraz (tab. 1), jeho hemoglobin byl nižší než v roce 2009, kdy měl 150 g/l hemoglobinu. V roce 2009 byla hodnota CRP 15 mg/l (norma do 5 mg/l). Hodnota CRP při první návštěvě v roce 2026 byla 54 mg/l. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgG lambda

v séru byla nepatrně vyšší oproti hodnotě zjištěné v roce 2013 (tab. 1). Museli jsme si tedy položit otázku, zda jsou jeho potíže způsobeny mnohočetným myelomem, anebo FD. V rámci diferenciální diagnostiky jsme provedli mimo jiné PET/CT vyšetření, a to jak s radiofarmakem ^{18}F -NaF, které se vychytává v novotvořené kosti, a také s ^{18}F -FDG, která se akumuluje v buňkách s vyšším metabolismem (obr. 2).

Při CT hodnocení byla patrná zvýšená denzita kostí hlavy, vč. obličejového skeletu. Šíře kostí byla větší, než je u FD obvyklé. Dobře patrné to bylo v oblasti

Tab. 1. Vstupní laboratorní vyšetření v lednu 2026.

	Naměřená hodnota	Fyziologické rozmezí
Vyšetření imunoglobulinů a FLC		
imunofixační elektroforéza v séru	prokázán monoklonální IgG lambda	negativní za fyziologických okolností
imunofixační elektroforéza v moči	negativní	negativní za fyziologických okolností
kvantitativní stanovení monoklonálního IgM/S	12,6 g/l	negativní za fyziologických okolností
FLC kappa / S	24 mg/l	3,3–19,4 mg/l při normální funkci ledvin
FLC lambda / S	49 mg/l	5,71–26,3 mg/l při normální funkci ledvin
poměr FLC kappa / FLC lambda	0,49	0,26–1,65
IgG	27,29 g/l	7,0–16 g/l
IgM	0,44 g/l	0,4–2,3 g/l
IgA	2,64 g/l	0,7–4,0 g/l
Další, pro diagnózu MGUS důležité biochemické výsledky v séru		
CRP	54	0–5 mg/l
urea	4,0 mmol/l	2,8–8,1 mmol/l
kreatinin	72 µmol/l	44–80 µmol/l
beta 2 mikroglobulin	2,3 mg/l	0,61–2,37 mg/l
LD	2,7 µKat/l	2,25–3,75 µKat/l
celková bílkovina	86 g/l	64–83 g/l
albumin	40 g/l	35–52 g/l
Další, pro diagnózu FD důležité biochemické výsledky v séru		
fosfát	1,16	0,81–1,45
ALP	1,83	0,67–2,15
Krevní obraz leden 2026		
leukocyty	$6,7 \times 10^9/l$	$4,0–10 \times 10^9/l$
hemoglobin	132 g/l	120–160 g/l
trombocyty	$400 \times 10^9/l$	$140–400 \times 10^9/l$

ALP – alkalická fosfatáza, CRP – C-reaktivní protein, FD – fibrózní dysplazie, FLC – volné lehké řetězce, Ig – imunoglobulin, LD – laktátdehydrogenáza, MGUS – monoklonální gamapatie nejistého významu

stropu a laterálních stěn orbit. Také kosti kalvy, zejména frontálně, byly jednoznačně širší. Místy byly nerovné kontury kostí, např. okcipitálně. Podobná patologická struktura kosti jako v oblasti hlavy byla v proximální části diafýzy levého femuru v délce 95 mm, kortikální kost proximální části levého femuru byla rozšířená nehomogenní strukturou, ale bez patologicky zvýšené akumulace

^{18}F -FDG. Ostatní skelet byl bez výraznějších změn. CT obraz odpovídal FD.

PET/CT vyšetření s radiofarmakem ^{18}F -NaF prokázalo vícečetná ložiska v kalvě (SUV_{max} až 37,81, nejvýraznější akumulace byla v kosti klínové zprava za očníci a v okolí foramen ovale). Dále byla zřetelná ložiska v krčních obratlech (C1 a C2 se SUV_{max} 21,6). V přerušené hrudní kosti byla hodnota

SUV_{max} 33,15 (pravděpodobně fraktura). V ostatních zobrazených kostech byly jen okrsky mírně vyšší aktivity, které odpovídaly jen degenerativním změnám.

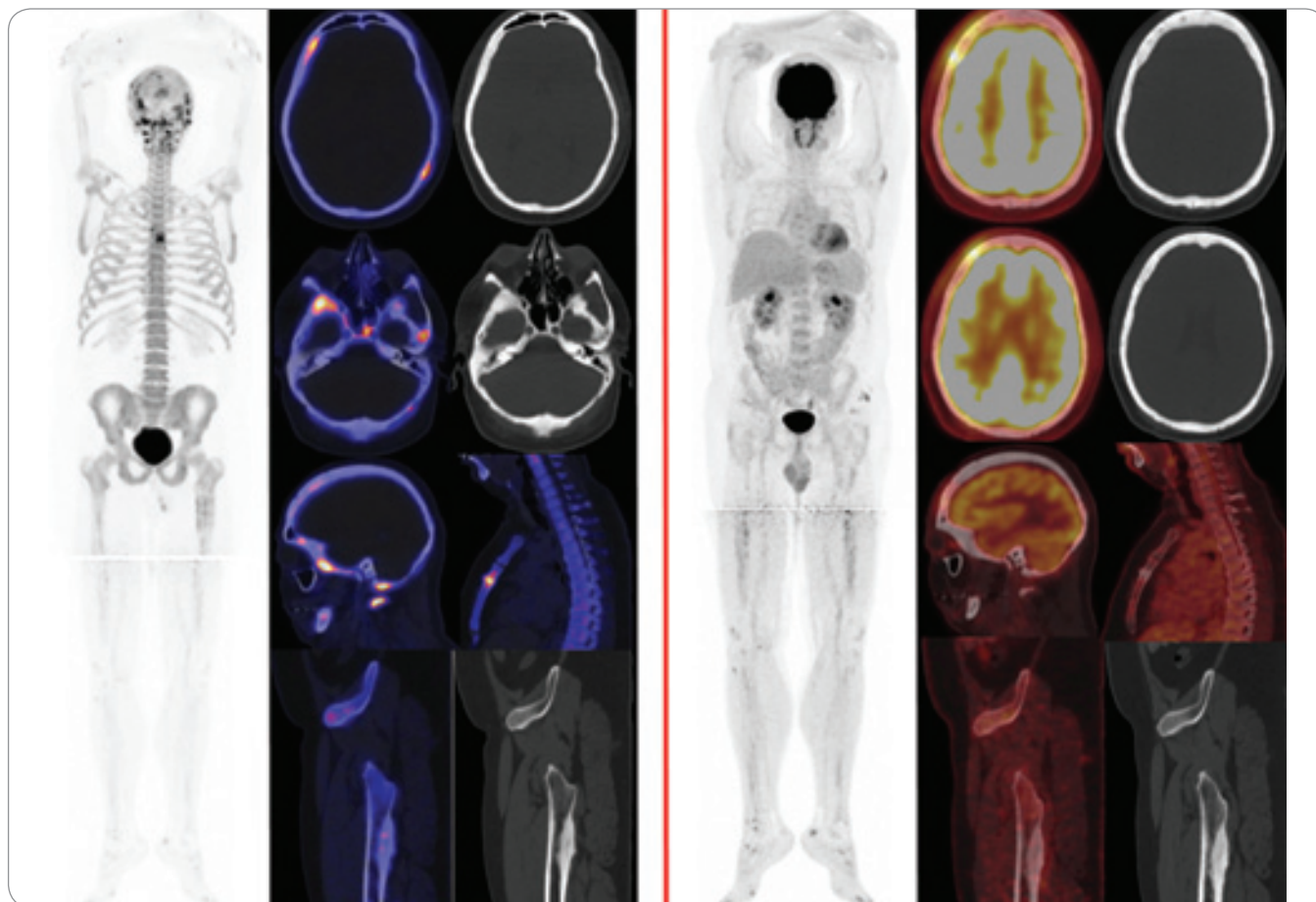
Při zobrazení pomocí FDG se také zobrazily oblasti nepravidelně zvýšené metabolické aktivity ve skeletu kalvy vpravo frontálně a parietálně s prozařováním do okolních měkkých tkání s náznakem i frontálně vlevo. SUV_{max} v těchto oblastech bylo orientačně do 10,9 (měření v blízkosti fyziologicky vysoké akumulace FDG v mozku). Okrsek vyššího metabolismu ^{18}F -FDG byl v os zygomaticum (SUV_{max} 6,7) vlevo bez jednoznačného ložiskového korelátu v CT. Vyšší akumulace v maxile vlevo (SUV_{max} 5,9), kde zřejmě byla i odontogenní afekce.

Tato dvě vyšetření svědčila o aktivitě FD a nesvědčila pro přechod MGUS do mnohočetného myelomu. Pacientovi jsme začali podávat denosumab, zpočátku ve 28denních intervalech. Již po první injekci došlo k výraznému zlepšení stavu a k vymizení bolesti i subfebrilí či febrilií a k poklesu CRP. Léčba denosumabem však vyžaduje spolupráci se stomatology, kteří mají praxi v diagnostice a léčbě komplikací způsobených léčbou bisfosfonáty a denosumabem. Proto bude pacient také kontrolován na Klinice ústní a čelistní chirurgie FN Brno. Nyní, po zlepšení celkového stavu, plánujeme podávat denosumab po dobu 6 měsíců v 28denních intervalech a pak prodloužit intervaly aplikace denosumabu na doporučené 3 měsíce. A současně s tím bude sledován i jeho MGUS.

Diskuze

Epidemiologie

Informace o počtu pacientů s FD v ČR nemáme. K dispozici jsou recentní data z Dánska z let 2015–2018. V Dánsku identifikovali celkem 408 pacientů s FD, u některých z nich byl i kompletně vyjádřen McCune-Albright syndromem. U 269 (66 %) pacientů se jednalo o monoostotické postižení a u 139 (34 %) o polyostotické postižení. Celková incidence byla 0,36 na 100 000 obyvatel. V roce 2018 činila prevalence této nemoci v Dánsku 6,74 na 100 000. Autoři uvádějí, že hypofosfatemie spojená s touto poruchou je poddiagnostikována. Diagnóza FD se obvykle stanoví v prvních čtyřech dekádách života [14].



Obr. 2. Srovnání PET/CT vyšetření s ^{18}F -NaF (vlevo) a ^{18}F -FDG (vpravo).

^{18}F -NaF pozitivitu vykazuje více ložisek v lebce i na bazi lební (^{18}F -FDG pozitivní jsou jen frontálně a parietálně vpravo, některá místa pro akumulaci v mozku nejsou hodnotitelná), dále ve fraktuře těla sternu (bez akumulace ^{18}F -FDG). Na CT je dobře patrné zbytnění proximální části diafýzy levého femuru v délce 95 mm se zesílením kortikalis, nerovných kontur, nevykazuje zvýšenou akumulaci ^{18}F -NaF ani ^{18}F -FDG; na CT skelet i v dalších postižených místech s vyšší densitou větší tloušťky s nerovnými konturami. Nejsou patrné osteolytické defekty ani ^{18}F -FDG-avidní fokální ložiska ve skeletu typická pro mnohočetný myelom.

FDG – fluorodeoxyglukóza, PET – pozitronová emisní tomografie

Patofyziologie

Genetické změny, které jsou příčinou FD, jsou poměrně dobře známy. Postzygotické mutace genu GNAS vedou ke změnám v proteinu kódovaném tímto genem s označením Gs α . Tato změna má za následek tvorbu abnormální kostní tkáně. Existují dvě hlavní aminokyselinové substituce, na p.Arg201 nebo p.Gln227, které vedou k lokální mozaikové populaci mutovaných buněk nesoucích pozmeněný genotyp. Následkem je narušení klíčové dráhy ve vývoji skeletu s nadměrnou produkcí cyklického AMP [15–17].

Klinický obraz

Ložiska FD způsobují bolesti a někdy se projeví lokálním růstem. Klinický obraz

FD se značně liší v závislosti na lokalizaci a rozsahu postižených kostí. Příznaky vznikají ze strukturálních deformací a tlaku na sousední tkáň. Zatím není objasněno, proč FD postihuje nejčastěji lebeční kosti a z nich nejvíce zygomaticomaxilární oblast. Typické příznaky zahrnují bezbolestný otok kostí, asymetrii obličeje a bolest hlavy. Obzvláště závažné problémy vytváří komprese výstupů hlavových nervů. Komprese důležitých intrakraniálních struktur může mít závažné následky. Zlomeniny kraniofaciálních kostí jsou vzácné, na rozdíl od jiných kostí těla, v nichž mohou vznikat patologické fraktury, pokud jsou postižené procesem FD.

Některá monoostotická ložiska postihují pouze kraniofaciální kostru, obvykle rostou úměrně růstu skeletu a ustupují,

jakmile je dosaženo kosterní zralosti. Ale mohou také zůstat aktivní v dospělosti a činit problémy. To je však častější u polyostotických ložisek [18–24].

Nemoc má i další projevy, např. poruchy zraku [25].

Stanovení diagnózy

Diagnóza FD je obvykle založena na zobrazovacím vyšetření – CT skeletu. Charakteristickým znakem je struktura kosti vzhledu mléčného skla, ale ložiska mohou být variabilní a mohou nabývat sklerotické, cystické, pagetoidní či smíšené podoby. FD může napodobovat Pagetovu chorobu a řadu dalších benigních kostních změn. CT zobrazení skeletu je považováno za zlatý standard, což uvádí i domácí literatura [5–8].

Scintigrafii skeletu s ^{99m}Tc -bisfosfonáty lze i přes variabilní absorpci velmi dobře použít pro detekci těchto ložisek, jak ilustruje obr. 1.

Papadakis et al. studovali potenciál ^{18}F -NaF-PET/CT pro detekci ložisek FD a porovnávali je se scintografií skeletu. V jejich práci konstatují, že ^{18}F -NaF-PET/CT ve srovnání se scintografií skeletu přináší přesnější anatomickou charakteristiku, a proto považují ^{18}F -NaF-PET/CT za optimální modalitu pro diagnostiku a sledování FD, ale princip detekce je podobný [26].

Ložiska FD však také mají zvýšený metabolismus, takže jsou detekovatelná PET/CT zobrazením s radiofarmakem ^{18}F -FDG. Jsou známy případy využití i jiných radiofarmak pro PET, která FD akumuluje – ^{11}C -methionin, ^{18}F -cholin, z těch u nás nedostupných ^{68}Ga -DOTANOC, ^{18}F -FAPI, a ve FD se neakumuluje naopak vůbec ^{18}F -FLT [27–32].

Pokud klinické hodnocení a výsledky zobrazovacích metod zůstávají nejasné, může být k potvrzení diagnózy použito histologické vyšetření, které odhalí dysplastické kostní trabekuly ve vláknitém stromatu. Pod mikroskopem jsou ložiska FD charakterizována různým poměrem vláknité a kostní tkáně, nepravidelnými trabekulami a absencí osteoblastického lemování [33,34].

FD má několik jedinečných histologických rysů, které mohou být užitečné při stanovení diagnózy, když je klinický obraz nejasný. Osteogenní buňky na povrchu kostních trámčů vytvářejí hvězdicovitý vzhled. Abnormální osteoblasty ukládají kolagenní svazky kolmo (místo rovnoběžně) k formující se kostní ploše, což vede k tvorbě hřebenovitých Sharpeyových vláken na rozhraní trabekul a stromatu. Dysplastická ložiska vykazují odlišné histologické vzorce v různých typech kostí [15,33].

Léčba FD

U asymptomatických pacientů je možné pouhé sledování bez medikamentózní léčby. Mimo zobrazovací metody se pro sledování aktivity používají markery kostního metabolismu. Alkalická fosfatáza, případně její kostní izoenzym, může být zvýšená a signalizuje aktivní ložisko či multiostiotickou formu nemoci.

Prudký vzestup hodnot je spojen s transformací do maligního procesu.

Bisfosfonáty

Prvními účinnými preparáty se staly bisfosfonáty. Jejich podávání vede ve většině případů ke zmenšení či vymizení bolesti. V některých případech bylo popsáno zmenšení ložiska vlivem léčby bisfosfonáty, v jiných případech ložisko vlivem bisfosfonátů svůj rozměr neměnilo, ale bolesti a další klinické příznaky vymizely. Metaanalýza zveřejněná v roce 2026 analyzovala 57 publikací o FD. Z toho bylo 34 kazuistik, 20 observačních studií, dvě nerandomizované studie a pouze dvě randomizované studie. Nejčastěji byly pro léčbu použity intravenózní bisfosfonáty (22 publikací), následně denosumab (16 publikací). Předchozí užívání bisfosfonátů bylo zaznamenáno u všech pacientů léčených denosumabem, burosumabem nebo tocilizumabem (96, 88 a 100 %), ale nikoliv u pacienta léčeného kalcitoninem. Pouze šest publikací hodnotí burosumab a jedna tocilizumab a kalcitonin. Metaanalýza obsahuje celkem 542 pacientů – 409 pacientů bylo léčeno bisfosfonáty, 99 denosumabem, 16 tocilizumabem, 17 burosumabem, 1 kalcitoninem. Co se týče léčby bisfosfonáty, 193 pacientů bylo léčeno intravenózně (zoledronát, případně pamidronát s aplikací v intervalech 3–6 měsíců) a 45 pacientů bylo léčeno perorálně. Rok trvající antiresorpční léčba byla spojena s redukcí plazmatických koncentrací markerů osteoresorpce v průměru o 40,5 %, ale i s redukcí markerů kostní novotvorby o 22 %. Intenzita bolesti byla snížena o 32,7 % po 12 měsících a o 44,5 % po delším sledování s mediánem 41,2 měsíce [35].

Účinnost bisfosfonátů potvrzují i další metaanalýzy [36–38], stejně jako menší soubory pacientů, u nichž byly použity i perorální bisfosfonáty (alendronát) [39,40]. Incidence nežádoucích účinků (nejčastěji osteonekróza čelisti) je přibližně stejná jako při léčbě osteoporózy těmito léky [41].

Denosumab

Denosumab je monoklonální protilátka, která se váže na bílkovinu RANKL, a zabraňuje tak aktivaci jejího receptoru

(RANK) na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů. Zabráněním interakce RANKL/RANK inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, a tím snižuje odbourávání kosti. To právě pomáhá pacientům s FD [42,43].

Denosumab byl použit u četných případů a také v několika observačních studiích. Dávkování denosumabu je u těchto pacientů méně intenzivní než u onkologických pacientů. Po úvodní intenzivnější léčbě (kdy se denosumab podává v prvním měsíci někdy i vícekrát anebo se začíná podáváním 1× měsíčně) se postupně přechází na udržovací léčbu 1× za 3 měsíce [44–48]. Metaanalýza případů FD léčených denosumabem zahrnuje 16 studií (88 pacientů). Bolest se zmenšila u 81,8 %, což vedlo ke snížení dávek analgetik u 51,7 % pacientů. Z nežádoucích účinků léčby zmiňují hypokalcemii (11,6 %) a hypofosfatemii (8,1 %). Po ukončení léčby se však objevil rebound fenomén – hyperkalcemie u 8 pacientů (9,3 %) [49]. Rebound fenomén, vzestup kalcemie a dalších osteomarkerů po přerušení denosumabu popisují i další autoři [50,51]. Přímé srovnání bisfosfonátů a denosumabu v rámci klinické studie nebylo publikováno. Byly však zveřejněny popisy případů či malých souborů pacientů, jejichž nemoc nereagovala na bisfosfonáty a došlo ke zlepšení po přechodu na denosumab podávaný 1× za 3 měsíce. Majoor et al. tento efekt denosumabu doložili na 12 pacientech [52]. A Trojani et al. popsali zlepšení stavu u 13 pacientů po zahájení léčby denosumabem poté, co se jejich léčba bisfosfonáty jevila jako málo účinná [53]. Efekt denosumabu byl potvrzen ústupem změn typických pro FD při opakované ^{18}F -NaF-PET/CT [54]. Denosumab je podáván i dětem [55,56].

Riziko osteonekrózy čelisti však při této léčbě není zanedbatelné a je třeba úzké spolupráce s lékaři, kteří mají dostatek zkušeností s řešením těchto komplikací [57].

Burosumab

Burosumab (Crysvita®) je plně lidská monoklonální protilátka zaměřená proti fibroblastovému růstovému faktoru 23 (fibroblast growth factor 23 – FGF23). Nadměrná produkce FGF23 byla

spojena s různými hypofosfatemickými onemocněními. Inhibice FGF23 burosumabem vede ke zvýšené renální reabsorpci fosfátu a zvýšení hladin fosforu a aktivní formy vitamínu D v séru. V únoru 2018 EMA (The European Medicines Agency) udělila podmíněně schválení pro subkutánní podávání burosumabu k léčbě X-vázané hypofosfatemie (XLH) s rentgenologickými důkazy onemocnění kostí u dětí od 1 roku věku a u dospívajících s rostoucím skeletálním systémem. V dubnu 2018 schválila americká FDA (Food and Drug Administration) burosumab k léčbě XLH u dospělých a dětí od 1 roku věku. Multinárodní klinické studie fáze III burosumabu jsou v současnosti prováděny u dospělých i dětských pacientů [58,59]. A protože hypofosfatemie někdy provází i FD, byl tento lék použit také u pacientů s FD a hypofosfatemii. Jeho podávání vedlo k normalizaci hladin fosfátu a vápníku u těchto nemocných [60–63]. Klinická studie fáze II, testující burosumab u celkem 12 pacientů, potvrdila dobrou toleranci, u žádné testované osoby nebylo nutno léčbu přerušit. Pravidelné podávání léku vedlo k normalizaci fosfátové homeostázy [64].

Další léky

V roce 2015 se objevilo sdělení o možné účinnosti tocilizumabu. Následovala pak klinická studie, která však žádný benefit tocilizumabu pro tyto pacienty nepotvrdila [65,66].

V rámci úplnosti sdělení citujeme i práce hodnotící intranazální kalcitonin, u něhož byl prokázán alespoň krátkodobý analgetický efekt [67,68].

Současný výskyt monoklonální gamapatie a FD

Literární databáze PubMed obsahuje pouze jeden případ, kdy se jednalo o souběh monoklonální gamapatie a FD. Souběh monoklonální gamapatie a FD, jak jsme jej popsali, je vzácný [69].

Rizika spojená s MGUS a FD

Analýza 779 pacientů s FD dokumentovala transformaci do maligní kostní choroby u 13 pacientů, z čehož stanovili riziko transformace v průběhu nemoci na 1,67 %. Průměrný věk, v němž

byla tato transformace stanovena, byl 36,4 roku. Průměrný interval od stanovení diagnózy do maligní transformace byl 11,3 roku [70]. V literatuře lze nalézt četné popisy malých souborů s transformací FD do maligní choroby [71,72], takže s touto možností je třeba počítat a včas tuto změnu diagnostikovat a adekvátně léčit.

Riziko transformace MGUS do myelomu je v průměru 1 % ročně. To je však jen hrubé vyjádření, mezi pacienty s MGUS jsou definovány podskupiny s různě vyjádřením rizikem, jak popsali Sandecká et al. [73]. Proto se u osob s MGUS doporučuje pravidelné sledování s cílem včas zahájit léčbu při případné transformaci.

Závěr

Onemocnění FD vyžaduje doživotní sledování a při potížích také léčbu. V textu jsme se zaměřili na léčbu medikamentózní, stav pacienta si někdy může vyžadovat i operační léčbu. V popsaném případě jde o souběh MGUS, která je spojena s rizikem transformace do mnohočetného myelomu, a FD, jež je spojena s rizikem možných maligních transformací postižených kostí, což komplikuje interpretaci pacientových potíží a vyžaduje přesnou diagnostiku. Nukleární medicína s narůstajícím počtem radiofarmak má stále lepší a lepší možnosti pro jejich diagnostiku [74–77].

Dedikace

Podpořeno: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805), MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a LX22NPO5102 (Národní ústav pro výzkum rakoviny)..

Literatura

1. Křivanová A, Adam Z, Mayer J et al. Teplota nejasné etiologie: příčiny a diagnostický postup, Vnitř Lék 2007; 53(2): 169–178.
2. 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.
3. Kan Y, Wang W, Liu J et al. Contribution of 18F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. Acta Radiol 2019; 60(6): 716–725. doi: 10.1177/0284185118799512.
4. Adam Z, Šedivá A, Zeman D et al. Úspěšná léčba SAPHO syndromu (nebakteriální osteomyelitidy a akné) anakinrou a denosumabem. Popis případu a přehled léčebných možností Vnitř Lék 2023; 69(5): E4–E14. doi: 10.36290/vnl.2023.065.
5. Beran J, Berab J, Beran T. Fibrózní dysplazie v rtg obrazu. Ces Radiol 2024; 78(3): 164–169. doi: 10.55095/CesRadiol2024/023.

6. Tvrdý P. Vybraná vzácná onemocnění. Fibrózní kostní dysplazie. In: Mišová E, Kratochvílová L, Nocar A et al. Projevy vzácných onemocnění v orofaciální oblasti. Praha: Galén 2024. 256 s.
7. Pečený J, Štátný E, Wagenknecht L et al. Fibrózní dysplazie – patofyziologie a ortopedická léčba. Pediatr Praxi 2018; 19(2): 72–78. doi: 10.36290/ped.2018.015.
8. Zídková H, Kolář J, Matějovský Z et al. Malignizace, či agresivní růst fibrózní kostní dysplazie? Ces Radiol 1993; 47(3): 139–149.
9. Křiva T, Adam Z, Brumla Z et al. Vnitř Lék 2020; 66(1): e41–e49. doi: 10.36290/vnl.2020.031.
10. Kurínek F, Rudinský V, Marínčák L. Chirurgická léčba rozsáhlé fibrózní dysplazie v kraniofaciální oblasti – kazuistika. Cesk Slov Neurol N 2016; 79(6): 723–727.
11. Kollerová J, Košťálová L, Koller T et al. McCune-Albrightov syndrom – 11-ročné zkušenosti s léčbou bisfosfonáty. Clin Osteol 2009; 14(1): 22–28.
12. Hodan R, Čermáková R, Syrovátka J et al. Fibrózní dysplazie u dětského pacienta léčená bisfosfonáty. Prakt Zub Lék 2008; 56(4): 45–52.
13. Pazelli AM, Sri Kumar JK, Gharavi A et al. Skeletal and endocrine manifestations of McCune-Albright syndrome in patients with fibrous dysplasia. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2025; 109: 137–143. doi: 10.1016/j.bjps.2025.08.013.
14. Meier ME, Vágó E, Abrahamsen B et al. Incidence and prevalence of fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a nationwide registry-based study in Denmark. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(6): 1423–1432. doi: 10.1210/clinem/dgad744.
15. Palmisano B, Berry C, Boyce A et al. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: state-of-the-art advances, pathogenesis, and basic/translational research. Orphanet J Rare Dis 2025; 20(1): 414. doi: 10.1186/s13023-025-03909-8.
16. Littman JL, Yang W, Feder N et al. The GNAS gene: fibrous dysplasia, McCune-Albright syndrome, and skeletal structure and function. Genes (Basel) 2025; 16(11): 1360. doi: 10.3390/genes16111360.
17. Wentworth KL, Fierro FA, Moody TA et al. Single-cell analysis of human fibrous dysplasia bone reveals a fibrotic transcriptome and GNAS variants in endothelial, perivascular, and stromal cells. Am J Hum Genet 2025; 112(9): 2067–2087. doi: 10.1016/j.ajhg.2025.07.018.
18. Kim HY, Shim JH, Heo CY. A rare skeletal disorder, fibrous dysplasia: a review of its pathogenesis and therapeutic prospects. Int J Mol Sci 2023; 24(21): 15591. doi: 10.3390/ijms242115591.
19. Bouet B, Schlund M, De Massary M et al. Craniofacial fibrous dysplasia: systematic review of facial management. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2023; 124(6 Suppl 2): 101660. doi: 10.1016/j.jormas.2023.101660.
20. Tuompo S, Mäkitie RE, Nieminen MT. Craniofacial fibrous dysplasia: a review of current literature. Bone 2025; 192: 117377. doi: 10.1016/j.bone.2024.117377.
21. Obermeier KT, Hartung JT, Hildebrandt T et al. Fibrous dysplasia of the jaw: advances in imaging and treatment. J Clin Med 2023; 12(12): 4100. doi: 10.3390/jcm12124100.
22. Bocán A. Fibrózní dysplazie – monoostotická a polyostotická forma, vzácná forma asociace s McCune-Albright syndromem. Ces Radiol 2024; 78(4): 241.
23. Song X, Li Z. Co-existing of craniofacial fibrous dysplasia and cerebrovascular diseases: a series of 22 cases and review of the literature. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 471. doi: 10.1186/s13023-021-02102-x.
24. Spencer P, Raturi V, Watters A et al. Pediatric fibrous dysplasia of the skull base: update on management and treatment. Brain Sci 2024; 14(12): 1210. doi: 10.3390/brainsci14121210.
25. Raborn LN, Pan KS, FitzGibbon EJ et al. Optic disc edema in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: prevalence, etiologies, and clinical implications. Bone 2021; 143: 115661. doi: 10.1016/j.bone.2020.115661.

26. Papadakis GZ, Manikis GC, Karantanas AH et al. 18F-NaF PET/CT imaging in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2019; 34(9): 1619–1631. doi: 10.1002/jbmr.3738.
27. van der Bruggen W, Hagelstein-Rotman M, de Geus-Oei LF et al. Quantifying skeletal burden in fibrous dysplasia using sodium fluoride PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(6): 1527–1537. doi: 10.1007/s00259-019-04657-1.
28. Pozzessere C, Ciccone F, Barberio P et al. Cross-sectional evaluation of FGD-avid polyostotic fibrous dysplasia: MRI, CT and PET/MRI findings. *Eur J Hybrid Imaging* 2022; 6(1): 19. doi: 10.1186/s41824-022-00139-0.
29. Wang Y, Wu J, Liu L et al. 68Ga-FAPI-04 PET/CT imaging for fibrous dysplasia of the bone. *Clin Nucl Med* 2022; 47(1): e9–e10. doi: 10.1097/RLU.00000000000003896.
30. Mu X, Li Z, Qin J et al. Comparison of 18 F-FAPI and 18 F-FDG PET/CT in a patient with fibrous dysplasia. *Clin Nucl Med* 2024; 49(4): e182–e183. doi: 10.1097/RLU.00000000000005089.
31. Rehak Z, Bencsikova B, Zambo I et al. Fibrous dysplasia presenting as a cold spot in 18F-FLT PET/CT imaging. *Clin Nucl Med* 2016; 41(6): 510–511. doi: 10.1097/RLU.0000000000001209.
32. Tamsel I, Kocabeyoglu B, Hekimsoy I et al. The radiologic and FDG uptake findings of osseous lesions incidentally detected on 18F-FDG-PET/CT imaging. *Acta Radiol* 2025; 66(10): 1029–1035. doi: 10.1177/02841851251339019.
33. Pereira TDSF, Gomes CC, Brennan PA et al. Fibrous dysplasia of the jaws: integrating molecular pathogenesis with clinical, radiological, and histopathological features. *J Oral Pathol Med* 2019; 48(1): 3–9. doi: 10.1111/jop.12797.
34. Chebib I, Chang CY, Lozano-Calderon S. Fibrous and fibro-osseous lesions of bone. *Surg Pathol Clin* 2021; 14(4): 707–721. doi: 10.1016/j.path.2021.06.011.
35. Levaillant L, Mabilieu G, Malagré A et al. Comparison of traditional and new treatments for fibrous dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2026. [Ahead of Print]. doi: 10.1007/s00198-026-07918-6.
36. Bertin H, Moussa MS, Komarova S. Efficacy of antiresorptive agents in fibrous dysplasia and McCune Albright syndrome, a systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2023; 24(6): 1103–1119. doi: 10.1007/s11154-023-09832-2.
37. Tucker-Bartley A, Selen DJ, Golden E et al. Pharmacological interventions targeting pain in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Int J Mol Sci* 2023; 24(3): 2550. doi: 10.3390/ijms24032550.
38. Wentworth KL, Park J, Yu X et al. Update on the medical management of fibrous dysplasia of the bone. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2025; 16: 20420188251347350. doi: 10.1177/20420188251347350.
39. Valadares LP, de Araújo Ferreira BS, da Cunha BM et al. Effects of zoledronic acid therapy in fibrous dysplasia of bone: a single-center experience. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66(2): 247–255. doi: 10.20945/2359-3997000000459.
40. Bansal K, Prasad A, Singh S et al. Pathological femoral shaft fracture with McCune-Albright syndrome with hyperthyroidism managed with oral alendronate: a case report. *Cureus* 2022; 14(7): e26802. doi: 10.7759/cureus.26802.
41. Nadella S, Mupparapu M, Akintoye SO. Risk of developing spontaneous MRONJ in fibrous dysplasia patients treated with bisphosphonates: a systematic review of the literature. *Quintessence Int* 2022; 53(7): 616–623. doi: 10.3290/j.qi.b3082785.
42. de Castro LF, Whitlock JM, Michel Z et al. RANKL Inhibition reduces lesional cellularity and ga. *Bone Res* 2024; 12(1): 10. doi: 10.1038/s41413-023-00311-7.
43. de Castro LF, Michel Z, Pan K et al. Safety and efficacy of denosumab for fibrous dysplasia of bone. *N Engl J Med* 2023; 388(8): 766–768. doi: 10.1056/NEJMc2214862.
44. Szymczuk V, Elbashir II, Ahmed R et al. Safety and efficacy of moderate-dose denosumab in fibrous dysplasia: observational results from a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(9): 2666–2673. doi: 10.1210/clinem/dgae867.
45. Meier ME, van der Bruggen W, van de Sande MAJ et al. Regression of fibrous dysplasia in response to denosumab therapy: a report of two cases. *Bone Rep* 2021; 14: 101058. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101058.
46. Hung C, Shibli-Rahhal A. Denosumab use in adults with fibrous dysplasia: case reports and review of the literature. *Endocr Pract* 2022; 28(11): 1196–1201. doi: 10.1016/j.eprac.2022.07.012.
47. Huzum B, Antoniu S, Dragomir R. Treatment of fibrous dysplasia: focus on denosumab. *Expert Opin Biol Ther* 2022; 22(3): 397–405. doi: 10.1080/14712598.2022.2022118.
48. Ikuta K, Sakai T, Koike H et al. Successful treatment with denosumab for pelvic fibrous dysplasia: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(49): e28138. doi: 10.1097/MD.00000000000028138.
49. Yau V, Best DL. Efficacy of denosumab for treatment of pain in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2026; 105(2): 141–150. doi: 10.1111/cen.70133.
50. Meier ME, Clerckx SN, Winter EM et al. Safety of therapy with and withdrawal from denosumab in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: an observational study. *J Bone Miner Res* 2021; 36(9): 1729–1738. doi: 10.1002/jbmr.4380.
51. Liu D, Chen J, Chen H et al. Rebound hypercalcemia after denosumab cessation in adult fibrous dysplasia: a case report and clinical alert. *Case Rep Endocrinol* 2025; 2025: 4553039. doi: 10.1155/crie/4553039.
52. Majoor BCJ, Papapoulos SE, Dijkstra PDS et al. Denosumab in patients with fibrous dysplasia previously treated with bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(12): 6069–6078. doi: 10.1210/jc.2018-02543.
53. Trojani MC, Gensburger D, Bagouet F et al. Denosumab use in bone fibrous dysplasia refractory to bisphosphonate: a retrospective multicentric study. *Bone* 2023; 174: 116819. doi: 10.1016/j.bone.2023.116819.
54. van der Bruggen W, Vriens D, Meier ME et al. Denosumab reduces lesional fluoride skeletal burden on na18ff PET-CT in patients with fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(8): e2980–e2994. doi: 10.1210/clinem/dgab212.
55. Wang D, Tang X, Shi Q et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review. *Transl Pediatr* 2023; 12(3): 470–486. doi: 10.21037/tp-22-276.
56. Eller-Vainicher C, Rossi DS, Guglielmi G et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 253–256. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.3.253.
57. Treglerová J, Zelinka J, Adam Z et al. Osteonekróza čelistí, atypické fraktury kostí a další méně časté nežádoucí účinky bisfosfonátů. *Transfuzie Hemat Dnes* 2019; 25(3): 242–251.
58. Goyal A, Tandon N. Burosumab: current status and future prospects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024; 38(2): 101826. doi: 10.1016/j.beem.2023.101826.
59. Lamb YN. Burosumab: first global approval. *Drugs* 2018; 78(6): 707–714. doi: 10.1007/s40265-018-0905-7.
60. Gladding A, Szymczuk V, Auble BA et al. Burosumab treatment for fibrous dysplasia. *Bone* 2021; 150: 116004. doi: 10.1016/j.bone.2021.116004.
61. Sakka SD, Georgakopoulou D, Doulgeraki A et al. Burosumab treatment of a child with McCune-Albright syndrome/polyostotic fibrous dysplasia: challenges and benefits. *JBM Plus* 2025; 9(5): ziaf042. doi: 10.1093/jbmrpl/ziaf042.
62. Pečený J, Štátný E, Wagenknecht L et al. Fibrózní dysplazie – patofyziologie a ortopedická léčba. *Pediatr Praxi* 2018; 19(2): 72–78. doi: 10.36290/ped.2018.015.
63. Stelmachowska-Banaś M, Cylke-Falkowska K, Zgliczyński W et al. Burosumab treatment for fibroblast growth factor-23-associated hypophosphatemia in an adult patient with severe fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome: case report and review of the literature. *JBM Plus* 2025; 9(9): ziaf125. doi: 10.1093/jbmrpl/ziaf125.
64. de Jong O, Gun ZH, Asante-Otoo A et al. A phase 2 trial of burosumab for treatment of fibroblast growth factor-23 mediated hypophosphatemia in children and adults with fibrous dysplasia. *medRxiv* 2025. [Preprint]. doi: 10.1101/2025.09.26.25334161.
65. de Boysson H, Johnson A, Hablani N et al. Tocilizumab in the treatment of a polyostotic variant of fibrous dysplasia of bone. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(9): 1747–1749. doi: 10.1093/rheumatology/kev221.
66. Chapurlat R, Gensburger D, Trolliet C et al. Inhibition of IL-6 in the treatment of fibrous dysplasia of bone: the randomized double-blind placebo-controlled TOCIDYS trial. *Bone* 2022; 157: 116343. doi: 10.1016/j.bone.2022.116343.
67. Figuera TM, Spritzer PM. Effect of intranasal calcitonin in a patient with McCune-Albright syndrome, fibrous dysplasia, and refractory bone pain. *Case Rep Endocrinol* 2017; 2017: 7898713. doi: 10.1155/2017/7898713.
68. Schreuder WH, Meijer EB, Cleven AHG et al. Efficacy and toxicity of calcitonin treatment in children with cherubism: a single-center cohort study. *J Bone Miner Res* 2023; 38(12): 1822–1833. doi: 10.1002/jbmr.4922.
69. Palot Manzil FF, Suthar P, Vattoth S. Fibrous dysplasia of frontal process of maxilla: false-positive finding on. *J Nucl Med Technol* 2025. [Ahead of Print]. doi: 10.2967/jnmt.125.270668.
70. Furnham P, Aminoshariae A, Mupparapu M et al. Frequency of spontaneous osteosarcomatous transformation of craniofacial fibrous dysplasia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023; 135(5): 678–685. doi: 10.1016/j.oooo.2022.12.007.
71. Shi R, Li X, Zhang J et al. Clinicopathological and genetic study of a rare occurrence: malignant transformation of fibrous dysplasia of the jaws. *Mol Genet Genomic Med* 2022; 10(1): e1861. doi: 10.1002/mgg3.1861.
72. Liu L, Sun J, Liu S et al. Malignant transformation of craniofacial fibrous dysplasia: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 15 cases in one single institution. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2025; 126(3): 102098. doi: 10.1016/j.jormas.2024.102098.
73. Sandecká V, Pour L, Adam Z et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Klin Onkol* 2018; 31(4): 270–276. doi: 10.14735/amko2018270.
74. Tsuyuguchi N, Ohata K, Morino M et al. Magnetic resonance imaging and [11C]methyl-L-methionine positron emission tomography of fibrous dysplasia – two case reports. *Neurol Med Chir* 2002; 42(8): 341–345. doi: 10.2176/nmc.42.341.
75. Gu CN, Hunt CH, Lehman VT et al. Benign fibrous dysplasia on [(11)C]choline PET: a potential mimicker of disease in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Ann Nucl Med* 2012; 26(7): 599–602. doi: 10.1007/s12149-012-0610-7.
76. Kagna O, Pirmishashvili N, Tshori S et al. Neuroendocrine tumor imaging with 68Ga-DOTA-NOC: physiologic and benign variants. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203(6): 1317–1323. doi: 10.2214/AJR.14.12588.
77. Kagna O, Pirmishashvili N, Tshori S et al. Neuroendocrine tumor imaging with 68Ga-DOTA-NOC: physiologic and benign variants. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203(6): 1317–1323. doi: 10.2214/AJR.14.12588.

^{18}F -FDG-PET/CT v diagnostice lymfadenopatií

^{18}F -FDG-PET/CT in the diagnosis of lymphadenopathy

Řehák Z.¹, Adam Z.², Horváth T.³, Vašina J.¹, Koukalová R.¹, Fabian P.⁴, Adam J.^{1,5}

¹ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

⁵ ÚJV Řež, a. s.

Pozitronová emisní tomografie (PET) je jako vyšetřovací metoda v České republice (ČR) zavedena již od roku 1999. Jako první byla k dispozici v Nemocnici Na Homolce v Praze. Během let se rozšířila napříč celou republikou a nyní je v ČR celkem 25 skenerů, dnes již výhradně hybridních – 22× PET/CT a 3× PET/MR. Z metody dříve relativně nedostupné a exkluzivní je dnes vcelku rutinní vyšetření. Zatímco dříve bylo možné využít jen jedno radiofarmakum (^{18}F fluorodeoxyglukóza – FDG), v roce 2026 je nám dostupných 15 kvalitativně různých pozitronových radiofarmak. Obecně lze říct, že v diagnostice nádorových i zánětlivých onemocnění je vyšetření s FDG jako širokospektrální radiofarmakem hlavním a základním vyšetřením. Za zmínku stojí, že syntéza FDG byla poprvé popsána chemiky Katedry organické chemie PříF UK v Praze již v roce 1968, tehdy ještě se stabilním neradioaktivním fluorem ^{19}F [1].

FDG-PET/CT není vyšetřením, které bychom u lymfadenopatií považovali za standardní, a není ani lehké pro něj určit přesné místo. Je mnoho pacientů, kteří toto vyšetření podstoupí, a další algoritmus vyšetřování může být s výhodou proběhlým PET/CT vyšetřením ovlivněn. Velká část pacientů se k vyšetření dostane pro celkové příznaky v rámci pátrání po možné malignitě, např. pacienti s horečkou nejasné etiologie (fever of unknown origin), a nález metabolicky aktivní lymfadenopatie je pak relativně běžným nálezem (obr. 1) [2,3]. Část pacientů se k vyšetření dostává i z důvodů, že diagnostika selhává, např. biopsie se

nedaří provádět nebo se v odběrech nenacházejí viabilní zájmové buňky (např. nehodnotitelné vzorky, odběry z nekrotických nebo vazivových částí atp.). Jsou i takoví pacienti, u kterých se vyšetření FDG-PET/CT opakuje kvůli sledování dynamiky lymfadenopatie (zatímco progres bývá varovným znamením a měla by vést k dokončení diagnostiky, regrese s vymizením akumulací FDG v uzlinách provází spíše benigní zánětlivé/infekční příčiny). Základní slabinou ale je, že podle míry akumulace FDG nelze rozlišovat mezi nádorovými a zánětlivými onemocněními, byť většinou vysoká akumulace FDG provází malignitu. Na jedné straně je řada nádorových nemocí (i provázených lymfadenopatiemi), které mívají FDG-aviditu spíše slabou a variabilní, a právě u těch se pak v praxi cíleně používají vyšetření s jinými PET radiofarmaky (např. neuroendokrinní nádory, karcinom prostaty), nebo pro ně vhodnější radiofarmakum nemáme (chronická lymfocytární leukemie). Na druhé straně jsou zánětlivá onemocnění provázená lymfadenopatiemi, která mívají vysokou akumulaci FDG. Snad nejběžnějším příkladem je sarkoidóza [4]. Dále to mohou být mykobakterií (vč. tuberkulózy – často v Asii), Castlemanova choroba, Kikuchiho nemoc, onemocnění asociované s imunoglobulinem G4, infekce Epstein-Barrové a cytomegalovirové infekce, AIDS a další. Jako příčina FDG-avidních lymfadenopatií jsou známy i krevní choroby z histiocytární linie (histiocytóza z Langerhansových buněk, Rosai-Dorfmanova choroba) [5–9]. U některých nemocí bývají

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.



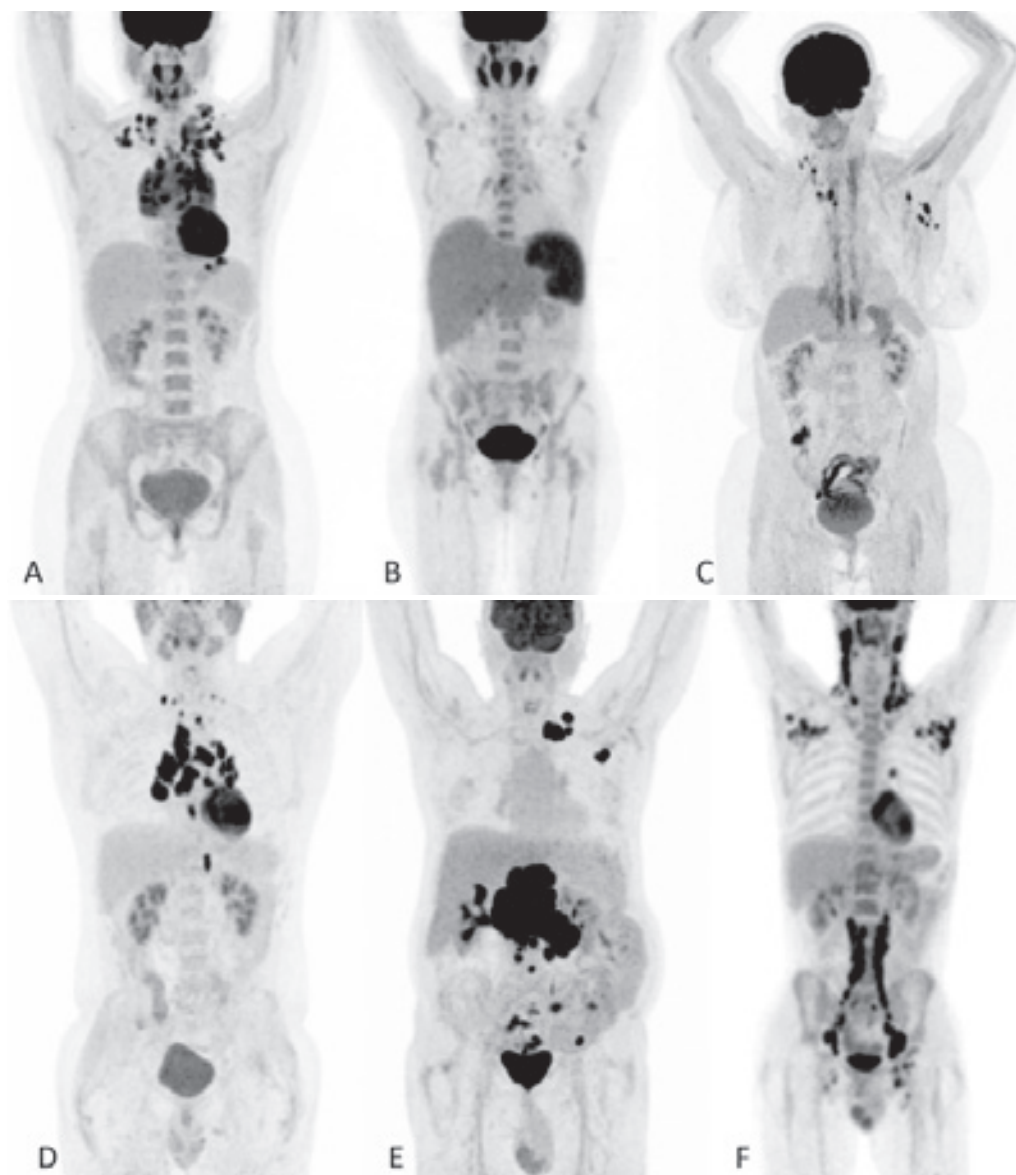
doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
Oddělení nukleární medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: zdenek.rehak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 1. 2026

Přijato/Accepted: 20. 1. 2026

doi: 10.48095/ccko2026302

abnormality i v akumulaci v kostní dřeni, slezině, dalších orgánech, ve skeletu, což může pomoci v diferenciální diagnostice. I mezi nádorovými lymfadenopatiemi jsou rozdíly v míře FDG-avidity. Z těch běžných vykazují vysokou akumulaci FDG zejména maligní lymfomy, melanom, nádory ORL oblasti a plicní nádory. Zajímavostí je tzv. folikulární lymfom, tedy nemoc spíše s indolentním průběhem, často v praxi jen sledovaná, ale vykazující relativně vysokou míru akumulací FDG [10]. Pokud tedy PET/CT vyšetření prokáže FDG-avidní lymfadenopatii, pak je pro praxi důležitý i rozsah,



Obr. 1. FDG-PET/CT MIP obrazy několika pacientů vyšetřených pro lymfadenopatii a systémové příznaky.

A) Patologicky vysoká akumulace FDG v uzlinách baze krku a periklavikulárně bilaterálně, v mediastinu mnohočetně s pakem 11 cm v průměru retrosternálně, izolovaně ložiska v předním bráničním úhlu vlevo, zvýšená aktivita patrových tonsil – po histologizaci z levého nadklíčku Hodgkinův lymfom.

B) Patologicky vysoká akumulace FDG v uzlinách retromandibulárně bilaterálně, méně aktivní generalizovaná lymfadenopatie nad- i podbráničně, vysoce aktivní slezina, vysoce aktivní i patrové tonsily – po došetření cytomegalová infekce.

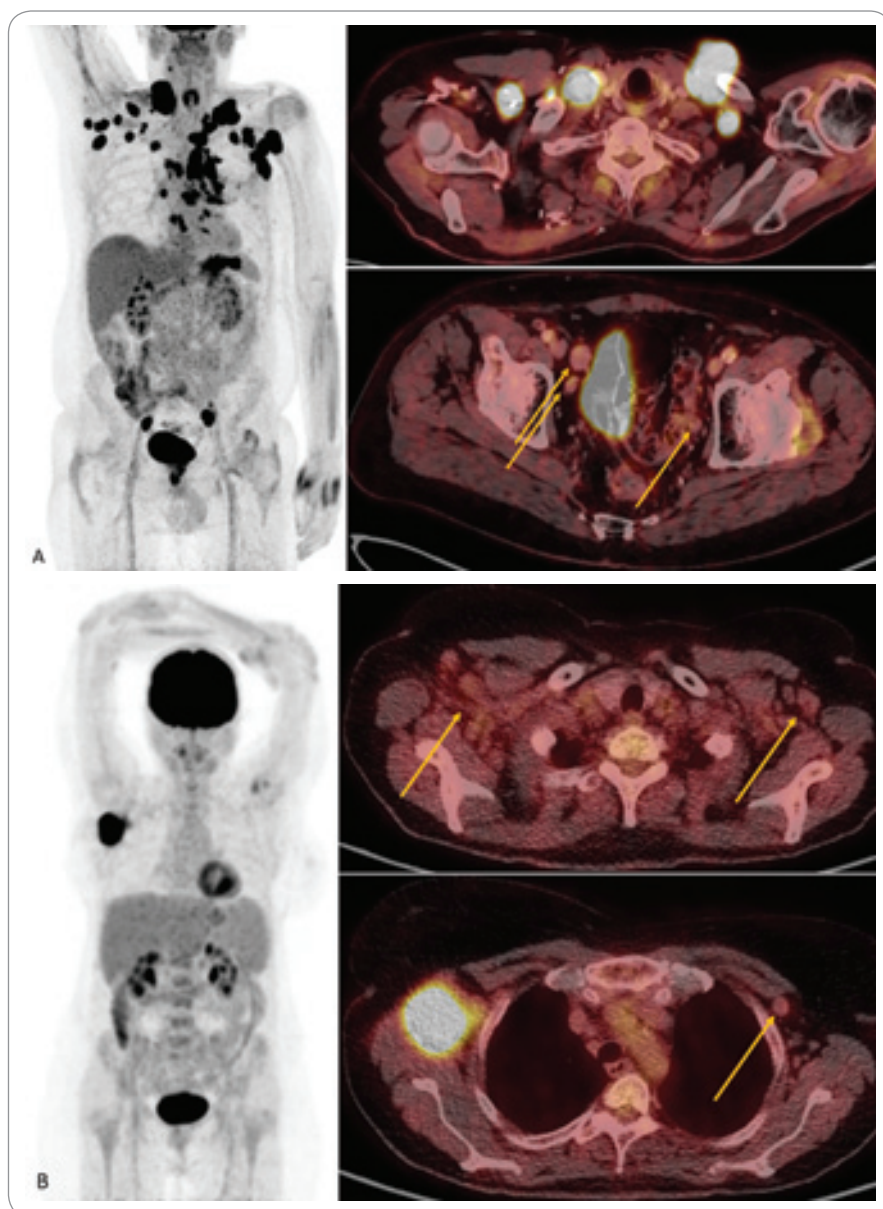
C) Shluky metabolicky aktivních uzlin na bazi krku a periklavikulárně vpravo, vpravo v horní hrudní apertuře a paratracheálně vpravo v horním mediastinu, další shluky aktivních uzlin jsou kontralaterálně vlevo v axile (nejaktivnější LU) a při okrajích pectorálních svalů – po histologizaci – metastázy adenokarcinomu bez bližších specifikací, origo „bohužel“ není patrné. Ve vzestupném tračníku variantní akumulace, na CT bez patologického korelátu.

D) Drobné aktivní uzliny periklavikulárně bilaterálně, patologicky aktivní uzliny mediastina a obou plicních hilů, jedna aktivní LU i podbráničně – po histologizaci sarkoidóza.

E) Patologicky vysoká akumulace FDG v paketu uzlin v dutině břišní a mesentriu, retroperitoneální lymfadenopatie (kvůli níž bylo zahájeno vyšetření), mediastinum nepostíženo, dále vysoce aktivní LU i periklavikulárně vlevo a při okrajích prsních svalů vlevo (biopsie byla zde), izolovaně aktivní LU i zevní ilická vlevo – po histologizaci DLBCL lymfom.

F) Patologicky vysoká akumulace FDG v paketech uzlin nad- i podbráničně – po histologizaci multisystémová forma histiocytózy z Langerhansových buněk.

DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom, FDG – fluorodeoxyglukóza, LU – lymfatická uzlina



Obr. 2. Příklady pacientů se dvěma typy lymfadenopatií, FDG-PET/CT MIP a fúzané PET/CT řezy v axiální rovině.

A) Vysoce FDG-avidní lymfadenopatie nad- i podbráničně – folikulární lymfom (není označeno), nízce metabolicky aktivní lymfadenopatie v pánvi – karcinom prostaty (šipky).

B) Vysoce FDG-avidní lymfadenopatie v pravé axile – melanom (není označeno), generalizovaná nízce metabolicky aktivní lymfadenopatie – chronická lymfocytární leukemie (šipky).

FDG – fluorodeoxyglukóza, PET – pozitronová emisní tomografie, MIP – maximum intensity projection

tedy kde všude je tato nemoc rozšířena. Vyšetřením se velmi často ukáže větší rozsah, než bylo původně předpokládáno, v podobě dalších skrytých i nečekaných míst (např. v případě sarkoidózy bývá často postižena slezina a skelet).

Dle výsledku lze rovněž přihlídnout k plánování intervence, ať už ve smyslu punkční biopsie, či exstirpace. Za racionální považujeme v případě dosud neo-
věřených FDG-aktivních lymfadenopatií označení relativně nejvíce metabolicky

aktivní a povrchově uložené či k biopsii vhodné uzliny, což může zvýšit pravděpodobnost úspěšné diagnostiky. Další výhodou vyšetření je, že se může odhalit primární ložisko dosud neznámého solidního nádoru (často v případě nádorů ORL a plicních nádorů). Vzácněji se stane, že FDG-PET/CT může odhalit souběžně dvě (i více) lymfadenopatie s různou mírou akumulací FDG, a právě různé kombinace souběžných lymfadenopatií ukazuje obr. 2.

Role FDG-PET/CT v diagnostice lymfadenopatií není stále jasně určena. Na specifika FDG-PET/CT vyšetření je dobré pomýšlet, zvláště s přihlédnutím k tomu, že vyšetřených pacientů přibývá. Určitě to pomůže diagnostiku vést správným směrem a dále ji urychlit.

Dedikace

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

Literatura

1. Pacák J, Točík Z, Černý M. Synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. J Chem Soc D 1969; 5(2): 77. doi: 10.1039/C29690000077.
2. Křivanová A, Adam Z, Mayer J et al. Teplota nejasné etiologie: příčiny a diagnostický postup. Vnitr Lek 2007; 53(2): 169–178.
3. Jarusková M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33(8): 913–918. doi: 10.1007/s00259-006-0064-z.
4. Vašina J, Bílek O, Řehák Z et al. Seminom a sarkoidóza – komplikace hodnocení léčebné odpovědi pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT – kazuistika. Nukl Med 2014; 3(1): 14–17.
5. Zeman MN, Green C, Akin EA. Spectrum of [¹⁸F]FDG-PET/CT findings in benign lymph node pathology. Mol Imaging Biol 2021; 23(4): 469–480. doi: 10.1007/s11307-020-01576-8.
6. Ito K, Morooka M, Kubota K. Kikuchi disease: ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography of lymph node uptake. Jpn J Radiol 2010; 28(1): 15–19. doi: 10.1007/s11604-009-0375-7.
7. Horváth T, Frola L, Adam Z et al. Léčba unicentrické Castlemanovy choroby rituximabem, bendamustinem a dexametazonem zmenšila objem neoperabilního expanzivního ložiska v horním mediastinu a umožnila jeho radikální odstranění. Klin Onkol 2025; 38(2): 132–143. doi: 10.48095/ccko2025132.
8. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDG-PET/CT for initial staging and response assessment in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases. Klin Onkol 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko2021120.
9. Szturz P, Adam Z, Řehák Z et al. Salvage lenalidomide in four rare oncological diseases. Tumori 2013; 99(5): e251–e256. doi: 10.1177/030089161309900524.
10. Janikova A, Bolcak K, Pavlik T et al. Value of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? Clin Lymphoma Myeloma 2008; 8(5): 287–293. doi: 10.3816/CLM.2008.n.040.



8. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU ZA ÚČASTI VÝZNAMNÝCH SVĚTOVÝCH ODBORNÍKŮ

27. POSTGRADUÁLNÍ KURZ

5. LISTOPADU 2026

KONGRESOVÉ CENTRUM ÚVN PRAHA

Více informací: <https://www.sgo-cls.cz/8nkkk/>



ÚVN
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha



SPOLEČNOST
PRO GASTROINTESTINÁLNÍ
ONKOLOGII



ÚSTAV
GASTROINTESTINÁLNÍ
ONKOLOGIE ÚVN



Carbounion

ZENTIVA

TRADICE, PODPORA
A SOUČÁST
ČESKÉ EKONOMIKY

ZENTIVA

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

Aktuality z národního ústavu pro výzkum rakoviny

Circulating tumour cell-derived xenograft as a preclinical platform for metastatic breast cancer

Kahounová Z, Hrušková M, Drápela S, ... Bouchal J & Souček K.

Br J Cancer 2026. [In print]. doi: 10.1038/s41416-026-03468-0.



Cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells – CTC) se uvolňují z primárního nádoru i metastáz do krevního řečiště a hrají klíčovou roli v nádorové diseminaci. Zároveň však představují obtížně dostupný materiál pro experimentální výzkum, protože se v periferní krvi vyskytují ve velmi nízkém počtu.

Autoři publikované studie izolovali frakci obohacenou o CTC z krve pacientky s progresivním metastatickým invazivním ductálním karcinomem prsu a podařilo se jim z ní vytvořit xenograft odvozený z cirkulujících nádorových buněk (CTC-derived xenograft – CDX). Model vznikl během 6 měsíců, byl opakovaně přenositelný *in vivo* a vykazoval metastatický potenciál. Z xenograftu byly následně izolovány lidské nádorové buňky, které bylo možné dále kultivovat *in vitro* jako 2D monovrstvu i ve formě 3D buněčných shluků. Tyto buňky si zachovaly tumorigenicitu a obsahovaly významnou populaci nádorových kmenových buněk karcinomu prsu s fenotypem CD44⁺/CD24⁻.

Transkriptomická analýza metodou sekvenování RNA ukázala výrazné rozdíly mezi vytvořeným CDX modelem a primárním nádorem téže pacientky, získaným o > 8 let dříve. Změny se týkaly zejména genů spojených s buněčným růstem, metabolismem a extracelulární signalizací, což dokládá biologickou plasticitu pokročilého onemocnění. V malé preklinické studii autoři ověřili využitelnost modelu pro testování léčiv. CDX i odvozená buněčná kultura byly citlivé na karboplatinu, částečná odpověď byla pozorována také u vandetanibu vybraného na základě analýzy transkriptomických dat *in silico*.

Publikovaná práce představuje unikátní experimentální model pokročilého karcinomu prsu odvozený z CTC, který lze aplikovat *in vivo* i *in vitro* a který potvrzuje jak tumorigenní, tak metastatický potenciál originálních CTC. Tento model by mohl být využitelný pro budoucí studie zaměřené na diseminaci karcinomu prsu a plasticitu cirkulujících nádorových buněk a také pro testování účinku nových protinádorových léčiv.

Parallel liquid biopsy analysis of miR-371a-3p and cell-free DNA in an unselected cohort of patients with testicular germ cell tumors

Matoušková L, Králová R, Parobková E, ... Boublíková L.

Andrology 2026. [In print]. doi: 10.1111/andr.70283.



MikroRNA miR-371a-3p představuje nadějný neinvazivní biomarker pro diagnostiku a sledování testikulárních germinálních nádorů (testicular germ cell tumors – TGCT), její vyšetřování však nebylo dosud zavedeno do rutinní klinické praxe. Volná cirkulující DNA (cell-free DNA – cfDNA) je dalším perspektivním biomarkerem, který může poskytovat doplňující molekulární informace. Autoři studie hodnotili expresi miR-371a-3p u neselektovaného souboru pacientů s TGCT a výsledky porovnali se souběžně stanovenou koncentrací cfDNA i s klinickými a laboratorními údaji s cílem posoudit význam obou biomarkerů v terapii TGCT.

Do studie bylo zařazeno 77 pacientů, u nichž bylo analyzováno celkem 119 prospektivně odebraných vzorků plazmy. Expres miR-371a-3p byla stanovena pomocí komerčního kitu a normalizována vůči miR-30b-5p jako vnitřní kontrola. Koncentrace cfDNA byla kvantifikována metodou qPCR (quantitative polymerase chain reaction) pro gen albuminu.

miR-371a-3p byla detekována v 19 ze 112 (17 %) hodnotitelných vzorků, přičemž nebyla zjištěna významná korelace s koncentrací cfDNA ($p > 0,05$). Sensitivita a specifita detekce aktivního onemocnění byly 38 %, resp. 95 % (plocha pod křivkou) 0,6619; $p = 0,0217$). miR-371a-3p byla významně častěji detekována ve vzorcích odebraných v době aktivního maligního onemocnění ($p = 0,0014$) nebo u pacientů s pozitivními sérovými nádorovými markery ($p = 0,012$) než ve vzorcích odebraných v remisi. Naproti tomu celková koncentrace cfDNA byla nejvyšší ve vzorcích odebraných v průběhu chemoterapie ($p < 0,0001$).

Výsledky ukazují, že miR-371a-3p a cfDNA poskytují u pacientů s TGCT nezávislé informace. Zatímco miR-371a-3p souvisí s přítomností aktivního onemocnění, zvýšená koncentrace celkové cfDNA je přítomna během probíhající léčby, což svědčí o odlišné biologii a dynamice obou cirkulujících biomarkerů. Tyto poznatky mají význam pro budoucí studie zaměřené na

sledování onemocnění u TGCT. Senzitivita detekce miR-371a-3p byla v tomto neselektovaném souboru pacientů nižší než v předchozích studiích, což naznačuje potřebu standardizace metodiky i dalších klinických studií před zavedením stanovení miR-371a-3p do klinické praxe.

Combined inhibition of PLK4 and PPM1D promotes cell death in cancer cells with 17q amplification

Stoyanov M, Aquino-Perez C, ... Petreszelyova S & Macurek L.

Cancer Cell Int 2026. [In print]. doi: 10.1186/s12935-026-04391-3.



Polo-like kináza 4 (PLK4) je klíčovým regulátorem duplikace centriol a podílí se na organizaci mitotického vřeténka během buněčného dělení. U podskupiny karcinomů prsu a neuroblastomů s chromozomálními zisky 17q a nadměrnou expresí E3 ubikvitin-protein ligázy TRIM37 byla PLK4 identifikována jako potenciální terapeutický cíl. Autoři studie zkoumali faktory ovlivňující senzitivitu nádorových buněk k inhibici PLK4.

Pomocí databází cBio Cancer Genomics Portal a DepMap provedli bioinformatickou analýzu změn počtu kopií genů a genové exprese s cílem identifikovat potenciálně farmakologicky ovlivnitelné geny u invazivního karcinomu prsu s chromozomálními zisky 17q. Následně hodnotili citlivost nádorových buněk ke kombinaci inhibitoru PLK4 s dalšími malými molekulami a sledovali jejich vliv na buněčnou proliferaci, buněčnou smrt a genovou expresi. Výsledky ověřili s využitím chemicky odlišného inhibitoru PLK4, RNAi zprostředkované deplece PLK4 a buněk s knockoutem *TP53*.

Studie ukázala, že senzitivita buněk karcinomu prsu s amplifikací v oblasti 17q23 k inhibitoru PLK4 byla omezena aktivitou proteinové fosfatázy PPM1D, známého negativního regulátoru nádorového supresoru p53. Kombinovaná inhibice PLK4 a PPM1D stimulovala expresi cílových genů p53 a podpořila apoptózu buněk karcinomu prsu se ziskem 17q. Obdobně byla synteticky letální také kombinovaná inhibice MDM2 a PLK4, zatímco ztráta p53 potlačila buněčnou smrt indukovanou inhibicí PLK4. Autoři dále prokázali, že PLK4 společně s PPM1D nebo MDM2 představují synteticky letální cíle také u neuroblastomových buněk IMR-32 a CHP-134, což potvrzuje, že cílení na negativní regulátory p53 zvyšuje účinnost inhibitoru PLK4 u různých nádorů s amplifikací 17q.

Výsledky naznačují, že kombinovaná inhibice PLK4 a PPM1D nebo MDM2 zvyšuje senzitivitu karcinomů prsu a neuroblastomů s chromozomálním ziskem 17q a poskytuje racionální základ pro další preklinický vývoj této nové kombinované léčebné strategie.

Informace z České onkologické společnosti

Záписы ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 23. 6. 2026 v MOÚ naleznete na www.linkos.cz.

Care Comm s.r.o.

nabízí předplatné následujících odborných titulů:



Florence
450 Kč Kč/rok (6 čísel)



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



Gastroent Hepatol
600 Kč/rok (6 čísel)



Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



Transfuz Hematol Dnes
550 Kč/rok (4 čísla)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



Čes a slov Psychiat
800 Kč/rok (6 čísel)



Otorinolaryngol Foniatr
825 Kč/rok (4 čísla)



Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Rehabil Fyz Lek
600 Kč/rok (4 čísla)



Ces Urol
(4 čísla)

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



Care Comm
we care...

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

prof. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.

MUDr. Jiří Novák
RNDr. Bc. Iveta Selingerová, Ph.D.
MUDr. Martin Štork, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
MUDr. Karel Cwientka, Ph.D., Olomouc
MUDr. Petr Čoupek, Brno
prof. MUDr. Martin Doležal, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D., MHA, Plzeň
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
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 Mladosičevičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
doc. MUDr. Bc. Patrik Palacka, PhD, MPH, MBA, Bratislava
Prof. Yeon Hee Park, MD, PhD, Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA, Praha

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

Čestní členové redakční rady

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

doc. MUDr. Jozef Mardíak, CSc., Bratislava
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. 8. 2026



Váš partner
v personalizované léčbě
onkologických pacientů

U pacientů s astrocytmem a oligodendrogliomem 2. stupně s mutací IDH1/2

ZABRAŇTE PROGRESI CÍLENOU LÉČBOU¹



CÍLÍ NA mIDH1/2
časné driver mutace onemocnění^{2,3}

Přípravek VORANIGO[®] je jako monoterapie indikován k léčbě převážně postkontrastně se nesytícího (non-enhancing) astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s mutací IDH1 R132 nebo IDH2 R172 u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří podstoupili pouze chirurgický zákrok a bezprostředně nepotřebují radioterapii nebo chemoterapii.

1. Mellingshoff IK et al. N Engl J Med. 2023;389(7):589-601. 2. Ruda R et al. Nat Rev Neurol. 2024;20(7):395-407. 3. Kayabolen A et al. Biomedicines. 2021;9(7):799.

M-VORA-BE-202510-00001 10/2025

Zkrácená informace o přípravku Vorango[®]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Vorango 10 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (jako hemihydrát vorasidenib-hemicitrátu). Vorango 40 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (jako hemihydrát vorasidenib-hemicitrátu). **INDIKACE***: Přípravek Vorango je jako monoterapie indikován k léčbě převážně postkontrastně se nesytícího (non-enhancing) astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s mutací IDH1 R132 nebo IDH2 R172 u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří podstoupili pouze chirurgický zákrok a bezprostředně nepotřebují radioterapii nebo chemoterapii. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Léčbu má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před užitím přípravku Vorango musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 nebo IDH2 R172 pomocí vhodného diagnostického testu. **Dávkování**: Doporučená dávka přípravku Vorango u dospělých a dospívajících od 12 let je 40 mg jednou denně pro pacienty s tělesnou hmotností alespoň 40 kg. U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nelze stanovit žádné doporučení pro dávkování z důvodu nedostatku klinických údajů u této populace. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: **Hepatotoxicita**: U pacientů léčených vorasidenibem v pilotní klinické studii nebo v rámci postmarketingových zkušeností byla hlášena léky indukovaná hepatotoxicita, včetně závažných případů jaterního selhání, nekrózy jater a akutní hepatitidy.** Jaterní enzymy (včetně ALT, AST a gama-glutamyltransferázy (GGT)) a celkový bilirubin z důvodu hepatotoxicity je nutno vyšetřit před zahájením léčby, každé 2 týdny během prvních 2 měsíců léčby, a poté jednou měsíčně po dobu prvních 2 let léčby a následně tak, jak je klinicky indikováno. Na základě závažnosti abnormalit jaterních testů léčbu přerušete, snižte dávku nebo léčbu trvale ukončete. **Riziko karcinogenity**: Studie karcinogenity nebyly dosud provedeny a riziko karcinogenity u lidí proto nelze vyloučit. **Porucha funkce jater**: Bezpečnost a účinnost vorasidenibu nebyla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) stanovena, vorasidenib má být u těchto pacientů používán s opatrností a pečlivě sledován. **Porucha funkce ledvin**: Farmakokinetika a bezpečnost vorasidenibu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR < 40 ml/min/1,73 m²) nebo vyžadující dialýzu, vorasidenib se nemá užívat u těchto pacientů. **Pomocné látky**: laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě, bezsodíku"). **INTERAKCE***: Vorasidenib je silným induktorem prostřednictvím aktivace pregnanového X receptoru (PXR) a může ovlivnit plazmatickou expozici současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány nebo transportovány enzymy nebo transportéry, jejichž exprese je zprostředkována PXR. **Nedoporučuje se**: silné inhibitory CYP1A2; středně silné induktory CYP1A2; substráty enzymů cytochromu P450 (CYP) s úzkým terapeutickým indexem; citlivé substráty enzymů CYP bez úzkého terapeutického indexu. Při podávání vorasidenibu se substráty BCRP, zahrnující rosuvastatin, je třeba dbát zvýšené opatrnosti, jelikož je vorasidenib in vitro inhibitorem BCRP. **FERTILITA***. **TEHOTENSTVÍ***: Vorasidenib se nemá používat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. **KOJENÍ***: Kojení má být přerušeno během léčby a po dobu nejméně 2 měsíců po poslední dávce. **ANTIKONCEPCE***: Vorasidenib může způsobit poškození plodu, před léčbou se doporučuje těhotenský test. Ženy ve fertilním věku a muži, jejichž partnerka je ve fertilním věku musí během léčby a 2 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci, doporučuje se souběžné používání bariérové metody. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: Snižení počtu trombocytů, závrať, průjem, bolesti břicha, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gamaglutamyltransferázy, únava. **Časté**: Hyperglykémie, snížená chuť k jídlu, hypofosfatémie, dyspnoe, gastroezofageální refluxní choroba, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi**. **Méně časté****: Jaterní selhání, autoimunitní hepatitida, nekróza jater. **Není známo****: Léky indukované poškození jater, akutní hepatitida. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: V případě předávkování se toxicita pravděpodobně projeví jako exacerbace nežádoucích účinků spojených s vorasidenibem, neexistuje žádné specifické antidotum. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ***: 30 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 10. 04. 2026. Registrační číslo: EU/1/25/1912/001, EU/1/25/1912/002. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Přípravek je dodáván na trh v České republice. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

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

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku