

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Může negativní PSMA PET/CT omezit indikaci lymfadenektomie u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty středního a vysokého rizika?

Predikce reziduálního onemocnění po chemoterapii u pokročilých NSGCT – má mikroRNA klinický přínos?

Dlouhodobá odpověď na léčbu imunoterapií u pacienta s nízkou expresí PD-L1, vysokou mutační náloží a mutací *STK11*





Kontinuita

Kontinuita v lidském konání je hodnotou sama o sobě – v historii i v současnosti. Měla by být obecně ceněnou strategií. Příroda funguje našťástí kontinuálně. I rakovina nás ohrožuje kontinuálně. Kontinuitu by tedy mělo mít i naše úsilí bránit se jí. Lidská společnost jsou nicméně řízena spíše diskontinuálně. Dokonce i monarchie a diktatury cyklují. V demokracii je ukotveno cyklické chování dvojnásob. Od voleb do voleb, od jedné vládní garnitury a ministerstev po jiné, od jedné představy a opatření k výrazně jiným. Na demokracii jsme sice pyšní, ale v přírodních zápasech nás hrubě znevýhodňuje kvapným střídáním svých poloh, vč. darebnosti a nemoudrosti, negacemi předchozího a přísliby rychlých zlepšení, které pak není čas nebo schopnost dotáhnout. Turbulence nahore lze kompenzovat jen udržováním linky dole. Příklady už máme i v naší onkologii hezké a trvalé, ovšem také varovné a úsměvné, vč. periodického „objevování Ameriky“. Novým objevitelům starých objevů nutno nicméně fandit, že se aspoň se zájmem pídí a neumdlévají.

Nedávno jsme slavili 50. Brněnské onkologické dny (BOD). Padesát let každoročních onkologických konferencí v toku času, v němž se stačily vystřídat dva až tři režimy a 25 ministerských garnitur. Pokroky a novinky přicházejí spojitě i ve skocích, náklady rostou exponenciálně, reálná zlepšení lineárně a lineárně roste také nádorová prevalence a incidence. Trendů si jedinec povšimne i sám, stačí se dožít. Každopádně je kontinuita BOD obdivuhodná a mimořádná i v mezinárodním měřítku. Nepochybně se touto kontinuitou také kultivuje dobou různě vymezovaný prostor, mentální, technologický i organizační. Kontinuita je mocnou zbraní v zápasu s entropií jako fyzikální mírou neuspořádanosti systému, k níž diverzita života i onkologie trvale inklinují. Touto větou bych BOD dooslavil a s nadějí na jejich další kontinuální pokračování téma opustil.

Jsou zde však četné jiné kontinuity snažení, méně inzerované, nicméně

v čase adhezivní čili ulpívající. Otcové-kultivátoři ústavu na Žlutém kopci byli už v roce 1979 spoluzakladateli Organizace evropských onkologických ústavů (OEI). Dnes bychom hovořili o formování eurostruktur. OEI zdárně pokračuje, vč. akreditací. Příklad si z něj tiše bere i nová konkurenční struktura EUnetCCC (European Network of Comprehensive Cancer Centers), která se nyní po bruselsku formuje a hledá. Hubení rakoviny vnímá jako společný politický úkol v rámci europlánu na ubíjení rakoviny EBCP (European Beating Cancer Plan). Tak či onak jsme stále evropsky in, neboť kdo není in, bude out.

Byli jsme ovšem in už po sněmu UICC v Ženevě v roce 2003, který nabádal formulovat národní onkologické programy. Ten náš první z let 2005–2007 byl textem prostý a snadno k zapamatování. Měl čtyři body:

1. Ustavit síť komplexních onkologických center (KOC) ve všech regionech, která postihnou diagnostiku vč. časného zachytu, operativu, radioterapii a medikamentózní léčbu zhoubných nádorů.
2. Budovat a kultivovat síť onkoslužeb v regionu v gesci KOC.
3. Sbírat, analyzovat a interpretovat vlastní onkologická data.
4. Nastavovat systém vzdělávání a edukace v onkologii.

To se zčásti stalo, zčásti klopotně děje. Budujeme „nové“ regionální onkologická pracoviště, která jsou či měla být s návazností na KOC už dávno. S vlastními daty zacházíme různě, znale hovoříme o datech ze Spojených států (USA), jako bychom vlastní ani neměli. Přitom Národní onkologický registr (NOR) s minimální chybovostí je zde od roku 1977 kontinuálně. NOR spěje od prostého sběru dat k hromadění „big data“ a jejich masovému analyzování pro organizátory péče už i u nás. Ve světě ta práce s „big data“ a „very big data“ znamená poskok až k nynější umělé inteligenci (artificial intelligence – AI), které

se ovšem přes počáteční nadšení začínáme také obávat. Třeba paní Ursula radí ve zprávě o stavu Evropské unie (EU) šlapat na brzdu a regulovat, aby neutrpělo lidství. Pan Donald radí v USA opačně, tedy nic nebrzdit, neregulovat, urychlit, dohnat a předejít, aby jeho vlast neutrpěla v konkurenci s panem Si z Číny. To uvádím jen pro ty, kdo kontinuálně sledují diskontinuální světovou politiku a její onkodopady. Paní Ursula překvapivě neváhala ve svém recentním projevu zmínit očekávaný přínos AI pro onkologickou prevenci. Tož uvidíme, nakolik bude ta onkopreventivní AI na styku farmaceuticko-průmyslového a vojensko-průmyslového komplexu životaschopným tématem v boji o bezpečnost euroobčana při jeho stálém ohrožení vším a všemi.

Pro specializovaná onkologická pracoviště v jednom objektu byla mezioborová týmová spolupráce obvyklá odedávna. Po znovuobjevení tohoto principu před dekádu a současným přiznáním i jednacích kódů multidisciplinárním týmům pojišťovny se týmové konání již uchycuje. A k tomu nově koordinátoři, neboť nestačí jen doporučit a velet, ale někdo to pak musí také zařídit a zprostředkovat. Nepochybně pozitivní zohlednění zkušenosti, že nádory léčí také dobrá a včasná mezioborová provázanost. Opět stačilo se starým konceptem jen kontinuálně vydržet pro oplodňování nové doby.

Podobně je to s recentním důrazem na centralizaci, lépe řečeno integraci onkologické péče, založené již systémem KOC před 20 lety. Téma je v praxi prý konfliktní. Ve skutečnosti vcelku bezproblémové, protože v toku času je už nyní k velkým onkochirurgickým operacím na relevantní pracoviště centralizováno 70–80 % případů, pro radioterapii a intenzivní chemoterapii ještě daleko více, stejně tak u krevních a dětských nádorů. Kdyby se problém centralizace či integrace s důvěrou ve zrání ponechal kontinuitě při posílení respektu a regionální gesci KOC a na souladné klidné síle

zdravotních pojišťoven, šlo by to „docenit“ i rychleji. Ministerstvo je sice vrcholné těleso, ale není to maxisterstvo.

Veselý příběh sveřepého kontinuálního snažení máme z 20letého zraní robotické operativy. První robotické operace prostaty byly v brněnském onkologickém ústavu provedeny již v roce 2006 na přístroji firmou zapůjčeném a zamýšleném ke koupi. Pak tehdejší bdělý ministr velel robotu přesunout jinam na místo příslušnější. Takže byl instalován u soukromníků v nevelké vsi 70 km západně od Brna. A protože na vsi nebývá dosti lékařů ani pacientů, jezdil tam pak 1–2× týdně po léta operovat náš vytrvalý urologický do-

cent naše pacienty svážené z brněnského onkologického, roboticky tehdy nepřislusného, ústavu. Za následujících 11 let tak získal vytrvalý urolog i ústav nemalou vlastní, byť distanční zkušenost s dvěma tisícovkami roboticky operovaných případů, tedy formálně řečeno s robotikou bez robota. Vystřídalo se mezitím šest až sedm ministrů, kteří všichni vyslovili podiv, účast, ale razítko pro zakoupení robota vlastního ústav obdržel až po 11 letech. Jiný takový případ patrně EU nezná, takže je třeba zdůraznit význam trpělivosti ve vlasti.

V lůně fenoménu kontinuity se někdy nachází kromě všeho pozitivního také

riziko kontinuity darebnosti či hlouposti. Těmto kontinuitám je třeba čelit, ač trvale zvítězit nemožno. Hloupost vnímáme zpravidla jako nemoudrost těch druhých. Stojí však za to zamyslet se i nad nemoudrostí vlastní a takové úsilí pak při prozření zcela diskontinuálně zastavit. To zmiňuji jen proto, aby chvála kontinuity měla komplexní rámec.

Každopádně kontinuitu všeho dobrého a již dosaženého střežme, a to kontinuálně. Je to mocná zbraň v chaosu času.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Obsah | Contents

Kontinuita	315
PŘEHLEDY REVIEWS	
Může negativní PSMA PET/CT omezit indikaci lymfadenektomie u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty středního a vysokého rizika?	320
Can a negative PSMA PET/CT limit the indication for lymphadenectomy in patients with localized moderate- and high-risk prostate cancer? Dianová K., Šámal V., Paldus V.	
FLAURA2 – posun v 1. linii léčby pokročilého EGFR-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic	325
FLAURA2 – a step forward in first-line treatment of advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer Podhorec J., Poprach A.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Graft versus host disease ako marker hodnotenia kvality života u pacientov po allogénnej transplantácii krvotvorných buniek (výsledky retrospektívnej štúdie)	331
Graft versus host disease as a marker for assessing quality of life in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation (results of a retrospective study) Pavúková S., Králik R., Payer J., Drgoňa L., Dudová D.	
Predikce reziduálního onemocnění po chemoterapii u pokročilých NSGCT – má mikroRNA klinický přínos?	337
Prediction of residual disease after chemotherapy in advanced NSGCT – does microRNA provide clinical benefits? Pokrivčák T., Hrstka R., Švancara J., Lakomý R., Poprach A., Staník M., Babánková I., Křístek J., Kiss I.	
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
S výjimkou perinefrické kolekce tekutiny vymizely po léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie všechny symptomy TEMPI syndromu	344
With the exception of perinephritic fluid collection, all symptoms of TEMPI syndrome resolved following treatment for Waldenström macroglobulinemia Adam Z., Vaníček J., Řehák Z., Sobolíčková S., Nehyba S., Kupková L., Kotašková J., Borský M., Felšöci M., Čermák A., Šimarová E., Šlampa J., Leová L. N., Boichuk I., Sandecká V., Štork M., Krejčí M., Pour L.	
Ivosidenib v léčbě IDH1-mutovaného cholangiokarcinomu – přehled současných poznatků a kazuistika prokazující dlouhodobou kontrolu onemocnění	356
Ivosidenib in the treatment of IDH1-mutated cholangiocarcinoma – a review of current evidence and case report demonstrating durable disease control Eid M., Eidová L.	

Dlouhodobá odpověď na léčbu imunoterapií u pacienta s nízkou expresí PD-L1, vysokou mutační náloží a mutací <i>STK11</i>	364
Long term response to immunotherapy in a patient with low PD-L1 expression, high tumor mutational burden, and <i>STK11</i> mutation	
Kysela M., Bílek O., Lordick Obermannová R., Grell P.	
Detekce RET fúze v pokročilé fázi léčby NSCLC a následná dlouhodobá kontrola onemocnění selperkatinibem	368
Detection of RET fusion in late-line treatment of NSCLC followed by long-term disease control with selpercatinib	
Šuranová M., Bílek O., Neumann A., Berkovcová J., Kazda T., Kiss I.	
ONKOLOGIE V OBRAZECH ONCOLOGY IN PICTURES	
Pregnancy-associated <i>EGFR</i>-mutant lung adenocarcinoma in a TB-endemic region – diagnostic bias and therapeutic barriers	372
S těhotenstvím související adenokarcinom plic s mutací <i>EGFR</i> v oblasti s endemickým výskytem tuberkulózy – diagnostická zkreslení a terapeutické překážky	
Hafiz M., Icksan A. G., Andarini S., Karim N. M., Harlivasari A. D., Syuaib F. I., Widyawati R., Herdawati T.	
DOPIS REDAKCI LETTER TO THE EDITOR	
Diagnostic anchoring in metastatic adenocarcinoma – Was the turning point too late?	378
Hafiz M.	
AKTUALITY Z KONGRESU CONGRESS REPORTS	
Inhibice IDH u low-grade gliomů – horká současnost a zároveň racionální medicína	381
Tlapáková J.	
Léčba nádorů GIT v éře precizní medicíny	385
Kulhavý J.	
AKTUALITY Z NÚVR NICR REPORTS	394



IDH1

IDH2
FGFR2
HER2/neu
PIK3CA
NTRK
BRAF

TIBSOVO®: PERSONALIZOVANÁ LÉČBA PRO MAXIMÁLNÍ BENEFIT*

Pro Vaše **předléčené pacienty s mutací IDH1 R132***:

- Zdvojnásobuje mOS oproti placebu na 10,3 měsíce ($p < 0,001$ RPSFT-upraveno)³
- Dobře zvládnutelný bezpečnostní profil¹⁻³

NABÍDNĚTE VAŠIM PACIENTŮM S CCA A MUTACÍ IDH1 VÝHODU CÍLENÉ LÉČBY

TIBSOVO®
ivosidenib tablety 250 mg

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.
*Monoterapie přípravkem Tibsovo je indikována k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie.
CCA, cholangiokarcinom; mIDH1, mutant izocitrát dehydrogenázy-1; mOS, medián celkového přežití; mPFS, medián přežití bez progresu; RPSFT (rank preserving structural failure time), metoda analýzy přežití pro studie umožňující pacientům přechod na účinnější léčbu.
1. TIBSOVO® SmPC, poslední datum revize textu 24. 2. 2026. 2. Abou-Alfa GK et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:796-807. 3. Zhu AX et al. *JAMA Oncol.* 2021;7:1669-1677. References for actionable genetic alterations: 4. Vogel A et al. *Ann Oncol.* 2023;34:127-140. 5. Lamarca A et al. *J Hepatol.* 2020;73:170-185. 6. Simile MM et al. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:42.

SERVIER
moved by you

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE***: V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. **Doporučená dávka u AML**: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užíváná perorálně jednou denně 1.–28. den každého cyklu. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. **Doporučená dávka u cholangiokarcinomu**: 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užíváná perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciálního syndromu, leukocytózy, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfní komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: **Diferenční syndrom u pacientů s AML**: Bez léčby může být diferenciální syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciálního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušete léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. **Prodloužení intervalu QTc**: Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmů musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furorenidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenciálního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálními rozmezími nebo mají podváhu. **Těžká porucha funkce ledvin**: Používejte s opatrností

a pečlivě sledujte. **Porucha funkce jater**: U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). **Pomocné látky**: laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE***: Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. **Nedoporučuje se**: Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. **Opatření**: hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA***: **TĚHOTENSTVÍ***: Nedoporučuje se. **KOJENÍ***: Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE***: Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **U AML**: **Velmi časté**: Diferenční syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. **Časté**: Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu**: **Velmi časté**: Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Časté**: Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI***: Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat buněčnou diferenciaci není mechanismus účinku ivosidenibu ve všech indikacích zcela objasněn. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ***: Žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ***: 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 24. 2. 2026. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na 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

Může negativní PSMA PET/CT omezit indikaci lymfadenektomie u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty středního a vysokého rizika?

Can a negative PSMA PET/CT limit the indication for lymphadenectomy in patients with localized moderate- and high-risk prostate cancer?

Dianová K.¹, Šámal V.^{1,2}, Paldus V.¹

¹ Urologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

² Urologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Cílem práce je shrnout recentní poznatky o diagnostické hodnotě Ga-68 PSMA PET/CT vyšetření u pacientů se středně a vysoce rizikovým karcinomem prostaty plánovaných k radikální prostatektomii a jeho vliv na rozhodování o současném provedení pánevní lymfadenektomie. Zaměřuje se na senzitivitu, specifitu, negativní prediktivní hodnotu této zobrazovací techniky v detekci uzlinových metastáz, diskutuje limity vyšetření a naznačuje, kdy by mohl tento výsledek ovlivnit léčebný postup. Z dat, jež máme nyní k dispozici, plyne, že negativní výsledek PSMA PET/CT významně snižuje pravděpodobnost postižení lymfatických uzlin. Avšak i přes negativní PSMA PET/CT je riziko postižení lymfatických uzlin 10 % pro nádory středního rizika a 20–40 % pro nádory vysokého rizika. K dispozici jsou již nomogramy pro výpočet rizika postižení lymfatických uzlin, které kalkulují také s výsledkem PSMA PET/CT vyšetření. Rozhodování o provedení lymfadenektomie by mělo být individualizováno na základě rizikovosti pacienta.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radikální prostatektomie – Ga-68 PSMA PET/CT – pánevní lymfadenektomie – uzlinové metastázy

Summary

The aim is to summarize recent findings on the diagnostic value of Ga-68 PSMA PET/CT imaging in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer scheduled for radical prostatectomy and its impact on decision-making regarding simultaneous performance of pelvic lymphadenectomy. The focus is on sensitivity, specificity, and negative predictive value of this imaging modality in detecting lymph node metastases; the limitations of the examination are discussed, and situations in which the results may influence therapeutic management are outlined. Based on currently available data, a negative PSMA PET/CT result significantly reduces the probability of lymph node involvement. However, despite a negative PSMA PET/CT scan, risk of lymph node involvement remains approximately 10% in intermediate-risk tumors and 20–40% in high-risk tumors. Nomograms for estimating the risk of lymph node involvement are already available and incorporate PSMA PET/CT findings into their calculations. Therefore, the decision to perform lymphadenectomy should be individualized according to the patient's risk profile.

Key words

prostate cancer – radical prostatectomy – Ga-68 PSMA PET/CT – pelvic lymphadenectomy – lymph node metastasis

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

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

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

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



MUDr. Kristýna Dianová

Urologie

Krajská nemocnice Liberec, a.s.

Husova 353

463 00 Liberec

e-mail: kristyna.dianova@nemlib.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 3. 2026

Přijato/Accepted: 23. 7. 2026

doi: 10.48095/ccko2026320

Úvod

U pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty (KP) se radikální prostatektomie stala nejběžnější kurativní chirurgickou léčebnou metodou. Postižení lymfatických uzlin (lymph node involvement – LNI) je klíčovým prognostickým faktorem, provedení pánevní lymfadenektomie (pelvic lymph node dissection – PLND) u nádorů středního a vysokého rizika je pro účely stagingu a potencionální onkologický benefit součástí většiny klinických doporučení [1].

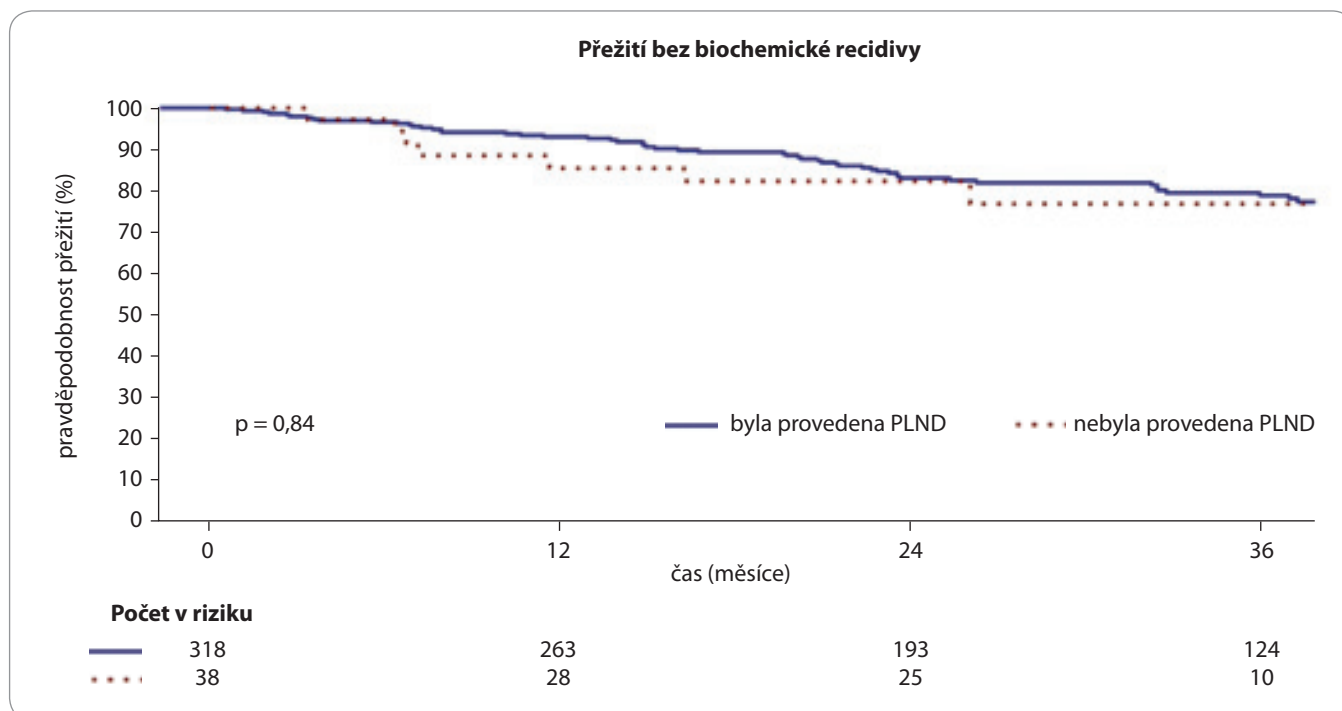
Rozhodnutí o provedení PLND je při klinickém stadiu cN0 podloženo znalostí parametrů předoperačních nomogramů, např. nomogramy Partinovy [2], Briganti 2017 [3], Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram [4] nebo nomogram Briganti 2019 [5]. Nomogramy Briganti 2017 a MSKCC jsou založeny na stejných klinických (klinické stadium T), biochemických (hodnota prostatického specifického antigenu – PSA) a patologických předoperačních proměnných (Gleasonovo skóre, počet pozitivních a negativních biopsií), zatímco nomogram Briganti 2019 zahrnuje také

nález z zobrazovacích vyšetření a výsledky cílené biopsie pomocí magnetické rezonance (MR). Řada těchto nomogramů je pravidelně aktualizována a validována. Hodnota, nad kterou se doporučuje provedení PLND, je 5 % pro nomogramy Briganti 2017 a MSKCC, resp. 7 % pro nomogram Briganti 2019 [5]. Souhrnné hodnoty přesnosti predikce těchto nomogramů vyjádřené pomocí plochy pod křivkou (area under curve – AUC) pro nomogramy Briganti, Partin a MSKCC byly 0,793; 0,778 resp. 0,780. Porovnání jednotlivých AUC neprokázalo statisticky signifikantní rozdíly v prediktivních schopnostech pro Briganti vs. Partin ($p = 0,23$), Briganti vs. MSKCC ($p = 0,83$) a Partin vs. MSKCC ($p = 0,26$). Přesnost modelů Briganti, Partin a MSKCC v predikci přítomnosti LNI je statisticky podobná [6].

Rozsah a přínos PLND

Mezi často diskutovaná témata patří především rozsah lymfadenektomie a její přínos. Provedení PLND v rozšířené šabloně detekuje více uzlinových metastáz oproti standardní PLND. Lestingi et al. prokázali, že rozšířená PLND detekovala

6× více metastáz do lymfatických uzlin než limitovaná PLND v rozsahu obturačních fosy, ale neprokázala žádný terapeutický přínos, navíc měla podobnou míru biochemické recidivy (BCR) a vyšší míru komplikací. Při analýze podskupin členěných dle ISUP (International Society of Urological Pathology) pozorovali autoři u nádorů ISUP grade 3–5 zlepšení přežití bez biochemické progresy (poměr rizik – HR 0,58; $p = 0,024$) [7]. Také samotný přínos lymfadenektomie je často diskutován. Preisser et al. neprokázali přínos PLND. Také nebylo jasné prokázáno, že by rozsah PLND ovlivnil nádorově specifické přežití nebo celkové přežití, na rozdíl od menších retrospektivních studií, které naznačovaly, že vyšší výtěžnost lymfatických uzlin a adjuvantní radioterapie byly spojeny s nižší úmrtností specifickou pro KP [8]. Touijer et al. nezjistili žádný rozdíl v míře BCR mezi skupinami s limitovanou a rozšířenou PLND a počet odstraněných lymfatických uzlin se mezi skupinami lišil pouze o dvě [9]. Nedávná aktualizace odhalila nižší míru vzdálených metastáz ve skupině s rozšířenou PLND [10].



Obr. 1. Kaplan-Meierova křivka znázorňující přežití bez recidivy u pacientů s rakovinou prostaty po radikální prostatektomii s negativním předoperačním nálezem na PSMA PET/CT, rozdělených podle toho, zda u nich byla provedena PLND, či nikoliv.

PLND – pánevní lymfadenektomie, PSMA PET/CT – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií s využitím prostatického specifického membránového antigenu

Studie multimodálního mapování pánevních lymfatických uzlin po intraprostatickém podání koloidu značeného Tc-99 ukázala, že obvyklá šablona pro rozšířenou PLND zahrnuje 2/3 všech primárních lymfatických uzlin prostaty, zatímco pouze 1/3 byla resekována s omezenou PLND, což naznačuje, že 1/3 uzlinových metastáz může být při provedení rozšířené PLND stále přehlédnuta [11].

V současné době probíhá klinická prospektivní studie PREDICT (NCT0426 9512), jejímž cílem je zhodnotit vliv PLND na biochemický relaps u pacientů s nádory středního rizika. Další probíhající klinická studie (NCT01407263) hodnotí kromě vlivu provedené PLND na BCR také rozsah provedené PLND a technické aspekty, jako je profylaktické podání antibiotika nebo vliv lokálně použitých hemostatik [9,12].

Komplikace PLND

Stinnou stránkou PLND je nezanedbatelná míra komplikací. Mezi nejčastější komplikace patří vznik lymfokély, hluboké žilní trombózy s rizikem tromboembolické nemoci nebo lymfedému končetiny.

Metaanalýza dat týkajících se vlivu PLND na pooperační morbiditu identifikovala mezi všemi komplikacemi po radikální prostatektomii 14,1 % komplikací, které souvisely s PLND; hluboká žilní trombóza (2,8 %), plicní embolie (2,1 %), pánevní hematoma (2,6 %) a lymfedém (1,5 %) [13]. Výskyt lymfokély po PLND se udává 0,9–9,7 % [9,14]. Z dostupných dat je také zřejmé, že při větším rozsahu PLND stoupá riziko vzniku lymfokély (riziko relapsu 1,77; 95% CI 1,45–2,16; $p < 0,0001$). Vznik lymfokély je možné minimalizovat technikami s použitím peritoneálního laloku. Jsou popisovány různé metody fixace peritonea, jejichž cílem je vytvoření otvoru nad místem provedené PLND, aby zůstala otevřená drenáž ranné plochy do dutiny břišní. Při použití této metody popisují autoři výskyt lymfokély v rozmezí 2,4–8 % [15]. Celkově tvoří lymfokéla 31,5 % pooperačních komplikací po radikální prostatektomii, přičemž 10 % vyžaduje chirurgickou nebo perkutánní drenáž [13]. Tromboembolické příhody jsou také častější po provedení PLND,

přičemž metaanalýza naznačuje, že PLND zvyšuje riziko tromboembolického onemocnění faktorem 2,8 ve srovnání s pacienty bez provedené PLND [16]. Nepochybný je také vliv těchto komplikací na kvalitu života.

Postavení PSMA PET/CT ve stagingu KP

Současné možnosti stagingu pomocí konvenčních zobrazovacích metod s použitím CT vyšetření a scintigrafie skeletu mají při nízkých hladinách PSA omezenou detekční schopnost.

V posledních letech se do klinické praxe prosazuje PSMA PET/CT. Jedná se o zobrazení pomocí ligandu Ga-68 nebo ^{18}F -DCFPyL navázaného na antigen PSMA (prostate-specific membrane antigen). PSMA je glykoprotein na povrchu prostatických buněk, který je nadměrně exprimován v buňkách KP. PSMA PET/CT hraje významnou roli jak v primární diagnostice, tak v diagnostice BCR. Prospektivní multicentrická studie pro PSMA prokázala vysokou detekční schopnost PSMA PET/CT pro detekci LNI a vzdálených metastáz ve srovnání s konvenčním zobrazováním (92 vs. 65 %) [17].

Stabile et al. v rozsáhlé metaanalýze dat hodnotili diagnostickou přesnost PSMA PET/CT vyšetření v predikci LNI [18]. Celkem bylo analyzováno 27 studií s celkem 2 832 pacienty, kteří podstoupili PSMA PET/CT před provedením PLND. Diagnostická přesnost PSMA PET/CT vyšetření při analýze jednotlivých pacientů (per patient) prokázala sdruženou senzitivitu PSMA PET/CT pro detekci LNI 58 % (95% CI 50–66 %; $p < 0,01$) a sdruženou specifitu 95 % (95% CI 93–97 %; $p < 0,01$). Diagnostická přesnost PSMA PET/CT vyšetření při analýze na úrovni uzlin (per node) prokázala negativní prediktivní hodnotu (negative predictive value – NPV) na uzlinu 97 % (95% CI 96–99 %).

Zajímavé výsledky přinesla analýza dle rizikových skupin. Pro kohortu pacientů s vysokým rizikem prokázala metaanalýza senzitivitu 54 % (95% CI 37–70 %) a 56 % (95% CI 36–75 %) u kohorty s nespecifikovaným rizikem. Rozdíly mezi jednotlivými skupinami byly statisticky významné. Analýza skupiny pacientů s nádory

středního rizika se opírala pouze o data jedné studie s 42 pacienty, a nelze je považovat za relevantní [19]. Souhrnné metaanalýzy ukázaly specifitu 95 % (95% CI 91–98 %) u kohorty s vysokým rizikem, 94 % (95% CI 92–96 %) a 98 % (95% CI 84–100 %) u kohorty s nespecifikovaným rizikem. Také tyto rozdíly byly statisticky významné. NPV byla 83 % (95% CI 79–87 %) u kohorty s vysokým rizikem a 88 % (95% CI 78–95 %) u kohorty s nespecifikovaným rizikem. Rozdíly v NPV mezi skupinami byly statisticky významné. Význam této studie je v tom, že veškeré výsledky analýzy PSMA PET/CT jsou podloženy výsledky histologického vyšetření provedených lymfadenektomií. Tato velká metaanalýza prokázala citlivost a specifitu PSMA PET/CT pro nodální staging na pacienta 58 a 95 % [18]. Meijer et al. publikovali obdobná data – u souboru 434 pacientů byla celková pozitivita (PPV) a NPV PSMA PET/CT v uzlinovém stagingu 64,3 a 84,4 %. NPV PSMA PET/CT byla významně vyšší (91,6 %) u pacientů se středně rizikovým KP než u pacientů s vysokým rizikem onemocnění (81,4 %) [20]. Incesu et al. uvádí, že NPV u středně rizikových pacientů dosáhla 90,1 %. Při negativním výsledku PSMA PET/CT neprokázali rozdíl v době do BCR mezi skupinami pacientů s PLND nebo bez ní [21].

Limitace PSMA PET/CT vyšetření

Senzitivita PSMA PET/CT není dostatečná pro detekci mikrometastáz v lymfatických uzlinách (< 5 mm), v některých studiích tak dochází k falešně negativním výsledkům [18]. Tento fakt je způsoben malým objemem metastázy, která je pod prostorovým rozlišením skeneru. Incesu et al. prokázali v souboru pacientů s negativním PSMA PET/CT a s provedenou PLND 10 % pN1 o mediánu velikosti ložiska 2,2 mm [21].

Negativní prediktivní hodnota závisí významně na předpokladu uzlinového postižení v dané populaci – při vyšší prevalenci klesá NPV. Stabile et al. prezentovali, že při prevalenci LNI 20 % je NPV 87 %, při prevalenci 40 % klesá na zhruba 84 %. Samozřejmě existují také rozdíly mezi provádějícími centry, použitými ligandy (Ga-68 vs. ^{18}F -DCFPyL), technikou lymfadenektomie a interobservační shodou.

Nezanedbatelný je také fakt, že se může postižená uzlina nacházet mimo obvyklou šablonu prováděné lymfadenektomie. Yaxley et al. na souboru s 1 253 pacienty, kteří podstoupili PSMA PET/CT pro primární staging, prokázali, že podezření na uzlinovou metastázu bylo mimo obvyklou šablonu PLND ve 47,7 % případů, což vyvolává pochybnosti o účinnosti současných šablon PLND u pacientů s KP [22]. Toujier et al. publikovali retrospektivní data 369 pacientů s pooperačním nálezem pN1. Po 10 letech bylo 28 % pacientů bez BCR a 65 % pacientů bez vzdálených metastáz [23]. Byl také pozorován vznik nových metastáz a perzistence metastáz pánevních uzlin v terénu po PLND [24].

Vliv negativního nálezu na PSMA PET/CT na rozhodovací proces

Určitým způsobem modifikuje další rozhodovací proces. Nové nomogramy, které zahrnují také výsledky zobrazovacích vyšetření (MR, PSMA PET/CT), slouží k dalšímu zlepšení výběru pacientů a mohou významně snížit počet prováděných lymfadenektomií [25]. Tyto mohou být obzvláště relevantní, pokud negativní nálezy PSMA PET/CT znamenají, že kliničtí lékaři musí zvážit možnou výhodu detekce nízkobjemového nodálního onemocnění pomocí PLND a jak to může ovlivnit pooperační léčbu oproti rizikům a komplikacím spojeným s PLND. PSMA PET/CT se vyznačuje vysokou NPV, když je riziko invaze uzlin nízké [18]. Proto se PLND lze vyhnout, pokud je riziko nízké a zobrazovací nálezy PSMA PET/CT je negativní [21]. V praxi to znamená, že při 90% NPV u pacientů s nádory středního rizika můžeme minout až 10 % pN1. Standardem pro pacienty s nádorem středního rizika je stále indikace PLND dle dostupných nomogramů, kdy při 5 % cut-off je část těchto pacientů indikována k PNLD. Případně vynechání PLND s ohledem na negativní výsledek PSMA PET/CT je třeba s pacientem diskutovat.

Nabízí se tedy možnost začlenit výsledek PSMA PET/CT do stávajících nomogramů se snahou o zvýšení jejich predikce. V prospektivní randomizované studii Meijera et al. bylo ze 757 pacientů

s provedeným PSMA PET/CT před plánovanou prostatektomií s PLND 186 pacientů pN1. Přidání PSMA PET do nomogramů Briganti 2017, MSKCC a Briganti 2019 podstatně zlepšilo rozlišovací schopnost modelů, což vedlo ke křížově validovaným AUC 0,76 (95% CI 0,70–0,82), 0,77 (95% CI 0,72–0,83) a 0,82 (95% CI 0,76–0,87) [26]. Vis et al. vypracovali nomogram (Amsterdam-Brisbane-Sydney nomogram), kam zařadili navíc nálezy MR a PSMA PET/CT. Nomogram byl validován výsledky od 700 pacientů z Nizozemska a 305 pacientů v Austrálii. Hodnota AUC pro predikci stavu pN pro finální model byla 0,81 (95% CI 0,78–0,85). V predikci tedy poskytl lepší výsledky nežli nomogramy Briganti 2017 a MSKCC, v porovnání s nomogramem Briganti 2019 byly výsledky srovnatelné [27].

Závěr

Vzhledem k výše popsaným omezením se zdá být nejracionálnější přístupem ten, který kombinuje výsledky PSMA PET/CT s klinickými nomogramy a rizikovými faktory pro co nejvyšší individualizaci v rozhodování o provedení, či neprovedení lymfadenektomie při radikální prostatektomii. Zdá se, že negativní PSMA PET/CT má potenciál ovlivnit rozhodnutí, zda a jak rozsáhlou PLND je vhodné provést.

Negativní výsledek PSMA PET/CT u pacientů s KP má v současné literatuře význam jako ukazatel nízké pravděpodobnosti uzlinového postižení a může v určitých případech podpořit rozhodnutí o omezení nebo vynechání PLND. Avšak nenahrazuje univerzálně PLND – obzvláště u pacientů s vysokým rizikem zůstává indikace k lymfadenektomii silná. Je potřeba uvědomit si, že i při negativní PSMA PET/CT je riziko LNI 10 % pro nádory středního rizika a 20–40 % pro nádory vysokého rizika [18,20]. Rozhodnutí o rozsahu lymfadenektomie by mělo být individualizováno, založeno na rizikovém profilu, výsledcích zobrazovacích metod a mělo by reflektovat diskuzi s pacientem.

Literatura

1. Cornford P, van den Bergh RC, Briers E et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate can-

cer-2024 update. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2024; 86(2): 148–163. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.

2. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69(6): 1095–1101. doi: 10.1016/j.urology.2007.03.042.

3. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 72(4): 632–640. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.049.

4. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Dynamic prostate cancer nomograms: coefficients [online]. [cited 2026 Feb 2026]. Available from: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients.

5. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. *Eur Urol* 2019; 75(3): 506–514. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.012.

6. Cimino S, Reale G, Castelli T et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol* 2017; 51(5): 345–350. doi: 10.1080/21681805.2017.1332680.

7. Lestingi JF, Guglielmetti GB, Tring QD et al. Extended versus limited pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer: early oncological outcomes from a randomized phase 3 trial. *Eur Urol* 2021; 79(5): 595–604. doi: 10.1016/j.eururo.2020.11.040.

8. Preisser F, van den Bergh RC, Gandaglia G et al. Effect of extended pelvic lymph node dissection on oncologic outcomes in patients with D'Amico intermediate and high risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional study. *J Urol* 2020; 203(2): 338–343. doi: 10.1097/JU.0000000000000504.

9. Toujier KA, Sjöberg DD, Benfante N et al. Limited versus extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(4): 532–539. doi: 10.1016/j.euo.2021.03.006.

10. Toujier KA, Vertosick EA, Sjöberg DD et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: update from a randomized clinical trial of limited versus extended dissection. *Eur Urol* 2025; 87(2): 253–260. doi: 10.1016/j.eururo.2024.10.006.

11. Mattei A, Guechsel FG et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008; 53(1): 118–125. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.035.

12. Abbasi A, Wyre HW, Ogan K. Use of full-length metallic stents in malignant ureteral obstruction. *J Endourol* 2013; 27(5): 640–645. doi: 10.1089/end.2012.0448.

13. Cacciari GE, Maas M, Nassiri N et al. Impact of pelvic lymph node dissection and its extent on perioperative morbidity in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(2): 134–149. doi: 10.1016/j.euo.2021.02.001.

14. May M, Gilfrich Ch, Bründl J et al. Impact of peritoneal interposition flap on patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus* 2024; 10(1): 80–89. doi: 10.1016/j.euf.2023.07.007.

15. Pose RM, Knipper S, Beyer B et al. Impact of peritoneal bladder flap in robot-assisted radical prostatectomy patients on lymphoceles: a prospective randomised trial. *World J Urol* 2025; 43(1): 148. doi: 10.1007/s00345-025-05518-3.

16. Wani M, Al-mitwalli A, Mukherjee S et al. Venous thromboembolism (VTE) in post-prostatectomy patients: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2023; 12(12): 3979. doi: 10.3390/jcm12123979.
17. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395(10231): 1208–1216. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
18. Stabile A, Pellegrino A, Mazzone E et al. Can negative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography avoid the need for pelvic lymph node dissection in newly diagnosed prostate cancer patients? A systematic review and meta-analysis with backup histology as reference standard. *Eur Urol Oncol* 2022; 5(1): 1–17. doi: 10.1016/j.euo.2021.08.001.
19. Zhang Q, Zang S, Zhang Ch et al. Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate cancer. *J Transl Med* 2017; 15(1): 230. doi: 10.1186/s12967-017-1333-2.
20. Meijer D, de Barros HA, van Leeuwen P et al. The predictive value of preoperative negative prostate specific membrane antigen positron emission tomography imaging for lymph node metastatic prostate cancer. *J Urol* 2021; 205(6): 1655–1662. doi: 10.1097/JU.0000000000001592.
21. Incesu RB, Preisser F, Nohe F et al. Negative PSMA PET can be used to avoid unnecessary pelvic lymph node dissection in intermediate risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2025; 28(4): 874–878. doi: 10.1038/s41391-024-00930-z.
22. Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX et al. Risk of metastatic disease on 68gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int* 2019; 124(3): 401–407. doi: 10.1111/bju.14828.
23. Touijer KA, mazzola CR, Sjöberg DD et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol* 2014; 65(1): 20–25. doi: 10.1016/j.eururo.2013.03.053.
24. Hope TA, Eiber M, Armstrong WR et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11): 1635–1642. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3771.
25. Gandaglia G et al. Identification of the optimal candidates for nodal staging with extended pelvic lymph node dissection among prostate cancer patients who underwent preoperative prostate-specific membrane antigen positron emission tomography. External validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Briganti Nomograms and Development of a Novel Tool. *Eur Urol Oncol* 2023; 6(6): 543–552. doi: 10.1016/j.euo.2023.05.003.
26. Meijer D, van Leeuwen P, Roberts MJ et al. External validation and addition of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography to the most frequently used nomograms for the prediction of pelvic lymph-node metastases: an international multicenter study. *Eur Urol* 2021; 80(2): 234–242. doi: 10.1016/j.eururo.2021.05.006.
27. Vis AN, Meijer D, Roberts MJ et al. Development and external validation of a novel nomogram to predict the probability of pelvic lymph-node metastases in prostate cancer patients using magnetic resonance imaging and molecular imaging with prostate-specific membrane antigen positron emission tomography. *Eur Urol Oncol* 2023; 6(6): 553–563. doi: 10.1016/j.euo.2023.03.010.

FLAURA2 – posun v 1. linii léčby pokročilého *EGFR*-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic

FLAURA2 – a step forward in first-line treatment of advanced *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer

Podhorec J., Poprach A.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Aktivující mutace *EGFR* (epidermal growth factor receptor) představují jednu z nejvýznamnějších terapeuticky ovlivnitelných aberací u pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Osimertinib se stal standardem 1. linie léčby díky své účinnosti, příznivému bezpečnostnímu profilu a aktivitě v centrálním nervovém systému. Přesto u většiny nemocných v průběhu léčby dochází k progresi onemocnění, a proto zůstává významnou klinickou potřebou hledání strategií, které dále prodlouží kontrolu nádoru a oddálí vznik rezistence. Studie FLAURA2 hodnotila osimertinib v kombinaci s platinovým derivátem a pemetrexedem u dosud neléčených pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým *EGFR*-mutovaným neskvamózním NSCLC. Kombinovaná léčba ve srovnání s monoterapií osimertinibem prokázala významné prodloužení přežití bez progresu a ve finální analýze také statisticky významné prodloužení celkového přežití, s mediánem 47,5 měsíce oproti 37,6 měsíce (HR pro úmrtí 0,77; 95% CI 0,61–0,96; $p = 0,02$). **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je shrnout studii FLAURA2 a její hlavní klinicky relevantní výsledky u pacientů s pokročilým *EGFR*-mutovaným NSCLC léčených v 1. linii. Text popisuje design studie, charakteristiky hodnocené populace a léčebná ramena a zaměřuje se na výsledky účinnosti kombinace osimertinibu s platinovým derivátem a pemetrexedem ve srovnání s monoterapií osimertinibem, zejména z hlediska přežití bez progresu, celkového přežití a intrakraniální účinnosti. Součástí přehledu je také shrnutí bezpečnostního profilu kombinační léčby a hlavních závěrů publikovaných analýz studie.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – osimertinib – kombinovaná farmakoterapie – receptor epidermálního růstového faktoru (*EGFR*) – FLAURA2

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

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

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

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



MUDr. Ján Podhorec

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jan.podhorec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 7. 2026

Přijato/Accepted: 5. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026325

Summary

Background: Activating mutations in epidermal growth factor receptor (*EGFR*) represent one of the most important therapeutically targetable alterations in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Osimertinib has become a first-line standard of care due to its efficacy, favorable safety profile, and activity in the central nervous system. Nevertheless, most patients eventually experience disease progression during treatment, and searching for strategies that further prolong disease control and delay the emergence of resistance remains an important clinical need. The FLAURA2 study evaluated the combination of osimertinib with platinum-based chemotherapy and pemetrexed in previously untreated patients with locally advanced or metastatic *EGFR*-mutated non-squamous NSCLC. Compared with osimertinib monotherapy, combination treatment demonstrated a significant prolongation of progression-free survival, and in the final analysis, also a statistically significant improvement in overall survival, with a median of 47.5 months vs. 37.6 months (HR for death 0.77; 95% CI 0.61–0.96; $P = 0.02$). **Aim:** The aim of this review article is to summarize the FLAURA2 study and its main clinically relevant results in patients with advanced *EGFR*-mutated NSCLC treated in the first-line setting. The text describes the study design, characteristics of the study population, and treatment arms, focusing on the efficacy outcomes of osimertinib combined with platinum-pemetrexed chemotherapy compared with osimertinib monotherapy, particularly in terms of progression-free survival, overall survival, and intracranial efficacy. The review also includes a summary of the safety profile of the combination treatment and the main conclusions of the published analyses of the study.

Key words

carcinoma – non-small-cell lung cancer – osimertinib – drug therapy – combination – epidermal growth factor receptor (*EGFR*) – FLAURA2

Úvod

Osimertinib je ireverzibilní inhibitor tyrozinkinázy (TKI) *EGFR* (epidermal growth factor receptor) třetí generace. Selektivně inhibuje jak aktivální mutace *EGFR* (zejména delece v exonu 19 a mutace L858R), tak mutaci *T790M* zprostředkující rezistenci. Vykazuje rovněž aktivitu v centrálním nervovém systému (CNS) [1]. Ve studii FLAURA vedl osimertinib ve srovnání s *EGFR*-TKI první generace (gefitinibem nebo erlotinibem) k významnému prodloužení přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) s HR (hazard ratio) pro progresi nebo úmrtí 0,46. Finální analýza následně potvrdila i benefit v OS – medián činil 38,6 měsíce (osimertinib) oproti 31,8 měsíce (komparátorový *EGFR*-TKI), při HR pro úmrtí 0,80; $p = 0,046$. Po 3 letech pokračovalo v léčbě 28 % pacientů léčených osimertinibem oproti 9 % pacientů v kontrolním rameni. Bezpečnostní profil osimertinibu zůstal příznivý. Osimertinib se tak stal preferovaným standardem 1. linie léčby pokročilého *EGFR*-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Navzdory jeho účinnosti však přetrvávala potřeba dalšího prodloužení kontroly onemocnění [2,3]. V tomto kontextu vznikaly strategie intenzifikace 1. linie, vč. kombinace *EGFR*-TKI s chemoterapií.

Randomizovaná studie fáze III FLAURA2 hodnotila účinnost a bezpečnost osimertinibu s platinovým derivátem a pemetrexedem. Již předchozí studie

s gefitinibem naznačily, že přidání karboplatiny a pemetrexedu k *EGFR*-TKI může u pacientů s pokročilým NSCLC s mutací *EGFR* léčebné výsledky zlepšit, zejména prodloužit PFS [4–6]. Samotná kombinace osimertinibu s platinovým derivátem a pemetrexedem byla poprvé hodnocena ve studii fáze II OPAL. Tato jednoramenná studie u 67 dosud neléčených pacientů s *EGFR*-mutovaným pokročilým neskvamózním NSCLC prokázala vysokou četnost objektivních odpovědí a dlouhé PFS, při akceptovatelné toxicitě. Při absenci kontrolního ramene však OPAL neurčila relativní přínos kombinace oproti osimertinibu [7,8].

FLAURA2

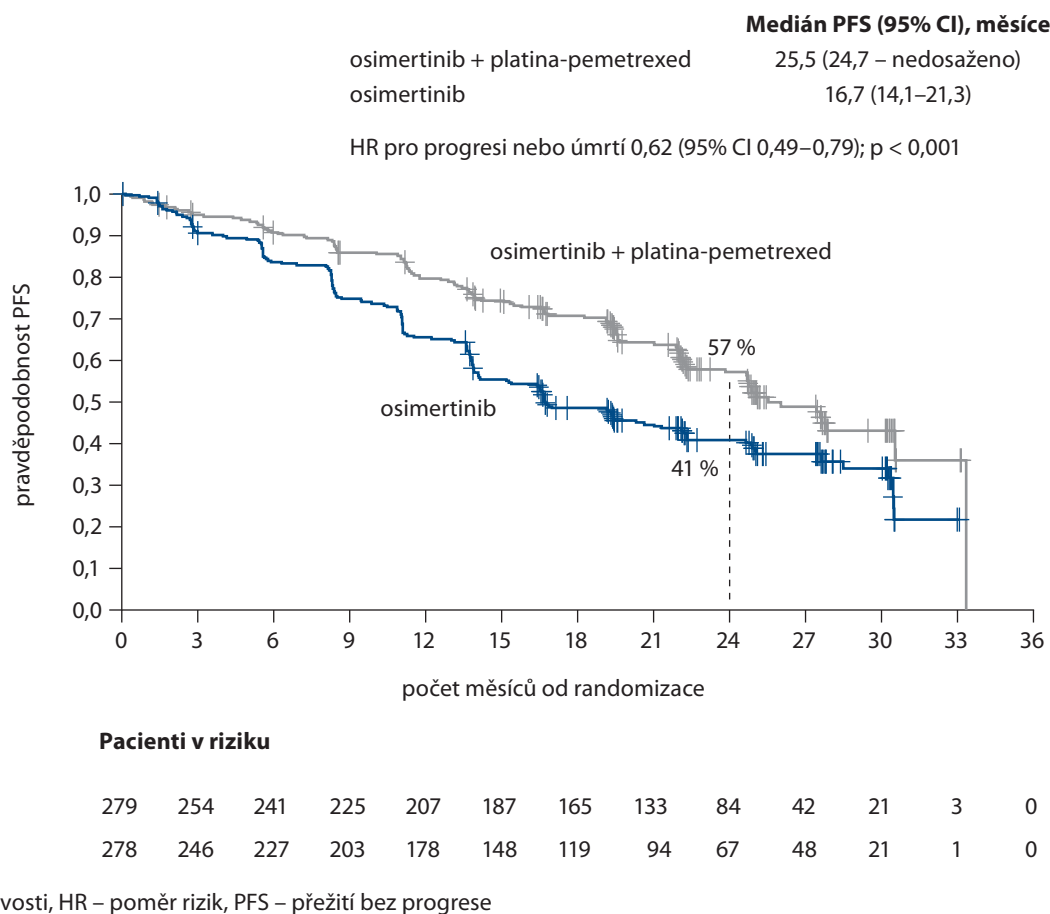
Design

Studie FLAURA2 (NCT04035486) hodnotila účinnost a bezpečnost osimertinibu v kombinaci s platinovým derivátem (cisplatinou nebo karboplatinou) a pemetrexedem ve srovnání s monoterapií osimertinibem. Úvodní bezpečnostní část potvrdila, že kombinovaná léčba nepřináší neočekávanou toxicitu a její bezpečnostní profil odpovídá známým nežádoucím účinkům jednotlivých složek [9]. Kombinace byla následně hodnocena v randomizované fázi studie. Zařazení byli pacienti s lokálně pokročilým nebo metastatickým neskvamózním NSCLC s mutací *EGFR* (delece v exonu 19 nebo mutace L858R, samostatně nebo v kombinaci s dalšími mutacemi), kteří dosud nebyli léčeni systémovou

terapií pro pokročilé onemocnění a měli výkonnostní stav dle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) 0–1. Pacienti se stabilními metastázami CNS mohli být zařazeni. Randomizace probíhala v poměru 1 : 1 a byla stratifikována podle rasy/etnicity, performance status dle WHO a metody testování mutace *EGFR*.

Kombinační režim zahrnoval osimertinib 80 mg 1× denně a čtyři 21denní cykly pemetrexedu s cisplatinou nebo karboplatinou, následované udržovací léčbou osimertinibem s pemetrexedem. V kontrolním rameni byl podáván osimertinib v dávce 80 mg 1× denně. Léčba pokračovala do progresse onemocnění, nepříjemné toxicity nebo splnění jiného kritéria pro ukončení; při přetrvávajícím klinickém benefitu bylo umožněno pokračování i po progresi. Zobrazovací hodnocení probíhalo pravidelně dle protokolu; vyšetření mozku bylo provedeno u všech pacientů při screeningu a v době progresse a u pacientů se vstupními mozgovými metastázami také při každém pravidelném hodnocení nádoru.

V období od června 2020 do prosince 2021 bylo randomizováno 557 pacientů, 279 do experimentálního a 278 do kontrolního ramene. Vstupní charakteristiky byly mezi rameny vyvážené; 41 % pacientů mělo při zařazení metastázy CNS a 53 % extratorakální metastatické postižení. Primárním cílem studie bylo investigátorem hodnocené PFS dle RECIST 1.1. Sekundární cíle zahrnovaly OS, ORR,



Obr. 1. Přežití bez progresse podle hodnocení investigátora (kompletní analyzovaná populace).

délku trvání odpovědi, četnost kontroly onemocnění, hloubku odpovědi a druhé PFS (PFS2); samostatně byla hodnocena také bezpečnost. Konzistence výsledků PFS byla ověřena zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením. Účinnost byla analyzována u všech randomizovaných pacientů, bezpečnost u pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní léčby. Celkové přežití (overall survival – OS) bylo v rámci předem specifikovaného hierarchického testování formálně testováno až po průkazu statisticky významného benefitu v PFS [10].

Primární analýza

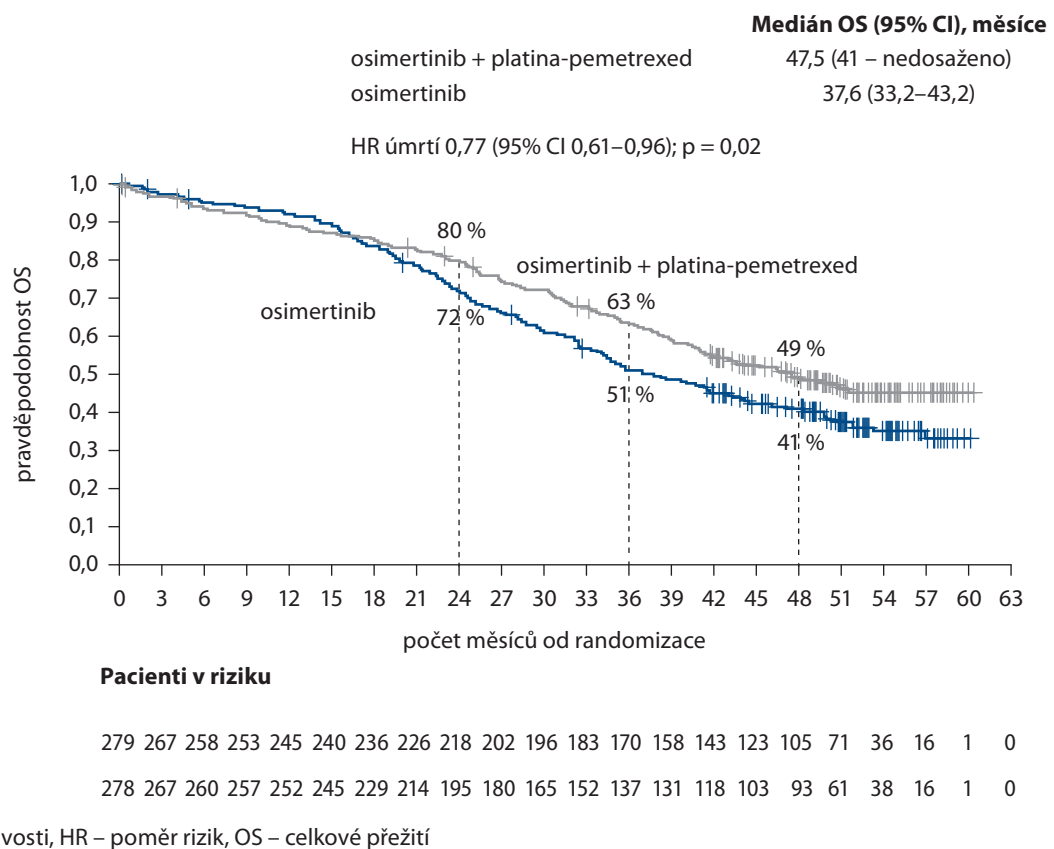
Primární analýza studie FLAURA2 byla publikována v listopadu 2023. Datový cut-off pro primární analýzu byl 3. 4. 2023. Při mediánu sledování PFS 19,5 měsíce v kombinačním rameni a 16,5 měsíce v rameni s monoterapií

došlo k progresi onemocnění nebo k úmrtí u 43 %, resp. 60 % pacientů. Kombinace vedla k významnému prodloužení investigátorem hodnoceného PFS oproti monoterapii osimertinibem, s mediánem 25,5 vs. 16,7 měsíce, HR 0,62; 95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 0,49–0,79; $p < 0,001$. Ve 24 měsících bylo bez progresse a na živu 57 % pacientů v kombinačním rameni oproti 41 % v rameni s monoterapií. Křivky PFS se oddělily časně ve prospěch kombinované léčby a tento rozdíl přetrvával během dalšího sledování (obr. 1). Konzistentní výsledek byl pozorován také při zaslepeném nezávislém centrálním hodnocení.

Podskupinová analýza ukázala obecně konzistentní směr účinku ve prospěch kombinace napříč předem definovanými podskupinami, vč. obou hlavních typů aktivační mutace EGFR. U pacientů

s delecí v exonu 19 činil medián PFS 27,9 vs. 19,4 měsíce, u pacientů s mutací L858R 24,7 vs. 13,9 měsíce. Výrazný přínos byl patrný zejména u pacientů s výchozími metastázami CNS, kde medián PFS dosáhl 24,9 vs. 13,8 měsíce, při HR 0,47; 95% CI 0,33–0,66. U pacientů bez vstupního postižení CNS byl rozdíl numericky menší, s mediánem PFS 27,6 vs. 21,0 měsíce a HR 0,75; 95% CI 0,55–1,03. Tyto podskupinové výsledky je však vhodné interpretovat opatrně, protože CI nebyly upraveny pro multiplicitu.

Dle hodnocení investigátora dosáhla objektivní odpověď 83 % v kombinačním rameni a 76 % při monoterapii osimertinibem. Medián trvání odpovědi byl delší při kombinované léčbě, a to 24,0 vs. 15,3 měsíce. Kontrola onemocnění byla vysoká v obou ramenech, 95 vs. 94 %. Kombinační léčba vedla rovněž



Obr. 2. Celkové přežití (kompletní analyzovaná populace).

k prodloužení PFS2, s HR 0,70; 95% CI 0,52–0,93 [10].

Finální analýza

Tato zásadní aktualizace byla provedena ve stejné randomizované populaci studie FLAURA2. OS bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny a stav přežití byl sledován každých 12 týdnů, analyzováno bylo stratifikovaným log-rank testem. Finální analýza byla plánována při přibližně 60% zralosti dat a statistická významnost byla stanovena jako dvoustranné $p < 0,04953$. Podskupinové analýzy OS byly exploratorní a datum uzávěrky dat bylo 12. 6. 2025. Dále byly hodnoceny také parametry související s následnou léčbou, vč. času do první následné terapie nebo úmrtí, PFS2 a času do druhé následné terapie nebo úmrtí. Bezpečnostní hodnocení zahrnovalo nežádoucí účinky vzniklé od první dávky studijní léčby do 28 dnů po jejím ukončení a před zahájením další protinádorové léčby.

Při finální analýze se zralostí dat 57 % vedla kombinace osimertinibu s chemoterapií ke statisticky významnému prodloužení OS. K datu uzávěrky zemřelo 144 pacientů (52 %) v kombinačním rameni a 171 pacientů (62 %) v rameni s monoterapií. Medián OS činil 47,5 měsíce při léčbě osimertinibem s platinou a pemetrexedem oproti 37,6 měsíce při monoterapii osimertinibem, při HR pro úmrtí 0,77; 95% CI 0,61–0,96; $p = 0,02$. Medián sledování OS u všech pacientů činil 42,6 měsíce v kombinačním rameni a 35,7 měsíce v rameni s monoterapií; u cenzorovaných pacientů byl medián sledování přibližně 51 měsíců v obou ramenech.

Kaplanovy-Meierovy křivky OS se v úvodu překrývaly, s časným překřížením, a oddělení ve prospěch kombinace bylo patrné přibližně od 16. měsíce a přetrvávalo až do uzávěrky dat. Formální testování nepřineslo významný důkaz porušení předpokladu proporcionality rizik. Třileté OS činilo 63 %

v kombinačním rameni oproti 51 % při monoterapii (obr. 2) [11].

OS u prognosticky nepříznivých podskupin

Exploratorní analýza hodnotila finální data OS studie FLAURA2 v předem definovaných podskupinách. Vycházela ze stejného datového cut-off jako plánovaná finální analýza OS a zahrnovala mimo jiné přítomnost CNS metastáz a typ aktivační mutace *EGFR*.

Exploratorní analýzy ukázaly konzistentní trend ve prospěch kombinace osimertinibu s chemoterapií napříč hodnocenými podskupinami. Přínos byl pozorován jak u pacientů s CNS metastázami na začátku léčby (medián OS 40,9 měsíce vs. 29,7 měsíce; HR 0,72; 95% CI 0,52–0,99), tak u pacientů bez vstupního CNS postižení (medián OS nebyl v kombinačním rameni dosažen) oproti 43,9 měsíce při monoterapii (HR 0,77; 95% CI 0,57–1,05). Podobný trend byl patrný také u nemocných s mutací

L858R, kde medián OS dosáhl 38,1 oproti 32,4 měsíce (HR 0,76; 95% CI 0,55–1,07), i u pacientů s delecí v exonu 19, u nichž medián v kombinačním rameni nebyl dosažen oproti 43,0 měsíce při monoterapii (HR 0,76; 95% CI 0,56–1,02).

Interpretace těchto závěrů musí být opatrná [11]. Jde o exploratorní podskupinové hodnocení, přičemž CI nebyly korigovány na multiplicitu a výsledky proto nelze považovat za definitivní důkaz léčebného efektu v jednotlivých podskupinách.

Účinek v CNS

Vzhledem k častému výskytu CNS metastáz u pacientů s EGFR-mutovaným NSCLC představuje intrakraniální účinnost důležitý parametr hodnocení léčby [12]. Předem plánovaná exploratorní analýza studie FLAURA2 hodnotila CNS účinnost kombinace osimertinibu s chemoterapií oproti osimertinibu podle výchozího stavu CNS metastáz. Ty byly posuzovány zaslepeným nezávislým centrálním neuroradiologickým hodnocením podle modifikovaných RECIST 1.1. Analýza byla provedena k datu uzávěrky primární analýzy PFS.

Do úplného hodnocení CNS (CNS full analysis set – cFAS) bylo zařazeno 118 pacientů v kombinačním rameni a 104 pacientů v rameni s monoterapií, kteří měli alespoň jednu měřitelnou nebo neměřitelnou CNS lézi. Užší populace hodnotitelná pro CNS odpověď (CNS evaluable-for-response set – cEFR) zahrnovala pacienty s alespoň jednou měřitelnou cílovou CNS lézí, tedy 40 vs. 38 pacientů. Analýza v cFAS byla předem specifikovaná, zatímco hodnocení v cEFR mělo *post hoc* charakter; uváděné hodnoty p proto byly nominální.

Při mediánu sledování CNS PFS 20,1 měsíce v kombinačním rameni a 13,9 měsíce při monoterapii byla zralost dat nízká – 27 %. V populaci cFAS vedla kombinace k numerickému snížení rizika CNS progresse nebo úmrtí, s HR 0,58; 95% CI 0,33–1,01; $p = 0,0548$. Medián CNS PFS činil 30,2 měsíce při kombinované léčbě oproti 27,6 měsíce při monoterapii. Výraznější efekt byl pozorován v populaci cEFR (HR 0,40; 95% CI 0,19–0,84). U pacientů bez výchozích CNS metastáz byl rovněž pozorován

numerický trend k nižšímu riziku CNS progresse nebo úmrtí při kombinované léčbě. CNS ORR byla vysoká v obou ramenech. Rozdíl se projevil zejména ve vyšším podílu kompletních CNS odpovědí. Výsledky podporují CNS aktivitu kombinace osimertinibu s chemoterapií, zejména u pacientů s výchozím CNS postižením [13].

Toxicita

Bezpečnost byla v primární i finální analýze studie FLAURA2 hodnocena v populaci zahrnující 551 pacientů, kteří obdrželi alespoň jednu dávku studijní léčby.

V primární analýze byla kombinovaná léčba spojena s očekávaně vyšší toxicitou. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 64 %, resp. u 27 % pacientů. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 38 % oproti 19 % pacientů. Vyšší toxicita byla dána především přidáním chemoterapie a odpovídala jejímu známému bezpečnostnímu profilu. Hematologická toxicita jako skupinový termín byla zaznamenána u 71 % pacientů léčených kombinací oproti 24 % při monoterapii. Častější byly gastrointestinální nežádoucí účinky. Intersticiální plicní nemoc nebo pneumonitida se vyskytly podobně často v obou ramenech (3 vs. 4 %). Ukončení léčby osimertinibem pro nežádoucí účinky bylo hlášeno u 11 % oproti 6 % pacientů. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí (hodnoceny jako možné kauzálně související se studijní léčbou) byly v primární analýze zaznamenány u pěti pacientů (2 %) vs. u jednoho pacienta (< 1 %) [10].

Finální analýza OS při delším sledování neukázala nové bezpečnostní signály. Toxicita zůstala konzistentní. Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 byly hlášeny u 70 % pacientů v kombinačním rameni oproti 34 % při monoterapii; závažné nežádoucí účinky u 46 % oproti 27 %. Nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí byly popsány u 8 % oproti 4 %, přičemž za možná kauzálně související s léčbou byly považovány u 2 % oproti 1 %. Ukončení jakékoliv složky léčby pro nežádoucí účinky bylo častější při kombinaci, zejména u pemetrexedu. Ukončení osimertinibu bylo relativně méně časté, 12 % oproti 7 %. Většina závažné toxicity kombinace souvisela s myelosupresí.

Výskyt nežádoucích účinků byl nejvyšší během indukční fáze léčby [11].

Diskuze

Studie FLAURA2 představuje jeden z klíčových přístupů v intenzifikaci 1. linie léčby pokročilého EGFR-mutovaného NSCLC. Vycházela z potřeby překonat limity samotné EGFR-TKI monoterapie zejména tam, kde je žádoucí hlubší a delší úvodní kontrola onemocnění. Primární analýza prokázala prodloužení PFS při kombinaci osimertinibu s platinou a pemetrexedem oproti osimertinibu; finální analýza následně potvrdila také prodloužení OS.

Důležitý je kontext následné léčby. Řada pacientů léčených monoterapií osimertinibem po progresi obdržela platinovou chemoterapii, přesto bylo OS v tomto rameni kratší než při podání kombinace již v 1. linii. Výsledky podporují koncept, že u vybraných pacientů může být výhodné maximalizovat protinádorový efekt již na začátku léčby.

Jako nejvhodnější kandidáti pro kombinovanou léčbu se jeví pacienti s vyšším rizikem časně progresse nebo klinického zhoršení. Může jít o nemocné s vyšší nádorovou náloží, rychlou dynamikou onemocnění, symptomatickým či jinak rizikovým průběhem, vstupním CNS postižením nebo jatrnými či kostními metastázami. Exploratorní analýzy FLAURA2 ukázaly konzistentní směr účinku ve prospěch kombinace napříč několika nepříznivými prognostickými charakteristikami. Jejich výsledky je však vhodné chápat především jako podporu konzistence benefitu pozorovaného v celé populaci studie.

Vyšší účinnost byla spojena s vyšší toxicitou odpovídající přidané chemoterapii. U křehkých pacientů, nemocných s komorbiditami, nízkou nádorovou náloží, pomalejší dynamikou onemocnění nebo vysokým rizikem toxicity může zůstat monoterapie osimertinibem racionální a šetrnější volbou. Rozhodování by proto mělo být individualizované.

Výsledky FLAURA2 je nutné zasadit do širšího kontextu intenzifikačních strategií 1. linie EGFR-mutovaného pokročilého NSCLC. Odlišný koncept představuje kombinace EGFR/MET bispecifické protilátky amivantamabu

s EGFR-TKI lazertinibem ve studii MARI-POSA. Tento režim má vlastní data účinnosti oproti osimertinibu. Bezpečnostní profil a praktické aspekty podávání se liší [14,15]. Přímé srovnání s režimem FLAURA2 není k dispozici. V praxi tak nepůjde o volbu jednoho univerzálního režimu pro všechny pacienty, ale o personalizované rozhodnutí podle biologie onemocnění, rizika progresie, rozsahu postižení, CNS nálezu, stavu pacienta, očekávané toxicity a dostupnosti jednotlivých možností.

Praktickou otázkou zůstává také léčebná sekvence po progresi. Podání platiny a pemetrexedu v 1. linii nemusí nutně vylučovat opětovné použití chemoterapie po progresi, zejména pokud po indukční fázi následuje delší období udržovací léčby bez platinového derivátu. Dostupné údaje k této otázce však mají převážně exploratorní a deskriptivní charakter. Budoucí volba 2. linie se navíc bude měnit s nástupem terapeutických možností, vč. amivantamabu s chemoterapií, TROP2 ADC a dalších.

Závěr

FLAURA2 posouvá léčbu pokročilého EGFR-mutovaného NSCLC od sekvenční strategie k časné intenzifikaci 1. linie s cílem maximalizovat protinádorový efekt již na začátku léčby, což se promítlo do významného prodloužení PFS i OS. Tento režim představuje významnou možnost 1. linie u pacientů, u nichž

je žádoucí hlubší a delší úvodní kontrola onemocnění, a může být obzvláště vhodný u nemocných s vyšším rizikem časně progresie, CNS postižením nebo dalšími nepříznivými prognostickými charakteristikami. Vyšší účinnost je však spojena s vyšší toxicitou, zejména hematologickou a gastrointestinální, odpovídající přidání chemoterapie. Volba režimu by proto měla být individualizovaná. V klinické praxi je vhodné zvážit rozsah a dynamiku onemocnění, přítomnost CNS metastáz, výkonnostní stav, komorbiditu, očekávanou toleranci léčby a preference pacienta.

Literatura

1. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(33): 3290–3297. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
2. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
4. Noronha V, Patil VM, Joshi A et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 124–136. doi: 10.1200/JCO.19.01154.
5. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(2): 115–123. doi: 10.1200/JCO.19.01488.
6. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A et al. Updated analysis of NEJ009: gefitinib-alone versus gefitinib plus

chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *J Clin Oncol* 2022; 40(31): 3587–3592. doi: 10.1200/JCO.21.02911.

7. Saito R, Sugawara S, Ko R et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: the OPAL study. *Eur J Cancer* 2023; 185: 83–93. doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.023.

8. Nakamura A, Saito R, Ko R et al. A phase II study of osimertinib in combination with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: the OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801). *J Clin Oncol* 2022; 40 (16 Suppl): 9097. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9097.

9. Planchard D, Feng PH, Karaseva N et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open* 2021; 6(5): 100271. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100271.

10. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023; 389(21): 1935–1948. doi: 10.1056/NEJMoa2306434.

11. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K et al. Survival with osimertinib plus chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2026; 394(1): 27–38. doi: 10.1056/NEJMoa2510308.

12. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 2015; 88(1): 108–111. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.020.

13. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K et al. CNS efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2024; 42(7): 808–820. doi: 10.1200/JCO.23.02219.

14. Cho BC, Lu S, Felip E et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024; 391(16): 1486–1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614.

15. Yang JC, Lu S, Hayashi H et al. Overall survival with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2025; 393(17): 1681–1693. doi: 10.1056/NEJMoa2503001.

Graft versus host disease ako marker hodnotenia kvality života u pacientov po allogénnej transplantácii krvotvorných buniek (výsledky retrospektívnej štúdie)

Graft versus host disease as a marker for assessing quality of life in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation (results of a retrospective study)

Pavúková S.^{1,2}, Králik R.¹, Dudová D.¹, Payer J.¹, Drgoňa L.²

¹ V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovensko

² Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava, Slovensko

Souhrn

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (allo-HSCT) predstavuje potenciálne kuratívnu liečbu hematologických malignít a vybraných nemaligných ochorení, avšak je spojená so signifikantnou morbiditou. Reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD) je hlavnou príčinou mortality a zhoršenej kvality života (QoL) po allo-HSCT, pričom postihuje 20–50 % príjemcov transplantátu. QoL pacientov je kľúčovým ukazovateľom úspešnosti transplantácie a GvHD predstavuje jej najvýznamnejší negatívny prediktor. Akútne aj chronické GvHD sú významnými hrozbami pre QoL, pričom chronická GvHD je považovaná za hlavnú príčinu dlhodobej morbidity a mortality. Z nami zistených dát vyplýva, že u skúmanej vzorky sa u každého pacienta vyskytli minimálne tri komplikácie súvisiace s liečbou a samotnou allo-HSCT. Signifikantné sú aj výsledky ukazujúce, že už mierne zhoršenie zdravotného stavu a mierne orgánové poškodenie pľúc, gastrointestinálneho traktu a muskuloskeletárneho systému boli spojené s klinicky významným zhoršením fyzickej QoL.

Klíčové slová

alogénna transplantácia – GvHD – kvalita života – HRQoL

Summary

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) represents a potentially curative treatment for hematological malignancies and selected non-malignant diseases, but it is associated with significant morbidity. Graft versus host disease (GvHD) is a major cause of mortality and impaired quality of life (QoL) after allo-HSCT, affecting 20–50% of transplant recipients. Patient QoL is a key indicator of transplantation success, with GvHD representing its most significant negative predictor. Both acute and chronic GvHD pose substantial threats to QoL, with chronic GvHD considered as the main cause of long-term morbidity and mortality. Our findings indicate that every patient in the studied cohort experienced at least three complications related to treatment and allo-HSCT itself. Notably, even mild health deterioration and mild organ impairment of the lungs, gastrointestinal tract, and musculoskeletal system were associated with clinically significant declines in physical QoL.

Key words

allogeneic transplantation – GvHD – quality of life – HRQoL

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

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

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

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



MUDr. Simona Pavúková

V. interná klinika LF UK a UNB

Nemocnica Ružinov

Ružinovská 6

826 06 Bratislava

Slovensko

e-mail:

simona.pavukova@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 2. 3. 2026

Prijaté/Accepted: 8. 9. 2026

doi: 10.48095/ccko2026331

Úvod

Svetová zdravotnícka organizácia (World Health Organization – WHO) v minulosti definovala kvalitu života (quality of life – QoL) ako „stav úplného fyzického, duševného a sociálneho blahobytu, nie len absenciu choroby“. V súčasnosti je vnímaná ako „vnímanie postavenia jednotlivca v živote v kontexte kultúry a hodnotových systémov, vo vzťahu k jeho osobným cieľom, očakávaniam, štandardom a záujmom“ [1]. Podľa údajov Európskej únie sa očakávaná dĺžka života na Slovensku odhaduje na 77,3 roka, čo je o > 3 roky menej ako európsky priemer (80,9 roka) [2].

QoL sa dnes považuje za významný index hodnotenia účinkov choroby, liečby a zdravotnej starostlivosti [3]. Pacienti s chronickými ochoreniami však často svoju QoL hodnotia subjektívne vyššie v porovnaní s predpokladmi zdravej populácie [4]. V medicíne sa využíva pojem HRQoL (health-related quality of life) – QoL súvisiaca so zdravím, meraná v troch základných rovinách: limitácia jedinca v aktívnom živote, všeobecný zdravotný stav z pohľadu pacienta a denne sa vyskytujúce príznaky [5].

Od júna 2012 sa mení pohľad na QoL aj v hematológii; stala sa totiž východiskovým bodom konceptu European Hematology Association (EHA). QoL pacientov s hematologickými malignitami býva vo všeobecnosti znížená. Vďaka pokroku v liečbe sa očakávaná dĺžka života pri mnohých hematologických malignitách významne predĺžila a v niektorých prípadoch sa približuje bežnej populácii [6]. Nedostatok zberu a vykazovania parametrov HRQoL môže súvisieť s ich nedocenením v praxi. Širšia dostupnosť HRQoL dát však pomáha pacientom aj lekárom vybrať optimálny liečebný postup zohľadňujúci životný štýl

a cieľ pacienta [7]. Od roku 2020 EHA presadzuje reflektovanie patientských výstupov vo forme patient-reported outcomes (PROs). Štandardizovaným a najčastejšie využívaným nástrojom je dotazník EORTC QLQ-C30 [8].

Kvalita života a indikácie alogénnej transplantácie krvotvorných buniek

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – allo-HSCT) je postup, pri ktorom sa hematopoetické kmeňové bunky prenášajú od zdravého darcu k príjemcovi po prípravnom (konkondicionálnom) režime.

Indikácie allo-HSCT sú rozsiahle – okrem akútnej myeloovej leukémie (AML), akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL), myelodysplastického syndrómu (MDS) a ťažkej aplastickej anémie zahŕňajú aj relabujúce a refraktérne lymfómy (nonhodgkinský lymfom – NHL a Hodgkinův lymfom – HL), ako aj iné závažné maligné a nemaligné ochorenia [9]. Podobne sa allo-HSCT zvažuje pri vysoko rizikových cytogenetických znakoch či pretrvávajúcej minimálnej reziduálnej chorobe.

Z hľadiska výberu darcu sa za štandardnú možnosť považuje zhodný súrodenecký darca alebo zhodný nepríbuzenský darca. Haploidentickí darcovia a darcovia pučovníkovej krvi predstavujú alternatívne/špecifické prístupy, ktoré sa čoraz viac rozvíjajú a rozširujú prístupnosť k transplantácii.

Komplikácie po allo-HSCT

Za najzávažnejšiu imunologickú komplikáciu považujeme rozvoj reakcie štetu proti hostiteľovi (graft vs. host disease – GvHD). Ide o imunopatologickú reakciu, pri ktorej darcovské T-lymfocyty (vyvinuté z prenesených kmeňových buniek alebo prítomné v štepe) rozpoznávajú

antigény príjemcu ako cudzie, čo vedie k aktivácii pomocných Th-lymfocytov, prezentácii antigénov APC bunkám a následnej cytokínovej búrke [10].

Medzi ďalšie závažné orgánové komplikácie patrí venookluzívne ochorenie pečene (veno occlusive disease – VOD / sinusoidal obstruction syndrome – SOS), charakterizované postsinusoidovou portálnou hypertenziou. Výskyt VOD býva častejší pri myeloablatívnych režimoch [11]. Zvýšená opatrnosť sa vyžaduje aj pri kombinácii s niektorými imunosupresívami (napr. takrolimom) [12]. Popri toxicite režimu a GvHD je významnou hrozbou absencia reakcie štetu proti leukémii, ktorá je spojená s rizikom relapsu ochorenia [13].

Akútna GvHD

Akútna GvHD (aGvHD) sa tradične definuje rozvojom do 100 dní od allo-HSCT (s mediánom okolo 30. dňa). Pri súrodeneckých transplantáciách sa vyskytuje približne u 40–50 % pacientov, pri nepríbuzenských darcoch až u 70 % [13]. Medzi hlavné cieľové orgány patrí koža, hepatobiliárny systém a gastrointestinálny trakt (GIT).

Kľúčovým prvkom je manažment imunosupresie. V včasnom pooperačnom období je pacient vystavený riziku neutropénie a náhlych infekcií, čo vyžaduje izoláciu a podávanie profylaktickej antimikrobiálnej liečby (antibiotiká, antimykotiká, antivirotiká). Infekčné komplikácie môžu okrem iného vzniknúť aj z čiastočného zdroja, akým je centrálny venózný katéter. Liečba aGvHD je základným úspechom zníženej mortality a morbidita u pacientov po allo-HSCT. Profylaxia jej vzniku a liečba pri jej nástupe sú život zachraňujúce. Nižšie uvádzame prehľad prejavov akútneho GvHD (tab. 1).

Tab. 1. Klinické prejavy akútnej GvHD u pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek dle [12,14,15].

Systém	Príznak
Koža	palmárny a/alebo plantárny erytém, exantém, bulózne ochorenia kože, deskvamácia, tvárový raš, erythrodermia, pruritus, epidermolýza
Hepatobiliárny systém	ikterus, zvýšené hladiny bilirubínu, zvýšená aktivita alanínaminotransferázy
Gastrointestinálny systém	bolesť brucha až ileus, nauzea a vomitus, anorexia, hnačka (diarhea)

Tab. 2. Závažnosť cGvHD podľa orgánového postihnutia dle [18].

Závažnosť cGvHD	Orgánové postihnutie
Mierne cGvHD	postihnutie 1 alebo 2 orgánov (skóre 1), príznaky v ústnej dutine bez straty hmotnosti, suché oko nevyžadujúce aplikáciu umelých slz viac ako 3× denne
Stredne závažné cGvHD	postihnutie ≥ 3 orgánov (skóre 1) alebo 1 orgánu so skóre 2; suché oko vyžadujúce terapiu > 3× denne; poškodené pľúca (FEV1 60–79 %); sklerodermia do 50 % povrchu tela
Závažné cGvHD	aspoň 1 orgán so skóre 3; sklerodermia > 50 % povrchu tela; významný pokles hmotnosti; suchá keratokonjunktivitída vyžadujúca lokálne kortikoidy; pľúcne poškodenie s FEV1 40–59 %

FEV1 – objem vzduchu vydychnutý s veľkým úsilím počas prvej sekundy, cGvHD – chronická reakcia štepú proti hostiteľovi

Chronická GvHD

Chronická GvHD (cGvHD) je hlavnou príčinou dlhodobej morbidity a mortality po allo-HSCT [14]. Ide o zložitejší proces spájajúci prvky autoimunity a fibrózy s účasťou T- aj B-lymfocytov [15]. Vyskytuje sa u 40–70 % pacientov. Základom farmakoterapie sú systémové kortikosteroidy (napr. metylprednisolón) a inhibítory kalcineurínu (Cs-A).

Z patofyziologického hľadiska ide o imunitnú reakciu, podobne ako v prípade aGvHD, do ktorej sa v tomto prípade zapájajú oba typy lymfocytov (T-, B-). Dochádza ku rozvoju chronického zápalového procesu s vyústením do fibrózy, ktorému prechádzajú nasledovné procesy. Na úrovni B-lymfocytov ide o poruchu homeostázy a protilátkovej odpovedi, zatiaľ čo na strane T-lymfocytov je porušená bunková imunitná odpoveď a rovnako aj ich regulačná funkcia je narušená [15]. Z praxe vyplýva, že cGvHD, t.j. objav po 100 dňoch od transplantácie, je prítomné u polovice príbuzenských HLA-kompatibilných aj HLA-inkompatibilných allo-HSCT a u nepríbuzenských je tento výskyt až v 70%, pričom najväčší výskyt je okolo 2. roku od výkonu [15] (tab. 2).

Materiál a metódy

Predkladaná retrospektívna štúdia bola realizovaná zberom dát prostredníctvom dotazníkového šetrenia v kombinácii s analýzou zdravotnej dokumentácie.

Zber dát a dotazníkový nástroj – ako štandardizovaný nástroj bol použitý validovaný dotazník EORTC QLQ-C30, doplnený o špecifický modul otázok zameraných na demografické údaje, výskyt a závažnosť akútnych a chronických komplikácií boli doplnené

z dokumentácie pacientov (aGvHD, cGvHD, GIT, kardiovaskulárne (KVS), renálne, neuromuskulárne a psychické ťažkosti) a subjektívne vnímanie celkového zdravotného stavu.

Distribúcia – dotazník EORTC QLQ-30 bol distribuovaný online (prostredníctvom patientských organizácií Lymfoma Slovensko, Hematologický pacient, Slovenský klub pacientov po transplantácii krvotvorných buniek) a v tlačenej forme na Klinike onkohematológie LF UK a NOÚ v Bratislave.

Obdobie zberu – zber dát prebiehal v časovom rozmedzí 3 mesiacov.

Štatistické vyhodnotenie – korelačné vzťahy a závislosti medzi výskytom GvHD, komorbiditami a skóre QoL boli vyhodnotené pomocou korelačných testov a regresnej analýzy.

Výsledky

Demografické a klinické charakteristiky súboru

Analýza zahŕňa 80 respondentov po allo-HSCT:

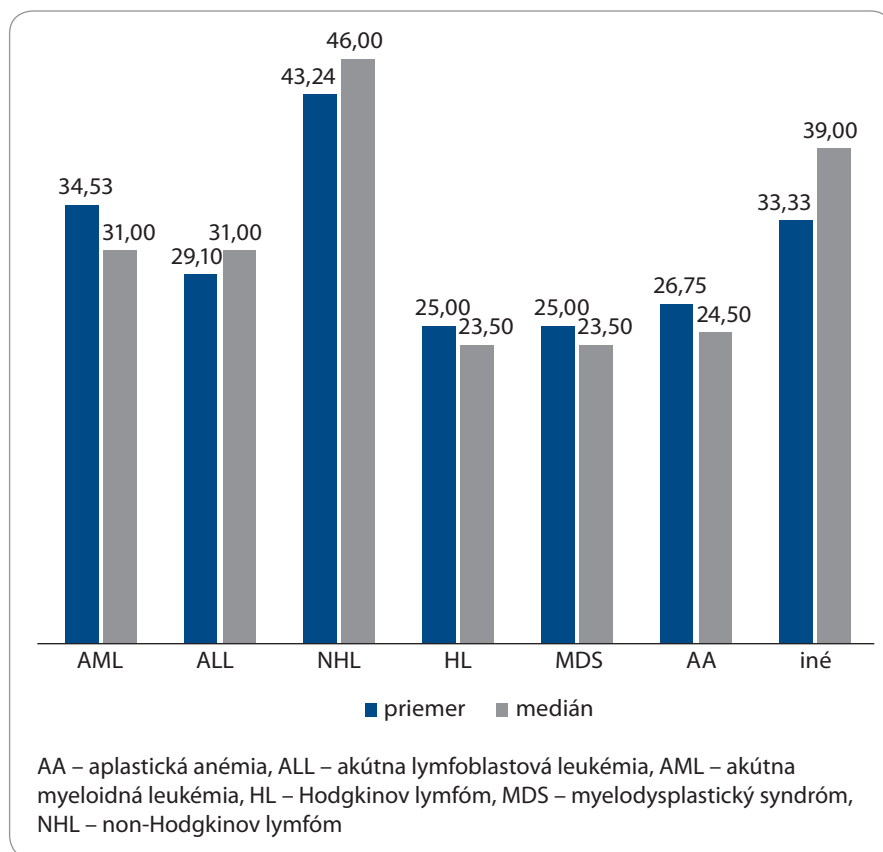
- **Pohlavie** – 55 % žien, 42 % mužov, 3 % pohlavie neuviedli.
- **Veková distribúcia** – Žiadny pacient nebol vo veku do 10 rokov; veková kategória 11–20 rokov tvorila 5 % (n = 4). Drvivá väčšina pacientov (92 %; n = 74) bola v produktívnom veku (do 60. roku života); pacienti vo vyššom veku (od 60 rokov) tvorili 3 % (n = 2).
- **Čas od transplantácie** – 30 % pacientov bolo 1 rok od allo-HSCT, 44 % bolo v rozmedzí 1–5 rokov, 19 % bolo 5–11 rokov a 7 % bolo > 11 rokov od allo-HSCT.
- **Štruktúra diagnóz** – HL (28 %; n = 22), NHL (22 %; n = 18), AML (19 %; n = 15), ALL (12 %; n = 10), MDS (8 %; n = 6),

CML (6 %; n = 5) a aplastická anémia (5 %; n = 4).

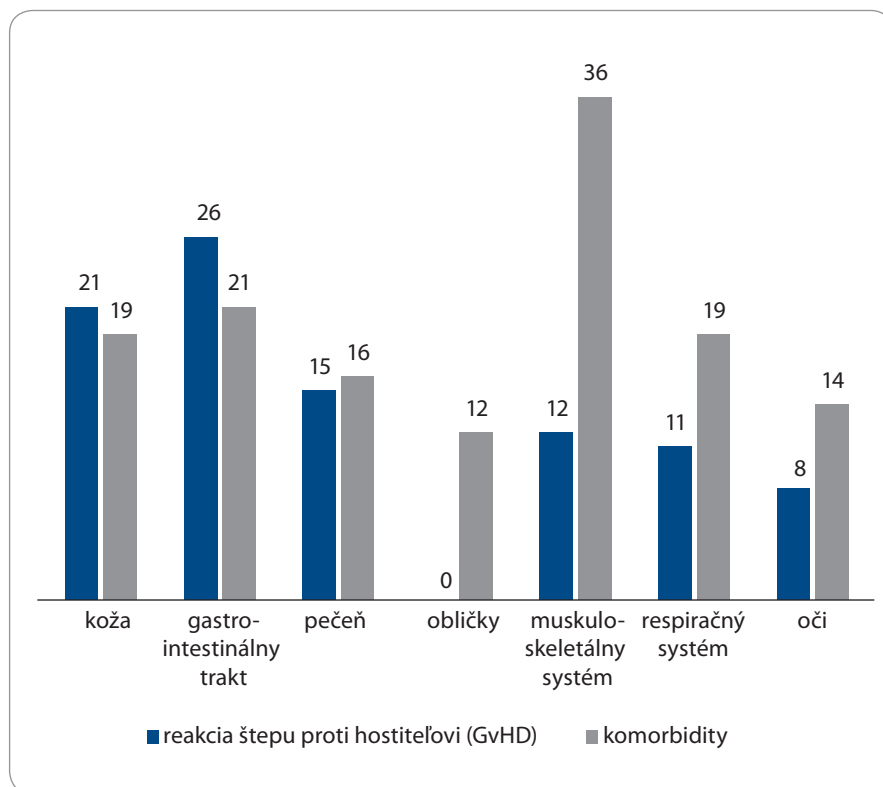
Výskyt komplikácií a QoL

U každého pacienta v sledovanom súbore sa vyskytli minimálne tri komplikácie súvisiace s liečbou a samotnou allo-HSCT bez ohľadu na primárnu diagnózu. Najlepšie celkové skóre QoL dosahovali pacienti s Hodgkinovým lymfómom:

- **aGvHD a GIT komplikácie** – aGvHD bola zaznamenaná u 48,75 % pacientov (n = 36), z nich až 70 % uviedlo GIT symptómy (nauzea, vomitus, hnačky) ako prvotný prejav aGvHD.
- **cGvHD a kožné prejavy** – chronické dermatovenerologické ťažkosti sa v našom súbore vyskytli u 23,8 % pacientov.
- **KVS komplikácie** – výskyt KVS komplikácií dosiahol 19 %.
- **Renálne komplikácie** – chronické poškodenie obličiek spojené s nefrotoxicitou liekov bolo zdokumentované u 9,6 % pacientov a chronické ochorenie obličiek (chronic kidney disease – CKD) u 18 %.
- **Očné komplikácie** – suchá keratokonjunktivitída (Keratoconjunctivitis sicca – KCS) bola prítomná u 17,5 % pacientov.
- **Neuromuskulárne poškodenie** – komorbidita v tejto oblasti uviedlo 28 % pacientov (hodnota zahŕňa aj subjektívne udávanú svalovú slabosť a fyzickú nevykonnosť).
- **Psychické zdravie, únava a strach z relapsu** (fear of cancer recurrence – FCR) – až 74 % pacientov udávalo významný FCR. Nepretržitú únavu spomínalo 37 pacientov, pričom u 54 pacientov dosiahla priemernú intenzitu 3,6 na 4-bodovej škále.



Graf 1. Hodnotenie kvality života s ohľadom na diagnózu.



Graf 2. Porovnanie medzi GvHD a ich následok v podobe chronických ochorení ako následok po transplantácii krvotvorných buniek.

V celkovom hodnotení zmeny QoL 86,25 % pacientov uviedlo, že po allo-HSCT došlo k jej zmene, avšak 82 % pacientov by sa pre liečebný proces rozhodlo znova. Medián celkového QoL dosiahol 4,1 a medián vnímaného zdravotného stavu 4,2.

Prehľad grafických výstupov štúdie

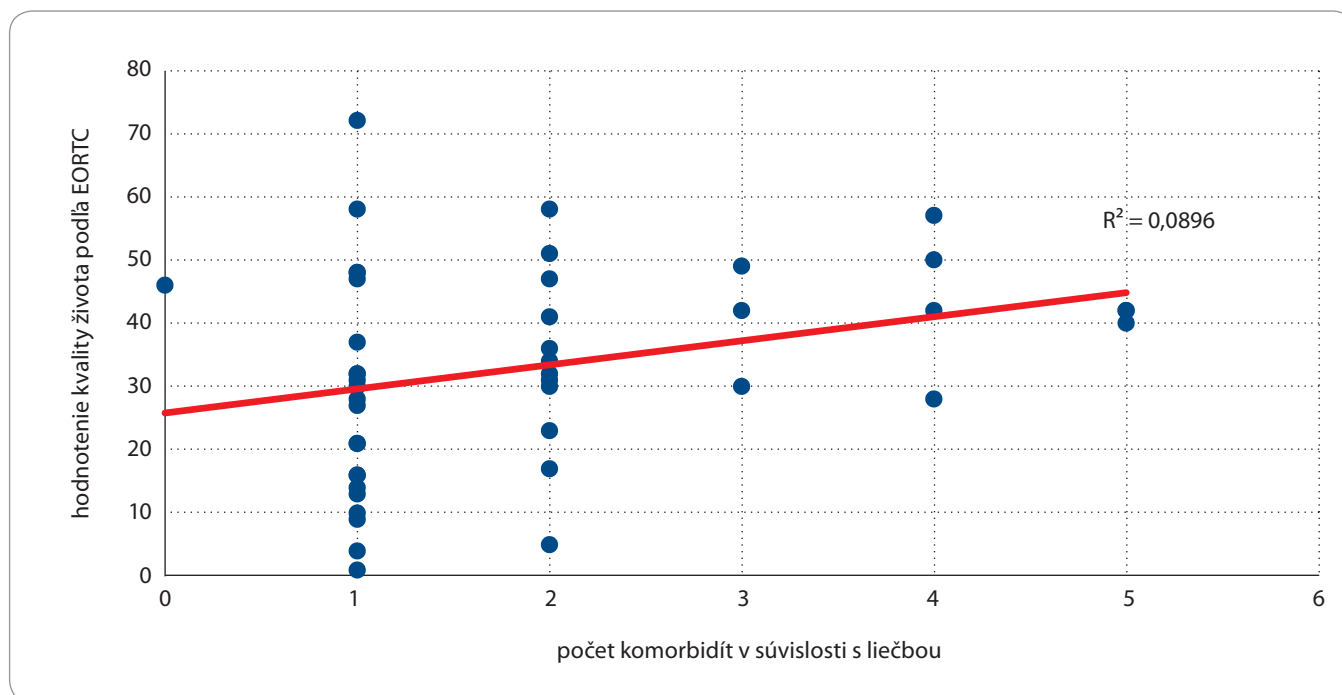
Prehľad grafických výstupov štúdie je uvedený v grafoch 1–4. Graf 1 zobrazuje porovnanie skóre QoL vyjadrené z EORTC QLQ-C30 u jednotlivých hematologických diagnóz, graf 2 zobrazuje výskyt aGvHD vo vzťahu k neskorým chronickým orgánovým následkom a komorbiditám po transplantácii, graf 3 zobrazuje pokles skóre QoL v závislosti od počtu a závažnosti pridružených orgánových komorbidít a graf 4 lineárnu koreláciu medzi subjektívne vnímaným zdravotným stavom a celkovým skóre QoL.

Diskusia

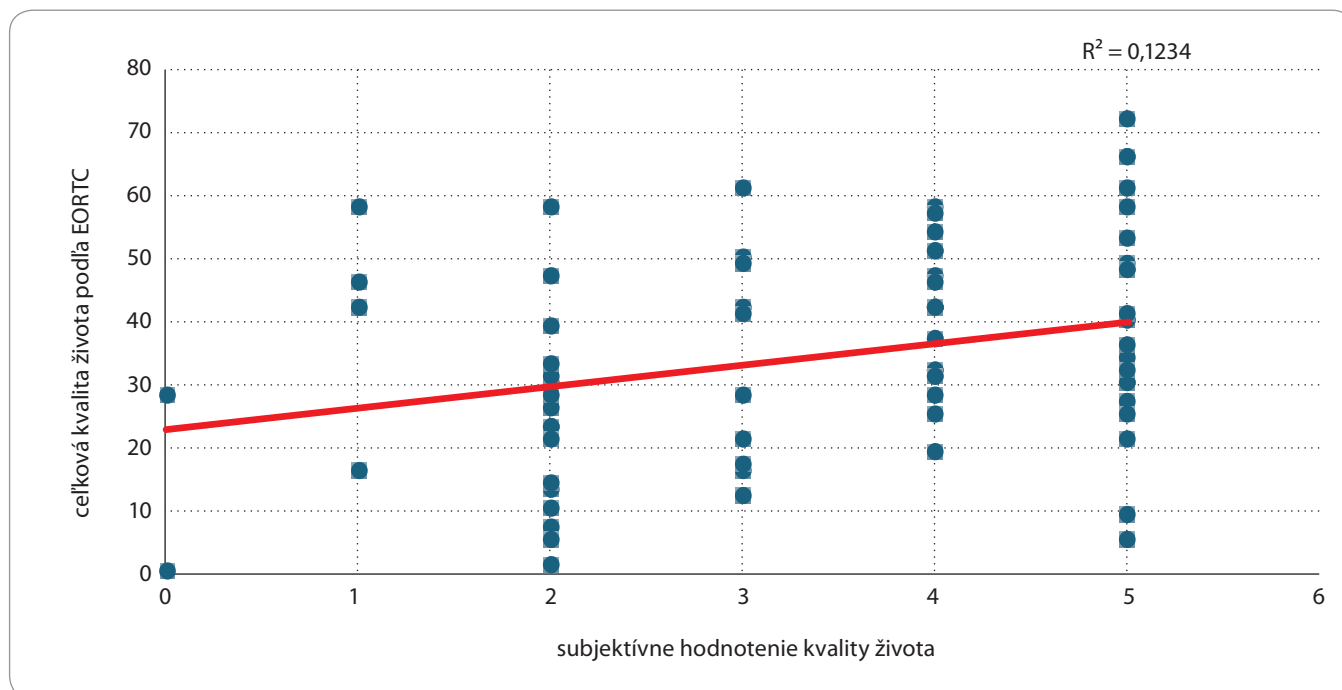
Výsledky našej práce považujeme za reprezentatívne v rámci dostupného súboru 80 pacientov po allo-HSCT na Slovensku. Trendová krivka potvrdzuje lineárny vzťah medzi výskytom a závažnosťou GvHD a poklesom bodového skóre v EORTC QLQ-C30. Zhoda medzi nami zistenou incidenciou aGvHD (48,75 %) a literárnymi údajmi (45–50 %) potvrdzuje reprezentatívnosť súboru [16].

Vysoký podiel GIT ťažkostí pri aGvHD (70 %) koreluje s faktom, že GIT je kľúčovým imunologickým orgánom a poškodenie slizničnej bariéry a mikrobiómu spúšťa kaskádu GvHD [17]. Výskyt chronických kožných zmien (23,8 %) bol v našom súbore nižší než literárny priemer (40 %) [14], čo môže byť spôsobené efektívnou lokálnou a systémovou imunosupresiou.

Kardiovaskulárna toxicita dosiahla 19 %, čo je menej ako opisovaných 30 % v niektorých rozsiahlych štúdiách [18], avšak vyššie ako bežná populácia. Limitáciou štúdie v tomto ohľade zostáva veľkosť vzorky z jedného centra. Pri renálnych komplikáciách sa potvrdil nefrotoxicý potenciál prípravných režimov a imunosupresív (CKD u 18 % pacientov) [19]. Výskyt KCS (17,5 %) presne zodpovedá európskym dátam



Graf 3. Porovnanie kvality života v kontexte komorbidít.



Graf 4. Vzťah medzi kvalitou života a súčasným zdravotným stavom.

EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation (19 %) [20].

U neuromuskulárnych komorbidít sme zaznamenali vyšší výskyt (28 %) oproti štandardným 8 % [21]. Tento rozdiel je však spôsobený metodikou, keďže

pacienti do tejto kategórie zahrnovali aj celkovú svalovú slabosť a únavu.

Významným zistením je psychický dopad liečby – až 74 % pacientov uvádzalo FCR, čo prevyšuje bežný literárny rozsah (11–53 %) [22]. Taktiež

chronická únava s priemernou intenzitou 3,6/4 predstavuje dominantný faktor limitujúci denné aktivity [23]. Tieto zistenia zdôrazňujú nevyhnutnosť skoršej psychologickej intervencie a edukácie pacientov pred a počas allo-HSCT.

Záver

Allo-HSCT zostáva kuratívnou metódou voľby pre mnohé hematologické ochorenia. Vďaka pokroku v supportive care klesá včasná mortalita, avšak narastá počet pacientov trpiacich chronickými následkami.

Výsledky našej práce ukazujú úzku koreláciu medzi fyzickým zdravím, výskytom GvHD a celkovou QoL. Napriek vysokej miere neskorých následkov by 82 % pacientov podstúpilo transplantáciu znova. Zber a analýza PROs musia byť neoddeliteľnou súčasťou modernej hematatoonkológie s cieľom dosiahnuť vyvážený pomer medzi liečebným efektom a akceptovateľnou QoL pacientov.

Literatúra

- World Health Organization. WHOQOL: Measuring Quality of Life. Geneva: World Health Organisation 2019. [online]. Available from: <https://www.who.int/tools/whoqol>.
- Eurostat. Final report of the expert group on quality of life indicators – 2017 edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union 2017. [online]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/7870049/7960327/KS-FT-17-004-EN-N.pdf/f29171db-e1a9-4af6-9e96-730e7e11e02f?t=1490716665000>.
- Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 2019; 28(10): 2641–2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.
- Sadovská M. Hodnotenie kvality života hospitalizovaných onkologických pacientov v paliatívnej starostlivosti. *Paliat Med Liec Boles* 2012; 5(2): 62–66.
- Yin S, Njai R, Barker L et al. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. *Popul Health Metr* 2016; 14: 22. doi: 10.1186/s12963-016-0091-3.
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukaemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2851–2857. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
- Al Hadidi S, Kamble RT, Carrum G et al. Assessment and reporting of quality-of-life measures in pivotal clinical trials of hematological malignancies. *Blood Adv* 2021; 5(22): 4630–4633. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004190.
- Ayana BA, Negash S, Yusuf L et al. Reliability and validity of amharic version of EORTC QLQ-C 30 questionnaire among gynecological cancer patients in Ethiopia. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157359. doi: 10.1371/journal.pone.0157359.
- Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(8): 1037–1056. doi: 10.1038/bmt.2015.6.
- Jilek P. *Imunologie stručně, jasně, přehledně*. 4. vyd. Praha: Grada 2014. 96 s.
- Dalle JH, Giral S. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(3): 400–409. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.024.
- Khimani F, McDonald GB, Shulman HM et al. Hepatic veno-occlusive disease following sirolimus-based immune suppression. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(1): 85–89. doi: 10.1038/s41409-018-0233-2.
- Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of tolerance induction to prevent acute graft-vs.-host disease. *Front Immunol* 2019; 10: 309. doi: 10.3389/fimmu.2019.00309.
- Lee SJ, Onstad L, Chow EJ et al. Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2018; 103(9): 1535–1541. doi: 10.3324/haematol.2018.192930.
- Rohoň P et al. Nové možnosti v léčbě vybraných hematologických onemocnění. Praha: Mladá fronta 2016: 18–20.
- Omer AK, Weisdorf DJ, Lazaryan A et al. Late acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(5): 879–883. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.12.020.
- Riwe R, Reddy P. Microbial metabolites and graft versus host disease. *Am J Transplant* 2018; 18(1): 23–29. doi: 10.1111/ajt.14443.
- Salas MQ, Cascos E, López-García A et al. Cardiac events occurring after allogeneic hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide: Study conducted on behalf of the GETH-TC. *Bone Marrow Transplant* 2024; 59(12): 1694–1703. doi: 10.1038/s41409-024-02414-z.
- Sakellari I, Barbouti A, Bamichas G et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(10): 1329–1334. doi: 10.1038/bmt.2013.55.
- Tichelli A, Duell T, Weiss M et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group or Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17(6): 1105–1111.
- Koeppen S, Thiruganasambanthan A, Koldehoff M. Neuromuscular complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2014; 22(9): 2337–2241. doi: 10.1007/s00520-014-2225-0.
- Brice L, Gilroy L, Panello JM et al. Fear of cancer recurrence following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for haematological malignancy: a cross-sectional study. *Eur J Oncol Nurs* 2020; 49: 101845. doi: 10.1016/j.ejon.2020.101845.
- Wu X, Xu Q. Cancer-related fatigue in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant: a cross-sectional study on prevalence and influencing factors. *Front Psychiatry* 2025; 16: 1681573. doi: 10.3389/fpsy.2025.1681573.

Predikce reziduálního onemocnění po chemoterapii u pokročilých NSGCT – má mikroRNA klinický přínos?

Prediction of residual disease after chemotherapy in advanced NSGCT – does microRNA provide clinical benefits?

Pokrivčák T.¹, Hrstka R.², Švancara J.³, Lakomý R.¹, Poprach A.¹, Staník M.⁴, Babánková I.⁵, Křístek J.⁶, Kiss I.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

² Výzkumné centrum aplikované molekulární onkologie, MOÚ, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

⁴ Oddělení urologické onkologie, Klinika operační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

⁵ Oddělení onkologické patologie, MOÚ, Brno

⁶ Oddělení radiologie, MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Standardním postupem u pokročilých neseminomových germinálních nádorů varlat (NSGCT) po kurativní chemoterapii je chirurgická resekce reziduálních retroperitoneálních mas (RPLND). Přibližně u 40–50 % pacientů je však v resekátu přítomna pouze nekróza nebo fibróza. Sérové mikroRNA představují perspektivní biomarkery germinálních nádorů, které by mohly přispět k identifikaci reziduálního viabilního nádoru po systémové léčbě. Cílem práce bylo zhodnotit diagnostickou výtěžnost vybraných mikroRNA při predikci histopatologického nálezu u pacientů indikovaných k RPLND po chemoterapii. **Soubor pacientů a metody:** V letech 2021–2023 byl na Masarykově onkologickém ústavu analyzován soubor 18 pacientů s NSGCT klinického stadia II a III po ukončení kurativní chemoterapie. U všech pacientů byla před zahájením chemoterapie a následně před plánovaným operačním výkonem (RPLND) a po něm analyzována hladina pěti specifických sérových mikroRNA (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p). Výsledky byly korelovány s definitivním histopatologickým nálezem v resekátu s cílem posoudit diagnostickou výtěžnost a prediktivní hodnotu těchto biomarkerů pro přítomnost viabilního tumoru, teratomu nebo nekrózy. **Výsledky:** Do analýzy bylo zařazeno 18 pacientů s pokročilým NSGCT. Nejčastějším výchozím klinickým stadiem bylo stadium IIB (33 %; n = 6) a IIC (22 %; n = 4). Histologické vyšetření reziduální tkáně po PC-RPLND prokázalo nekrózu u 55 % (n = 10), teratom u 38 % (n = 7) a viabilní nádor u 5 % (n = 1) pacientů. Dynamika sérových tumorových markerů alfa-fetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin (hCG) a laktátdehydrogenáza (LDH) vykazovala v celém souboru očekávaný pokles po zahájení systémové terapie, který přetrvával i po provedení RPLND. Medián hladiny AFP klesl z hodnoty 17,4 před zahájením terapie na 3,7 před RPLND a dále na 2,5 po RPLND. Podobný trend byl pozorován i u hCG a LDH. ROC analýza miRNA jako potenciálních prediktorů teratomu nebo viabilního nádoru po RPLND neprokázala dostatečnou diskriminační schopnost žádné z hodnocených proměnných. Hodnoty plochy pod křivkou se u většiny miRNA pohybovaly v rozmezí 0,45–0,70 a žádný z testovaných modelů nedosáhl statistické významnosti. **Závěr:** Sérové mikroRNA v současnosti nedosahují dostatečné senzitivity ani specifity pro rozhodování o indikaci chirurgické resekce reziduálních mas po chemoterapii u pacientů s NSGCT. Přestože tyto biomarkery vykazují vysoký diagnostický potenciál v jiných fázích onemocnění, jejich využití v postchemoterapeutické indikaci zůstává zatím omezené a chirurgická resekce reziduálních mas nadále představuje standardní součást kurativního postupu.

Klíčová slova

NSGCT – germinální nádory varlat – mikroRNA – miR-371a-3p – biomarkery – retroperitoneální lymfadenektomie – RPLND

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

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

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

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



MUDr. Tomáš Pokrivčák, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: tomas.pokrivcak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 3. 2026

Přijato/Accepted: 12. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026337

Summary

Background: Surgical resection of residual retroperitoneal masses (RPLND) is the standard of care for advanced non-seminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCT) following curative chemotherapy. However, only necrosis or fibrosis is present in the resectate in approximately 40–50% of patients. Serum microRNAs represent promising biomarkers of germ cell tumors that could contribute to the identification of a residual viable tumor after systemic treatment. The aim of this study was to evaluate the diagnostic yield of selected microRNAs in predicting the histopathological findings in patients indicated for RPLND after chemotherapy. **Patients and methods:** A cohort of 18 patients with clinical stage II and III NSGCT was analyzed at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2021 and 2023 after completing curative chemotherapy. In all patients, levels of five specific serum microRNAs (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p, and miR-519a-3p) were analyzed before beginning chemotherapy, and subsequently before and after the planned surgical procedure (RPLND). Results were correlated with the definitive histopathological findings in the resectate to assess the diagnostic yield and predictive value of these biomarkers for the presence of a viable tumor, teratoma, or necrosis. **Results:** Eighteen patients with advanced NSGCT were included in the analysis. The most frequent baseline clinical stages were stage IIB (33%; N = 6) and IIC (22%; N = 4). Histopathological examination of the residual tissue after PC-RPLND demonstrated necrosis in 55% (N = 10), teratoma in 38% (N = 7), and a viable tumor in 5% (N = 1). Serum tumor markers (alpha-fetoprotein – AFP, human chorionic gonadotropin – hCG, and lactate dehydrogenase – LDH) showed the expected decrease following the initiation of systemic therapy, which persisted after RPLND. The median AFP level decreased from 17.4 before therapy to 3.7 before RPLND and further to 2.5 after RPLND. A similar trend was observed for hCG and LDH. Receiver operating characteristic analysis of miRNAs as potential predictors of a teratoma or viable tumor after RPLND did not demonstrate sufficient discriminatory ability for any of the evaluated variables. Area under the curve values for most miRNAs ranged between 0.45 and 0.70, and none of the tested models reached statistical significance. **Conclusion:** Currently, serum microRNA levels do not reach sufficient sensitivity or specificity for decision-making regarding the indication of surgical resection of residual masses after chemotherapy in NSGCT patients. Although these biomarkers exhibit high diagnostic potential in other stages of the disease, their use in post-chemotherapy remains limited, and surgical resection of residual masses continues to represent a standard component of the curative approach.

Key words

NSGCT – testicular germ cell tumors – microRNA – miR-371a-3p – biomarkers – retroperitoneal lymph node dissection – RPLND

Úvod

Nádory z germinálních buněk (germ cell tumors – GCT) představují nejčastější solidní malignitu u mladých mužů. Přibližně 20–25 % neseminomových germinálních nádorů varlat (non-seminomatous germ cell tumors of the testis – NSGCT) je diagnostikováno v klinickém stadiu II a dalších 15–20 % ve stadiu III. Díky vysoké citlivosti na systémovou léčbu založenou na cisplatině dosahují pacienti s pokročilým onemocněním vysoké pravděpodobnosti vyléčení. I v případě nepříznivé prognózy dle IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) dosahuje tato skupina pacientů 5letého přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) v 54 % a 5letého celkového přežití (overall survival – OS) v 67 % [1].

K posouzení efektu léčby se standardně využívá monitorace hladin sérových nádorových markerů (alfa-fetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin – hCG), laktátdehydrogenáza (LDH)) a kontrolní CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve, případně magnetická rezonance, prováděné 3–4 týdny po ukončení posledního cyklu léčby. Pokud po ukončení systémové terapie přetrvává v retroperitoneu

reziduální ložisko o velikosti > 10 mm v transverzální rovině při současné negativitě nádorových markerů, je indikována chirurgická resekce – retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) [2–5]. Hlavním účelem tohoto výkonu je odstranění potenciálně viabilního tumoru nebo teratomu, který je rezistentní k chemoterapii a nese riziko další progresu (tzv. growing teratoma syndrome) či somatické transformace (histologická transformace teratomu do somatického maligního nádoru, např. sarkomu či karcinomu).

Zásadním klinickým problémem však zůstává nízká specifita současných zobrazovacích metod. Histologické vyšetření resekátu po 1. linii chemoterapie prokazuje nekroticko-fibrotické změny až u 40–50 % pacientů [6]. Tito pacienti jsou tak vystaveni riziku závažné pooperační morbidity, zahrnující zejména poškození sympatických nervových vláken s následnou retrográdní ejakulací a trvalou neplodností, aniž by z náročného výkonu měli přímý onkologický benefit. Současné konvenční biomarkery ani PET/CT nedokážou s dostatečnou přesností odlišit nekrózu od teratomu či viabilního nádoru v postchemoterapeutickém terénu [7].

V posledních letech se do popředí zájmu dostávají nové biomarkery na bázi mikroRNA (miRNA), zejména miR-371a-3p. Studie potvrzují její vysokou senzitivitu pro primární diagnostiku v rozmezí 93–96 %, specifitu blížíci se 100 % a plochu pod křivkou (area under curve – AUC) 0,97–0,98 [8,9]. Nicméně její role v predikci histologie u reziduálních mas po chemoterapii zůstává kontroverzní. Dieckmann et al. ve své práci prokázali senzitivitu 68,9 % pro identifikaci viabilního tumoru, avšak limitem byly případy s nízkým zastoupením viabilní složky (< 10 %), které unikaly detekci [10]. Zásadní data přinesla studie Thor et al. (SWENOTECA-MIR), která demonstrovala výrazný rozdíl ve výtěžnosti markeru podle klinického kontextu. Zatímco u pacientů se seminomem podstupujících primární RPLND vykazovala miR-371a-3p vysokou senzitivitu (74 %) i specifitu (100 %), ve skupině s neseminomem po kurativní chemoterapii v indikaci PC-RPLND (Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection) senzitivita pro detekci viabilního nádoru dramaticky klesla na pouhých 9 % [11]. Teratomy i nekroticko-fibrotická tkáň vykazují v testech na miRNA konzistentní negativitu, což jako hlavní

limitaci potvrdila i recentní metaanalýza Kardousta et al. [12].

S ohledem na nekonzistentní výsledky dosavadních studií a potřebu validace těchto markerů v reálné klinické praxi jsme se zaměřili na zhodnocení prediktivního významu panelu pěti miRNA (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p) u pacientů s pokročilým NSGCT léčených na Masarykově onkologickém ústavu v Brně (MOÚ). Cílem práce bylo posoudit, zda dynamika hladin těchto miRNA před zahájením a po ukončení chemoterapie může zpřesnit indikaci k PC-RPLND a identifikovat pacienty, u kterých by bylo možné bezpečně zvolit observaci.

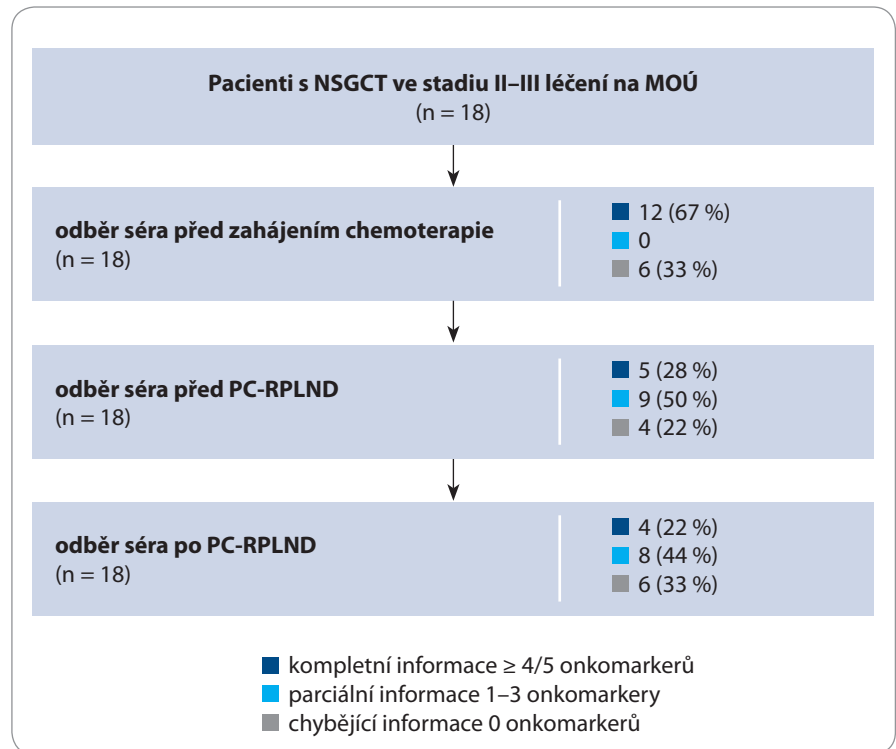
Soubor pacientů a metody

Soubor pacientů

V letech 2021–2023 byl na MOÚ retrospektivně analyzován soubor 18 pacientů s diseminovaným NSGCT v klinickém stadiu II–III po ukončení kurativní chemoterapie 1. linie. Inkluzním kritériem byla přítomnost reziduální retroperitoneální masy indikované k postchemoterapeutické RPLND (PC-RPLND) při normalizaci klasických sérových nádorových markerů (AFP, hCG, LDH). U všech pacientů byly z klinické dokumentace získány demografické a klinicko-patologické údaje, vč. věku v době diagnózy, histologie primárního tumoru a charakteru podané systémové léčby.

Odběr vzorků a analýza miRNA

Odběr séra k analýze miRNA probíhal ve spolupráci s Bankou biologického materiálu MOÚ u všech pacientů ve třech časových bodech – před zahájením chemoterapie, před plánovaným operačním výkonem (PC-RPLND) a v pooperačním období. Zkoumaný panel zahrnoval pět specifických miRNA (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p). Celková RNA byla izolována pomocí TRIZOL reagentu (Thermo Fisher Scientific, USA). Po izolaci RNA byla stanovena její čistota a koncentrace a proveden přepis do cDNA pomocí TaqMan™ Advanced miRNA cDNA Synthesis Kitu (Thermo Fisher Scientific, USA) s následnou preamplifikací 14 cyklů. Příslušné miRNA byly stanoveny pomocí



Obr. 1. Diagram souboru pacientů s NSGCT ve stadiu II–III léčených na MOÚ a dostupnost údajů o sérových mikroRNA v jednotlivých fázích sledování.

MOÚ – Masarykův onkologický ústav, NSGCT – neseminomový germinální nádor varlat, PC-RPLND – post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection

kvantitativní polymerázové řetězové reakce (QuantStudio 5) s použitím TaqMan MicroRNA Assays (vše Thermo Fisher Scientific, USA). Dostupnost a kompletnost dat (kompletní, parciální vs. chybějící informace) u celého souboru 18 pacientů v jednotlivých fázích sledování je přehledně znázorněna na obr. 1.

Statistické zpracování

Kategoriální proměnné byly popsány absolutními a relativními četnostmi. Spojité proměnné byly charakterizovány mediánem a interkvartilovým rozpětím, případně rozsahem (min–max). K posouzení rozdílů mezi skupinami (nekróza vs. viabilní tumor/teratom) byl použit neparametrický Mann-Whitneyův test. Diagnostická výkonnost jednotlivých miRNA byla hodnocena pomocí ROC (receiver operating characteristic) analýzy. Pro každý marker byla vypočtena AUC a stanovena optimální prahová hodnota (cut-off) na základě Youdenova indexu spolu s hodnotami senzitivity a specifity. Statistická významnost AUC

každého markeru byla hodnocena jednostranným z-testem proti nulové hypotéze H_0 : AUC = 0,5, přičemž standardní chyba AUC byla odhadnuta metodou dle Hanleyho et al. [13]. Analýzy byly provedeny v prostředí Python 3 s využitím knihoven scikit-learn (v. 1.8) a scipy (v. 1.17). Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a schválena Etickou komisí MOÚ.

Výsledky

Charakteristika souboru a histopatologický nále

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto 18 pacientů s NSGCT (klinické stadium II–III). Podrobná demografická a klinicko-patologická charakteristika souboru je uvedena v tab. 1. Histologické vyšetření reziduální tkáně po PC-RPLND prokázalo u 10 pacientů (55,6 %) nekrózu, u sedmi pacientů (38,9 %) teratom a u jednoho pacienta (5,6 %) viabilní nádor somatického typu. Pro účely prediktivní analýzy byli pacienti s teratomem a viabilním nádorem sloučeni do jedné skupiny (n = 8).

Tab. 1. Popis souboru (n = 18).

Charakteristika	Popisná statistika	
Věk v době OE	(roky)	39,6 ± 12,2 37,5 (32,2; 46,2)
pT	1	8 (44,4 %)
	2	6 (33,3 %)
	3	2 (11,1 %)
	extragonadální	1 (5,6 %)
	neznámo	1 (5,6 %)
N	1	4 (22,2 %)
	2	9 (50 %)
	3	5 (27,8 %)
M	0	14 (77,8 %)
	1	1 (5,6 %)
	1a	2 (11,1 %)
	1b	1 (5,6 %)
Stadium	IIA	4 (22,2 %)
	IIB	6 (33,3 %)
	IIC	1 (5,6 %)
	IIIA	2 (11,1 %)
	IIIB	3 (16,7 %)
	IIIC	2 (11,1 %)
LVI	absence	9 (50,0 %)
	výskyt	7 (38,9 %)
	neznámo	2 (11,1 %)
Histologie*	embryonální karcinom	13 (72,2 %)
	yolk sac tumor	7 (38,9 %)
	teratom	6 (33,3 %)
	choriokarcinom	4 (22,2 %)
	seminom	9 (50,0 %)
Doba do zahájení CHT	(dny)	31,1 ± 13,7 29,0 (22,8; 34,8)
Kurativní terapie*	3× BEP	12 (66,7 %)
	4× BEP	5 (27,8 %)
	4× VIP	1 (5,6 %)
	6× CBDCA/etoposid	1 (5,6 %)

BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina, CBDCA – karboplatina, CHT – chemoterapie, LVI – lymfovaskulární invaze, OE – orchiektomie, VIP – etoposid, ifosfamid, cisplatina

U spojitých proměnných je uveden průměr ± směrodatná odchylka a medián (dolní kvartil; horní kvartil), u kategoriálních proměnných je uvedena absolutní (relativní) četnost.

*Jeden pacient mohl mít kombinaci více histologií, resp. kurativních terapií, a součet relativních četností nemusí dávat 100 %.

Dynamika biomarkerů v průběhu léčby

Hladiny konvenčních nádorových markerů a sledovaného panelu miRNA v jednotlivých fázích léčby shrnuje tab. 2.

Dynamika sérových tumorových markerů AFP, hCG a LDH vykazovala v celém souboru očekávaný pokles po zahájení systémové terapie, který přetrvával i po provedení RPLND. Medián AFP

klesl z hodnoty 17,4 před zahájením terapie na 3,7 před RPLND a dále na 2,5 po RPLND. Podobný trend byl pozorován i u hCG a LDH. Zatímco u konvenčních markerů byl patrný postupný pokles jejich hladin v průběhu léčby, u miR-371a-3p došlo k výraznému snížení mediánu hladiny již před PC-RPLND (z 3,132 na 0,008).

Prediktory teratomu a viabilního nádoru (ROC analýza)

Výsledky ROC analýzy pro konvenční nádorové markery a panel miRNA jsou uvedeny v tab. 3. Analýza dynamiky miRNA markerů (miR-371a-3p, miR-223-3p, miR-383-3p, miR-517a-3p a miR-519a-3p) byla limitována neúplností dat a nízkým počtem validních měření v jednotlivých časových bodech. ROC analýza jednotlivých markerů hodnocených jako potenciální prediktory přítomnosti teratomu nebo viabilního nádoru po RPLND neprokázala dostatečnou diskriminační schopnost žádné z hodnocených proměnných. Hodnoty AUC se u většiny markerů pohybovaly v rozmezí 0,45–0,70 a žádný z testovaných modelů nedosáhl statistické významnosti.

Diskuze

Management pokročilých stadií NSGCT prošel v posledních desetiletích významným vývojem, jehož hlavním cílem zůstává maximalizace kurativního potenciálu při současné snaze o minimalizaci léčebné toxicity. Klíčovým bodem terapeutického algoritmu je hodnocení efektu iniciální chemoterapie. U pacientů, kteří dosáhnou parciální remise s reziduálním ložiskem > 10 mm v krátké ose a normalizovanými hladinami sérových nádorových markerů, zůstává standardem provedení PC-RPLND [14].

Hlavním klinickým dilematem je skutečnost, že u významné části těchto pacientů obsahuje reziduální ložisko pouze nekrózu či fibrózu, zatímco PC-RPLND představuje technicky náročný výkon spojený s rizikem perioperačních komplikací a dlouhodobé morbidity, zejména retrogradní ejakulace. Specifickou otázkou představuje management reziduí ≤ 1 cm. V případě kompletní remise nebo parciální remise s reziduem < 1 cm je dle současných

Tab. 2. Dynamika biomarkerů.

	před zahájením systémové terapie	před RPLND	po RPLND
AFP	17,4 (1,3; 1633,0) n = 18	3,7 (1,4; 19,4) n = 18	2,5 (1,6; 18,9) n = 16
hCG	42,3 (0,1; 310434,0) n = 18	0,1 (0,1; 14,3) n = 18	0,1 (0,1; 2,0) n = 16
LDH	3,66 (2,56; 17,53) n = 18	3,30 (2,10; 5,93) n = 18	2,59 (1,71; 3,45) n = 16
miR-371a-3p	3,132 (0,054; 163099,893) n = 11	0,008 (0,004; 3,132) n = 4	0,009 (0,007; 7448605,347) n = 3
miR-223-3p	39,466 (19,006; 83,420) n = 12	29,928 (3,054; 101,915) n = 14	51,721 (7,780; 104,111) n = 12
miR-383-3p	25,833 (5,421; 96,806) n = 12	25,912 (4,942; 200,000) n = 14	16,277 (1,942; 228,282) n = 12
miR-517a-3p	0,609 (0,042; 484491,629) n = 12	0,140 (0,012; 1,532) n = 10	0,320 (0,038; 1,777) n = 9
miR-519a-3p	0,014 (0,002; 0,165) n = 9	–	–

AFP – alfa-fetoprotein, hCG – lidský choriový gonadotropin, LDH – laktátdehydrogenáza, RPLND – retroperitoneální lymfadenektomie
V každém časovém bodě je uveden medián (minimum; maximum) a počet validních záznamů.

doporučení indikováno aktivní sledování. Role chirurgické resekce u těchto nálezů však zůstává kontroverzní, neboť přítomnost viabilního nádoru či teratomu nelze zcela vyloučit. Riziko recidivy při aktivním sledování se udává přibližně v rozmezí 6–9 %, což vyžaduje individuální rozhodování a pečlivou dis-kuzi s pacientem [15,16].

V tomto kontextu existuje zřejmá potřeba spolehlivého prediktivního biomarkeru, který by umožnil přesnou identifikaci pacientů s nekrotickými rezidui a potenciálně redukoval počet zbytečných chirurgických výkonů. Značná očekávání byla vkládána do cirkulujících miRNA, zejména do miR-371a-3p. Dosavadní studie prokázaly jejich vysokou diagnostickou přesnost v primodiagnostice germinálních nádorů, nicméně jejich role v postchemoterapeutickém nastavení zůstává nejasná.

Naše výsledky ukazují, že hladiny miR-371a-3p po ukončení chemoterapie klesají na minimální či nedetekovatelné hodnoty, a to i u pacientů s následně prokázaným teratomem v resekátu. Tento náleze je v souladu s biologickými vlastnostmi teratomu, který cluster miR-371a neexprimuje. Současně se zdá, že

ani u viabilní nádorové tkáně po chemoterapii nemusí být produkce cirkulujících miRNA dostatečná pro jejich spolehlivou detekci, což může souviset se změnami biologického chování nádorových buněk po expozici cytotoxické léčbě.

Zásadní limitací naší studie je malý počet pacientů a neúplnost dat v některých časových bodech, což omezuje statistickou sílu analýzy a neumožňuje formulovat definitivní závěry. Přesto jsou naše výsledky v souladu s publikovanými daty, která naznačují, že negativita miR-371a-3p po chemoterapii nemůže být v současnosti považována za dostatečné kritérium pro vynechání chirurgické resekce reziduálních mas.

Potenciálně perspektivní cestu představuje integrace cirkulujících miRNA s metodami strojového učení (machine learning) a radiomickými parametry z CT. Příkladem je studie Ozgun et al., která na souboru pacientů z biobanky British Columbia Cancer (GU176) prokázala, že kombinace radiomické signatury (tj. kvantitativních charakteristik extrahovaných z CT obrazu, popisujících texturu, heterogenitu a prostorové uspořádání nádorové tkáně) s rozšířeným

panelem miRNA (zahrnujícím kromě miR-371a-3p také miR-375-3p, která je specifitější pro teratomovou složku) výrazně zvyšuje přesnost predikce [17]. Jejich optimální model (CatBoost) dosáhl v nezávislém testovacím souboru AUC 0,83 (95% CI 0,68–0,98), přičemž radiomická signatura se ukázala být nejsilnějším nezávislým prediktorem ($p < 0,0001$). Tyto výsledky naznačují, že personalizace léčby po chemoterapii pokročilých NSGCT pravděpodobně nebude stát na jediném biomarkerovém testu, ale na komplexní integraci molekulárních a obrazových dat.

Navzdory limitovaným výsledkům v postchemoterapeutickém využití u pokročilých NSGCT vykazují miRNA v jiných klinických indikacích vysokou diagnostickou přesnost, která často převyšuje konvenční nádorové markery. V československém kontextu je významná práce Mego et al., která hodnotila klinickou využitelnost plazmatické miR-371a-3p u pacientů s germinálními nádory zahajujícími systémovou chemoterapii. Autoři prokázali asociaci vstupních hladin miR-371a-3p s rozsahem onemocnění, rizikovou skupinou dle IGCCG a léčebnou odpovědí, přičemž

Tab. 3. Prediktory teratomu/viabilního nádoru – ROC analýza.

Proměnná	Nalezený práh	Senzi- tivita	Speci- ficita	TP	FP	TN	FN	AUC	p	n
AFP před CHT	23,5	0,75	0,7	6	3	7	2	0,706	0,384	18
hCG před CHT	382,4	0,375	0,8	3	2	8	5	0,488	0,304	18
LDH před CHT	inf.	0	1	0	0	10	8	0,238	0,223	18
miR371a před CHT	19346,9	0,5	1	2	0	7	2	0,5	0,309	11
miR223 před CHT	43,23	0,75	0,75	3	2	6	1	0,591	0,342	12
miR383 před CHT	34,72	0,5	0,75	2	2	6	2	0,469	0,298	12
miR517a před CHT	0,27	1	0,5	4	4	4	0	0,656	0,366	12
miR519a před CHT	0,17	0,5	1	1	0	7	1	0,643	0,36	9
AFP po CHT před RPLND	3	0,875	0,3	7	7	3	1	0,525	0,317	18
hCG po CHT před RPLND	12	0,125	0,9	1	1	9	7	0,463	0,295	18
LDH po CHT před RPLND	4,29	0,375	0,9	3	1	9	5	0,5	0,309	18
miR371a po CHT před RPLND	0,01	1	0,5	2	1	1	0	0,5	0,309	4
miR223 po CHT před RPLND	101,92	0,167	1	1	0	8	5	0,375	0,266	14
miR383 po CHT před RPLND	156,82	0,333	0,875	2	1	7	4	0,479	0,301	14
miR517a po CHT před RPLND	0,04	1	0,333	4	4	2	0	0,458	0,294	10
AFP po RPLND	2,3	0,714	0,444	5	5	4	2	0,516	0,314	16
hCG po RPLND	0,9	0,286	0,889	2	1	8	5	0,571	0,334	16
LDH po RPLND	2,61	0,714	0,667	5	3	6	2	0,667	0,369	16
miR371a po RPLND	0,01	1	1	2	0	1	0	1	0,5	3
miR223 po RPLND	51,88	0,8	0,714	4	2	5	1	0,657	0,366	12
miR383 po RPLND	228,28	0,2	1	1	0	7	4	0,457	0,294	12
miR517a po RPLND	0,17	1	0,6	4	2	3	0	0,65	0,363	9

AFP – alfa-fetoprotein, AUC – plocha pod křivkou, FN – falešně negativní, FP – falešně pozitivní, hCG – lidský choriový gonadotropin, CHT – chemoterapie, LDH – laktátdehydrogenáza, TN – správně negativní, TP – správně pozitivní, ROC – receiver operating characteristic, RPLND – retroperitoneální lymfadenektomie

negativita miR-371a-3p byla spojena s lepším PFS a OS [18]. Slibné výsledky byly publikovány v oblasti primární diagnostiky malých testikulárních lézí (STMs < 2 cm). Studie Chavarriaga et al. prokázala senzitivitu 68–88 % pro detekci GCT i u velmi malých ložisek (medián 14 mm), kde jsou klasické sérové markery velice často negativní [19]. Další výsledky studií Fankhausera et al. a Belgeho et al. shodně potvrzují miR-371a-3p jako excelentní marker relapsu u germinálních nádorů klinického stadia I (CS I) v rámci sledování (follow up) [20,21]. Relaps onemocnění byl díky miR-371a-3p zachycen signifikantně dříve než u konvenčních markerů a často i s předstihem oproti zobrazovacím metodám.

U pokročilejších stadií seminomů (CS IIA/B) vykazuje miR-371a-3p vysokou korelaci s histopatologickým nálezem v primární RPLND [11]. Tato vysoká prediktivní hodnota by mohla otevřít cestu k bezpečnější indikaci chirurgické léčby, resp. k eliminaci falešně pozitivních CT nálezů, které vedou k nadbytečné léčbě.

Závěr

Ačkoliv miRNA představují perspektivní skupinu biomarkerů u germinálních nádorů, jejich využití v predikci histopatologického nálezu po chemoterapii u NSGCT je v současnosti limitované. Negativita miR-371a-3p po chemoterapii nemůže být považována za

spolehlivé kritérium k vynechání chirurgické resekce. PC-RPLND tak i nadále zůstává standardní součástí kurativního postupu.

Dedikace

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a projektem LM2023033 – Síť českých biobank (BBMRI.cz).

Literatura

- Gillessen S, Sauvé N, Collette L et al. The International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) update: a model for predicting outcomes for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2021; 39(14): 1563–1574. doi: 10.1200/JCO.20.03296.
- Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 362–375. doi: 10.1016/jannonc.2022.01.002.

3. Patrikidou A, Cazzaniga W, Oing C et al. European Association of Urology guidelines on testicular cancer: summary of the 2026 guidelines. *Eur Urol* 2026; 90(2):163–174. doi: 10.1016/j.eururo.2026.03.021.
4. National Comprehensive Cancer Network. Testicular Cancer (Version 1.2026). [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf. [cit. 16. 3. 2026].
5. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53(3): 478–496. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.024.
6. Conduit C, Hong W, Martin F et al. A meta-analysis of clinicopathologic features that predict necrosis or fibrosis at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in individuals receiving treatment for non-seminoma germ cell tumours. *Front Oncol* 2022; 12: 931509. doi: 10.3389/fonc.2022.931509.
7. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5930–5935. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1157.
8. Nappi L, Thi M, Lum A et al. Developing a highly specific biomarker for germ cell malignancies: plasma miR371 expression across the germ cell malignancy spectrum. *J Clin Oncol* 2019; 37(33): 3090–3098. doi: 10.1200/JCO.18.02057.
9. Badia RR, Abe D, Wong D et al. Real-world application of pre-orchietomy miR-371a-3p test in testicular germ cell tumor management. *J Urol* 2021; 205(1): 137–144. doi: 10.1097/JU.0000000000001337.
10. Dieckmann KP, Grobely F, Soave A et al. Serum levels of MicroRNA-371a-3p for predicting the histology of postchemotherapy residual masses of germ cell tumours. *Eur Urol Focus* 2024; 10(5): 851–857. doi: 10.1016/j.euf.2024.05.002.
11. Thor A, Myklebust MP, Grenabo Bergdahl A et al. miR-371a-3p predicting viable tumor in patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer: the SWENOTECA-MIR Study. *J Urol* 2024; 212(5): 720–730. doi: 10.1097/JU.00000000000004164.
12. Kardoust Parizi M, Singla N, Daneshmand S et al. Diagnostic efficacy of serum microRNAs in predicting pathology of retroperitoneal lymph node dissection in patients with testicular germ cell tumors: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2025; 43(1): 192. doi: 10.1007/s00345-025-05571-y.
13. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143(1): 29–36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
14. Honecker F, Aparicio J, Berney D et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1658–1686. doi: 10.1093/annonc/mdy217.
15. Nason GJ, Jewett MAS, Bostrom PJ et al. Long-term surveillance of patients with complete response following chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol Oncol* 2021; 4(2): 289–296. doi: 10.1016/j.euo.2020.08.007.
16. Antonelli L, Ardizzone D, Ravi P et al. Risk of residual cancer after complete response following first-line chemotherapy in men with metastatic non-seminomatous germ cell tumour and International Germ Cell Cancer Cooperative Group intermediate/poor prognosis: A multi-institutional retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2023; 182: 144–154. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.032.
17. Ozgun G, Abdalvand N, Ozcan G et al. Machine learning model integrating computed tomography image-derived radiomics and circulating miRNAs to predict residual teratoma in metastatic nonseminoma testicular cancer. *JCO Clin Cancer Inform* 2025; 9: e2500105. doi: 10.1200/CCI-25-00105.
18. Mego M, van Agthoven T, Gronesova P et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. *J Cell Mol Med* 2019; 23(2): 1128–1136. doi: 10.1111/jcmm.14013.
19. Chavarriaga J, Langleben C, Lobo J et al. MicroRNA as a liquid biomarker to detect malignancy in small testicular masses. *Eur Urol Oncol* 2025; 8(6): 1575–1582. doi: 10.1016/j.euo.2025.08.004.
20. Fankhauser CD, Christiansen AJ, Rothermundt C et al. Detection of recurrences using serum miR-371a-3p during active surveillance in men with stage I testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2022; 126(8): 1140–1144. doi: 10.1038/s41416-021-01643-z.
21. Belge G, Dumlapinar C, Nestler T et al. Detection of Recurrence through microRNA-371a-3p Serum Levels in a Follow-up of Stage I Testicular Germ Cell Tumors in the DRKS-00019223 Study. *Clin Cancer Res* 2024; 30(2): 404–412. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0730.

S výjimkou perinefritické kolekce tekutiny vymizely po léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie všechny symptomy TEMPI syndromu

With the exception of perinephritic fluid collection, all symptoms of TEMPI syndrome resolved following treatment for Waldenström macroglobulinemia

Adam Z.¹, Vaníček J.², Řehák Z.³, Sobolichová S.³, Nehyba S.⁴, Kubková L.⁴, Kotašková J.¹, Borský M.¹, Felšöci M.⁴, Čermák A.⁵, Šimarová E.², Šlampa J.⁶, Leová L. N.^{7,8}, Boichuk I.¹, Sandecká V.¹, Štork M.¹, Krejčí M.¹, Pour L.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁴ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁶ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁷ Radiodiagnostické oddělení, FTN Praha

⁸ RadioMed, spol. s r.o.

Souhrn

Východiska: TEMPI syndrom byl poprvé popsán v roce 2011. Do roku 2025 bylo popsáno nejméně 35 případů, ale pouze u dvou pacientů byl přítomen monoklonální imunoglobulin typu IgM.

Pozorování: Pacient byl od roku 2015 sledován 9 let pro erytrocytózu při obstrukční nemoci bronchopulmonální. Současně se vznikem erytrocytózy pozoroval i rozvoj kožních teleangiektazií. Kritickým momentem vedoucím ke stanovení diagnózy byl otok penisu a skrota, protože následné CT břicha odhalilo velké perinefritické kolekce tekutiny a vedlo k podezření na TEMPI syndrom. Otok genitálu lze vysvětlit rupturou perinefritické lymfangiomatózy s prostupem tekutiny retroperitoneálním prostorem do pánevních orgánů. V prosinci 2024 jsme u pacienta diagnostikovali Waldenströmovu makroglobulinemii s odpovídajícím nálezem lymfoplazmocytárního lymfomu v kostní dřeni dle histomorfologie a flowcytometrie. Ve vzorku kostní dřene byly přítomny klonální varianty v genech *MYD88* a *CXCR4*. Dále byla detekována subklonální populace (3–5 % buněk) nesoucí mutace v dalších genech, které jsou u Waldenströmovy makroglobulinemie nebo lymfomů opakovaně postiženy (*ARID1A*, *EP300*, *MEF2B*). Koncentrace erytropoetinu před léčbou dosahovala 5–20násobku horní fyziologické hranice. Před zahájením léčby jsme u něj metodou kontrastní echokardiografie prokázali v oběhu arteriovenózní zkratky. Waldenströmovu makroglobulinemii jsme léčili rituximabem a bendamustinem. Pro opakované neutropenie byly dávky bendamustinu redukovány, a proto byl navýšen počet cyklů léčby. Po 14 měsících léčby poklesl monoklonální imunoglobulin IgM z 23 na 1,9 g/l. Teleangiektazie vymizely. Kontrolní kontrastní echokardiografické vyšetření již arteriovenózní zkratky neprokázalo. Koncentrace erytropoetinu se snížily, zůstávají však zvýšené. Symptomy TEMPI syndromu ustoupily, až na rozměr perinefritické kolekce tekutiny, která zůstává stejná a je nyní asymptomatická. V případě, že by perinefritické lymfangiektazie dělaly problémy, bude nutno konzultovat operační řešení. **Závěr:** V našem případě TEMPI syndromu při potlačení Waldenströmovy makroglobulinemie se sice velikost perinefritické kolekce tekutiny nezměnila, všechny ostatní symptomy TEMPI syndromu ale ustoupily a pacient se klinicky zlepšil, s čímž koresponduje nárůst hodnoty albuminu.

Klíčová slova

TEMPI syndrom – erytrocytóza – zvýšený erytropoetin – teleangiektazie – perinefritická akumulace tekutin – perirennální lymfangiomatóza – monoklonální gamapatie – arteriovenózní spojky – Waldenströмова makroglobulinemie

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: 23. 4. 2026

Přijato/Accepted: 27. 5. 2026

doi: 10.48095/ccko2026344

Summary

Background: TEMPI syndrome was first described in 2011, and by 2025 at least 35 cases had been reported, but only two patients had a monoclonal IgM-type immunoglobulin. **Observations:** The patient had been monitored since 2015 for erythrocytosis in the context of obstructive bronchopulmonary disease. With the onset of erythrocytosis, the development of cutaneous telangiectasias was also observed. The critical moment leading to the diagnosis was swelling of the penis and scrotum, as subsequent abdominal CT revealed large perinephric fluid collections and led to suspicion of TEMPI syndrome. The genital swelling can be explained by rupture of perinephric lymphangiomatosis with the passage of fluid through the retroperitoneal space into the pelvic organs. In December 2024, the patient was diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia, corresponding to the finding of lymphoplasmacytic lymphoma in the bone marrow according to histomorphology and flow cytometry. Clonal variants in the *MYD88* and *CXCR4* genes were present in the bone marrow sample. Furthermore, a subclonal population (3–5% of cells) carrying mutations in other genes that are repeatedly affected in WM or lymphomas (*ARID1A*, *EP300*, *MEF2B*) was detected. The concentration of erythropoietin before treatment reached 5–20× the upper physiological limit. Before starting treatment, we confirmed arteriovenous shunts in circulation using contrast echocardiography. We treated Waldenström's macroglobulinemia with rituximab and bendamustine. Due to repeated neutropenia, the doses of bendamustine were reduced, and therefore the number of treatment cycles was increased. After 14 months of treatment, the monoclonal immunoglobulin IgM decreased from 23 to 1.9 g/L. Telangiectasias disappeared. A control contrast echocardiographic examination no longer demonstrated arteriovenous shunts. The concentration of erythropoietin decreased, but remained elevated. The symptoms of TEMPI syndrome have regressed except for the size of the perinephric fluid collection, which remains the same and is now asymptomatic. In case the perinephric lymphangiectasias were to cause problems, we would proceed to a surgical solution via a connection with the peritoneal cavity. **Conclusion:** In our case of TEMPI syndrome, the size of the perinephric fluid collection did not change when Waldenström macroglobulinemia was suppressed, but all other symptoms resolved and the patient improved clinically, which was accompanied by an increase in albumin levels.

Key words

TEMPI syndrome – erythrocytosis – elevated erythropoietin – telangiectasia – perinephric fluid accumulation – perirenal lymphangiomatosis – monoclonal gammopathy – arteriovenous shunts – Waldenström's macroglobulinemia

Úvod

Monoklonální imunoglobulin, ať již produkován maligním, anebo nemaligním klonem buněk, může vyvolat velmi různorodé poškození organismu. Přehled těchto klinických jednotek se skupinovým označením monoklonální gamapatie klinického významu (monoclonal gammopathy of clinical significance – MGCS) vyšel nedávno v časopise Klinická onkologie [1–4]. Některé formy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem jsou častější (např. amyloidóza z lehkých řetězců, obvykle tvořená lambda řetězci), jiné jsou vzácnější (např. light chain deposition disease, depozita lehkých řetězců v amorfni podobě, obvykle typu kappa). Pro tři klinické jednotky ze skupiny MGCS, pro něž je charakteristické pestré poškození organismu v souvislosti s monoklonální gamapatií, byly vytvořeny názvy v podobě akronymu.

Nejznámější je POEMS syndrom, akronym vytvořený z prvních písmen charakteristických znaků (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes). Podobnou klinickou jednotkou je AESOP syndrom (Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying a Plasmacytoma).

Třetí klinickou jednotkou je TEMPI syndrom, složený z prvních písmen symptomů této nemoci (Telangiectasias, Elevated erythropoietin and erythrocytosis, Monoclonal gammopathy, Perinephric fluid collections, Intrapulmonary shunting).

První popis TEMPI syndromu byl zveřejněn v roce 2011. Jedná se o nejmladší diagnózu patřící do velké skupiny MGCS [5]. První pacient s touto nemocí v České republice byl popsán v roce 2025 [6]. Ve světové literatuře bylo popsáno do dubna roku 2026 celkem 35 případů TEMPI syndromu. Jejich přehled je v citovaném popisu případu [6]. Naprostá většina případů TEMPI syndromu byla asociována s monoklonální gamapatií typu IgG anebo IgA. V databázi PubMed jsme našli v dubnu 2026 pod heslem „TEMPI syndrome and Monoclonal IgM Gammopathy“ popis pouze dvou dalších případů [7,8]. V tomto textu popisujeme pozorované změny TEMPI syndromu v průběhu léčby Waldenströmovy makroglobulinemie. Čtrnáctiměsíční léčba dosáhla redukce monoklonálního imunoglobulinu typu IgM (M-IgM) ze vstupní hodnoty 24 na 1,9 g/l. Po léčbě došlo k ústupu symptomů, až na perinefrickou kolekci tekutiny, která přetrvává.

Popis případu

Interval od zjištění erytrocytózy do stanovení diagnózy TEMPI syndromu (2015–2024)

Pacient, narozený v roce 1957, měl v roce 2024 (v 68 letech) potvrzenou diagnózu TEMPI syndromu. Předcházelo tomu 9leté sledování pro sekundární erytrocytózu. Erytrocytóza byla poprvé zjištěna v roce 2015. Ani jedno vyšetření, které mělo za cíl prokázat případnou myeloproliferativní nemoc, nepřineslo pozitivní výsledky (vyšetření mutace v genu Janusovy kinázy *JAK-2V617F*, mutace v genu pro kalreticulin – *CALR* – a průkaz fúzního genu *BCR-ABL*). V roce 2016 bylo doplněno sonografické vyšetření břicha s nálezem jater hraniční velikosti, zvýšené echogenních, pravděpodobně při steatóze, ale bez ložiskových změn. Slezina nebyla zvětšená a ledviny byly bez patologie. Tumor ledviny či jater, který by potenciálně mohl produkovat erytropoetin, tak byl vyloučen. Vyšetření CT + HRCT (CT s vysokým prostorovým rozlišením) plic zobrazila difúzně lehce zesílené stěny bronchů a oboustranně incipientní bronchiectazie. Funkční plicní vyšetření v roce 2016 prokázalo restriktivní ventilační poruchu lehkého stupně. Parciální tlak kyslíku (PaO₂) byl 7,6 kPa (normální hodnoty

Tab. 1. Vstupní laboratorní vyšetření v prosinci 2024 korespondující s monoklonální gamapatií typu IgM při infiltraci kostní dřeně lymfoplazmocytárním lymfomem.

	Naměřená hodnota		Fyziologické rozmezí
	transport krve na biochemii při pokojové teplotě 17. 10. 2025	transport krve na biochemii v lázni 37 °C 5. 12. 2025	
Vyšetření monoklonálního imunoglobulinu a FLC			
Imunofixační elektroforéza v séru	prokázán monoklonální imunoglobulin IgM kappa		negativní za fyziologických okolností
Imunofixační elektroforéza v moči	negativní		negativní za fyziologických okolností
Kvantitativní stanovení monoklonálního IgM/S	13,8 g/l	23,6 g/l	negativní za fyziologických okolností
FLC kappa / S	536 mg/l	342,7 mg/l	3,3–19,4 mg/l při normální funkci ledvin
FLC lambda / S	86,8 mg/l	57,4 mg/l	5,71–26,3 mg/l při normální funkci ledvin
Poměr FLC kappa : FLC lambda	6,19	5,97	0,26–1,65
Kvantitativní stanovení imunoglobulinů v séru			
IgG	13,98 g/l	14,19 g/l	7,0–16 g/l
IgM	25,25 g/l	40,59 g/l	0,4–2,3 g/l
IgA	2,18 g/l	1,73 g/l	0,7–4,0 g/l
Další pro diagnózu důležité biochemické výsledky v séru			
Kryoglobulin	±		normálně je nepřítomný
Urea	5,1 mmol/l	6,4 mmol/l	2,8–8,1 mmol/l
Kreatinin	98 µmol/l	107 µmol/l	44–80 µmol/l
Beta 2 mikroglobulin	6,31 mg/l	9,8 mg/l	0,61–2,37 mg/l
LD	4,15 µKat/l	4,7 µKat/l	2,25–3,75 µKat/l
Celková bílkovina	71 g/l	86 g/l	64–83 g/l
Albumin	21 g/l	25 g/l	35–52 g/l
Bílkovina v moči	n		0,0–0,15 g/l
FLC – free light chain, LD – laktátdehydrogenáza			

FLC – free light chain, LD – laktátdehydrogenáza

10–13,3 kPa). Funkční plicní vyšetření bylo uzavřeno jako hypoxická respirační insuficience středního stupně. Vyšetřené nádorové markery nebyly zvýšené. Po všech těchto vyšetřeních byla stanovena diagnóza sekundární erytrocytózy při středně těžké chronické obstrukční nemoci bronchopulmonální (CHOPN). Vyšetření monoklonálního imunoglobulinu v rámci diferenciální diagnostiky erytrocytózy nebylo provedeno.

V roce 2016 měl provedenu první venepunkci pro následující hodnoty: počet erytrocytů $5,88 \times 10^9/l$, koncentrace hemoglobinu 194 g/l a hematokrit 0,545. Pacient uvedl provedení tří až čtyř venepunkcí, které byly indikovány vždy dle aktuálního počtu erytrocytů, hemoglobinu a hematokritu.

Z dokumentace z předchozích let jsme zjistili několik hodnot erythropoetinu, které uvedeme v tab. 1 spolu s hodnotami

hemoglobinu ze stejného data. Koncentrace erythropoetinu se v průběhu času zvyšovaly, což je pro TEMPI syndrom typické.

Zmínku o pavoučkovitých teleangiektaziích jsme našli v dokumentaci z roku 2021. Pacient udává, že jejich vznik pozoruje od doby, kdy mu zjistili vyšší počet červených krvinek, tedy již před rokem 2020. Vzhledem k sonografickým známám steatózy jater vysvětlovali lékaři vznik teleangiektazií onemocněním

Tab. 2. Výsledky vyšetření kostní dřeně.

Vyšetření kostní dřeně v prosinci 2024

Myelogram (cytologické hodnocení)	v kostní dřeni je přítomno zmnožení buněk lymfocytární řady, některé vzhledu elementů lymfoplazmocytárních, plazmatické buňky nezmnoženy, ostatní krvetvorné řady s redukcí
Histologické hodnocení koagula kostní dřeně	obraz připouští infiltraci zralou B neoplazií, nejspíše typu lymfoplazmocytárního lymfomu
Flow-cytometrické vyšetření kostní dřeně	v kostní dřeni klonální populace B-lymfocytů s IgM ⁺ ckappa ⁺ a klonálních plazmocytů CD19 ⁺ 56-ckappa ⁺ , fenotyp podporuje diagnózu WM a stejná populace klonálních B-lymfocytů prokázána i v periferní krvi
Molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně – mutace v genu MYD88 a v genu CXCR4	• nalezena varianta v genu MYD88 s prokázaným klinickým významem, která je známá pod označením L265P • nalezena varianta v genu CXCR4 s potenciálním klinickým významem • ve vzorku jsou přítomny klonální varianty v genech MYD88 a CXCR4, které jsou nejčastěji postiženými geny u WM • detekována subklonální populace (3–5 % buněk), která nese mutace v dalších genech, které jsou u WM nebo lymfomů opakovaně postiženy (ARID1A, EP300, MEF2B)

WM – Waldenströмова makroglobulinemie

jater. Po roce 2022 již hodnoty erytrocytů nedosahovaly tak vysokých hodnot, aby byly prováděny venepunkce.

Otok v oblasti pánevních orgánů v létě 2024 a nezvykle velká perinefrická kolekce tekutiny (perinefrická lymfangiomatóza)

V létě 2024 se rozvíjely symptomy pleurálního výpotku a otoku perinea a genitálu. V oblasti pánve se rozvinula dokonce gangréna potvrzená CT vyšetřením. To zhoršilo pacientovu hybnost, a tak se objevily i dekubity v křížové oblasti. Bylo provedeno CT vyšetření břicha ve FN u sv. Anny v Brně. Zobrazilo v retroperitoneu rozsáhlé perinefrické kolekce tekutiny šíře až 72 mm s laločnatými septy. Na ledvinách nebyla shledána zásadní patologie. Lemy tekutiny byly i v levém subfreniu. Oblast genitálu a perinea vykazovala difúzní prosáknutí, ale bez ložiskového procesu. Byly však popsány bubliny vzduchu, které jsou charakteristické pro gangrénu. Tekutina byla také v pleurální dutině.

Průkaz Waldenströmovy makroglobulinemie a stanovení diagnózy TEMPI syndromu

Na naše pracoviště se pacient dostal koncem roku 2024. Provedli jsme u něj vyšetření obvyklá u M-IgM (tab. 1 a 2).

Morfologické vyšetření kostní dřeně bylo kompatibilní s diagnózou lymfoplazmocytárního lymfomu. Ke stejnému závěru dospělo flowcytometrické hodnocení kostní dřeně, jak je uvedeno v tab. 2. Diagnózu lymfoplazmocytárního lymfomu podpořil průkaz mutací v genu MYD88 a v genu CXCR4 (tab. 2).

V našem případě jsme při stanovení diagnózy zjistili velmi nízké hodnoty vitamínu B12, folátu a vitamínu D. Hodnota vitamínu B12 byla 90 pmol/l (fyziologické rozmezí je 145–569 pmol/l) a folátu 2,4 nmol/l (fyziologické rozmezí 8,8–60,8 nmol/l). V prostudovaných popisech případů jsme informace o těchto hodnotách nenašli, takže nevíme, zda patří do běžného obrazu TEMPI syndromu. Nízká hladina vitamínu B12 je popisována u POEMS syndromu [9].

Léčba

Léčba byla zahájena v prosinci roku 2024. Zpočátku to byla léčba kombinací rituximabu v klasické dávce 375 mg/m² (celková dávka 850 mg) den 1 a dále cyklofosfamid a dexametazonu, obojí den 1 a den 15 ve 28denních cyklech. Po schválení bendamustinu plátcem zdravotní péče byl cyklofosfamid nahrazen bendamustinem. Bendamustin podáváme u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií

den 1 a den 15 v dávce 70 mg/m². U tohoto pacienta bylo nutné používat podstatně nižší dávky bendamustinu, než je 70 mg/m², neboť tato dávka, ač jinými pacienty dobře tolerována, v tomto případě způsobila závažnou neutropenii. Nejnižší použitá dávka bendamustinu byla pouhých 50 mg. Redukce dávky bendamustinu byla důvodem, proč jsme výrazně navýšili počet léčebných dávek. Do dubna roku 2026 dostal pacient celkem 14 cyklů uvedené redukované léčby. V posledních měsících se tolerance léčby zlepšila, a tak jsme mohli celkovou dávku bendamustinu zvýšit až na 100 mg. Klasickou dávku 70 mg/m², což u našeho pacienta bylo přes 140 mg, jsme po první zkušenosti již nepoužili.

Výsledky léčby TEMPI syndromu

Hybnost a fyzická zdatnost se po léčbě zlepšila, což koreluje se vzestupem koncentrace albuminu v séru na hodnotu 41 g/l z nejnižší hodnoty před léčbou 25 g/l. Jednotlivé znaky TEMPI syndromu se však měnily v průběhu léčby různou intenzitou.

Teleangiektazie

Teleangiektazie byly přítomny na obličeji i na trupu při zahájení léčby. V posledních měsících léčby pacient upozorňoval

na jejich redukci. V dubnu 2026 – po 14 cyklech léčby – vymizely malé teleangiektazie beze stopy. Po jedné velké pavoučkovité teleangiektazii na paži zůstala jen nepatrná jizva. Teleangiektazie před zahájením léčby TEMPI syndromu ilustruje obr. 1.

Erytrocytóza se zvýšenou hodnotou erytropoetinu

Nejvyšší hodnota erytropoetinu, kterou jsme u nás naměřili před zahájením léčby, byla 430 U/l. Po zahájení léčby hodnota erytropoetinu poklesla, ale zdaleka nedosáhla fyziologického rozmezí, zůstává stále zvýšená, jak je uvedeno v tab. 3.

S tím souvisí hodnota erytrocytů a hemoglobinu. Při zahájení léčby byla hodnota hemoglobinu 150–160 g/l. Nyní hodnota hemoglobinu opakovaně přesahuje hodnotu 170 g/l a pomalu se přibližuje ke 180 g/l. V posledních měsících však vidíme i vzestup počtu trombocytů, což vnímáme jako projev zmenšení míry infiltrace kostní dřeně a zlepšení činnosti kostní dřeně. Pacient má středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemoc a ta jistě také ovlivňuje hladinu erytropoetinu a počet erytrocytů.

Monoklonální gamapatie

Vstupní koncentrace M-IgM byla 23,6 g/l a hodnota celkového IgM 40 g/l.

Po léčbě trvající 14 měsíců díky redukcí dávek a prodlužování intervalů mezi aplikací léčby koncentrace M-IgM poklesla na hodnoty kolem 3 g/l a posléze na hodnotu 1,9 g/l a celkové IgM pokleslo na hodnoty 6–7 g/l, poslední hodnota byla 5,7 g/l. Míru poklesu M-IgM lze tedy nazvat parciální remisí. Vývoj koncentrace M-IgM a celkového IgM zachycuje tab. 3. U pacienta jsme v dubnu 2026 také provedli kontrolu kostní dřeně. Cytologické hodnocení kostní dřeně nepopsalo lymfoplazmocytární infiltraci. Vyšetření aspirátu kostní dřeně metodou průtokové cytometrie konstatovalo, že v kostní dřeni nejsou téměř žádné B-lymfocyty, takže nebyly detekovány žádné klonální buňky odpovídající lymfoplazmocytům.

Perinefrická kolekce tekutiny

V lednu 2026 jsme u pacienta provedli kontrolní CT vyšetření na původním



Obr. 1. Teleangiektazie před léčbou.

V průběhu léčby pomalu mizely a po 14 měsících léčby při poklesu koncentrace M-IgM na 3 g/l již nejsou viditelné.

Tab. 3. Hodnoty EPO a korespondující krevní obraz a koncentrace M-IgM a celkového imunoglobulinu typu IgM.

Datum	EPO (fyziologické rozmezí 4,3–29 U/l)	Beta2 mikroglobulin (fyziologické rozmezí 0,61–2,37 mg/l)	Hemoglobin (fyziologické rozmezí 120–160 g/l)	Erytrocyty (fyziologické rozmezí 4,0–5,8 × 10 ⁹ /l)	Leukocyty (fyziologické rozmezí 4,0–10 × 10 ⁹ /l)	Trombocyty (fyziologické rozmezí 140–400 × 10 ⁹ /l)	M-IgM	IgM (fyziologické rozmezí 0,4–2,3 g/l)
2016	11,9	–	194	5,88	8,1	211	–	–
2017	26,5	–	–	–	–	–	–	–
16. 2. 2018	94	–	157	6,68	9,2	335	–	–
Datum	EPO (nové fyziologické rozmezí (3,6–18,5 U/l)	Beta2 mikroglobulin (fyziologické rozmezí 0,61–2,37 mg/l)	Hemoglobin (fyziologické rozmezí 120–160 g/l)	Erytrocyty (fyziologické rozmezí 4,0–5,8 × 10 ⁹ /l)	Leukocyty (fyziologické rozmezí 4,0–10 × 10 ⁹ /l)	Trombocyty (fyziologické rozmezí 140–400 × 10 ⁹ /l)	M-IgM	IgM
17. 10. 2024	431	6,31	123	3,75	8,4	142	13,8	28,25
5. 12. 2024	102	9,87	158	4,1	5,18	53	23,6	40,6
leden 2025	97	9,14	158	4,1	6,5	63	12,3	25,34
únor 2025	90	7,68	160	4,33	6,5	94	13,6	25,66
březen 2025	–	4,9	151	–	–	–	8,9	20,6
duben 2025	–	–	146	–	–	–	–	–
květen 2025	–	4,8	164	4,7	8,7	110	8,2	15,6
červen 2025	–	4,7	155	5	4,3	158	6	11,6
červenec 2025	–	6,2	147	5,3	13,2	149	4,6	8,5
srpen 2025	–	5	148	6,4	5,7	153	5,4	10,3
září 2025	–	4,9	151	6,2	7,9	183	4,9	10,8
říjen 2025	–	4,7	165	6,6	6,5	150	5,1	10,2
listopad 2025	–	5,5	166	6,8	6,7	162	4,4	8,1
prosinec 2025	–	6,1	168	6,6	5,2	144	3,5	8,5
leden 2026	–	4,5	168	6,5	7	156	3	6,5
únor 2026	–	4,8	175	6,7	5,3	188	3,4	6,9
březen 2026	91,6	5,18	178	6,7	5,2	203	3	6,9
duben 2026	62,1	5,16	177	4,8	6,6	122	1,9	5,13

EPO – erythropoetin, IgM – celková koncentrace imunoglobulinů typu IgM, M-IgM – monoklonální imunoglobulin typu IgM

pracovišti, kde proběhlo i první vyšetření v roce 2024. Naše očekávání, tj. redukce perinefrické tekutiny, se potvrdilo jen u jedné ledviny, zatímco u druhé došlo spíše ke zvětšení objemu tekutiny. To ilustrují CT snímky ledvin.

Kontrolní CT ze dne 29. ledna 2026 popsal játra přiměřené velikosti bez evidentních ložiskových změn, slezinu normální velikosti, střevní kličky bez dilatace, vpravo tříselnou hernii. Vpravo byla mírná regrese lemu tekutiny perirenálně, dnes širší do 26 mm, v létě roku

2024 to bylo 44 mm. Vlevo mírná progres lemu tekutiny perirenálně, dnes širší 69 mm, minule širší 61 mm. Hodnoceno jako perinefrická lymfangiektazie. Regrese komprese vena cava inferior. Ledviny hypotroické s nerovnou hrbolatou konturou, parenchym stacionárně hraniční šíře. Dutý systém ledvin bez dilatace.

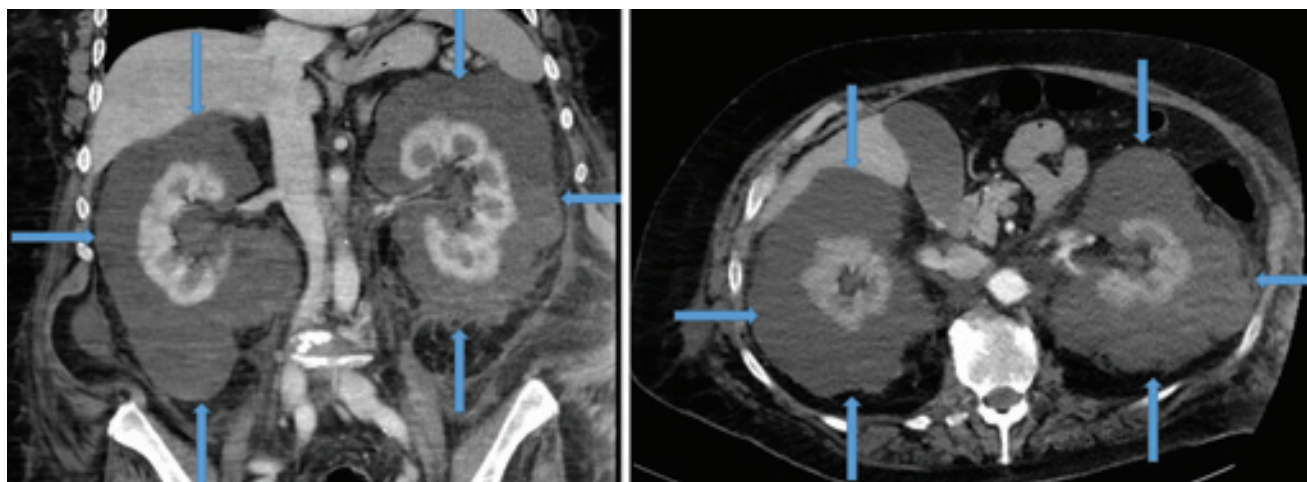
Obraz perinefrické kolekce tekutiny z léta 2024 a z února 2026 je na obr. 2 a 3.

Po 14. cyklu v dubnu 2026 bylo znovu provedeno kontrolní sonografické vyše-

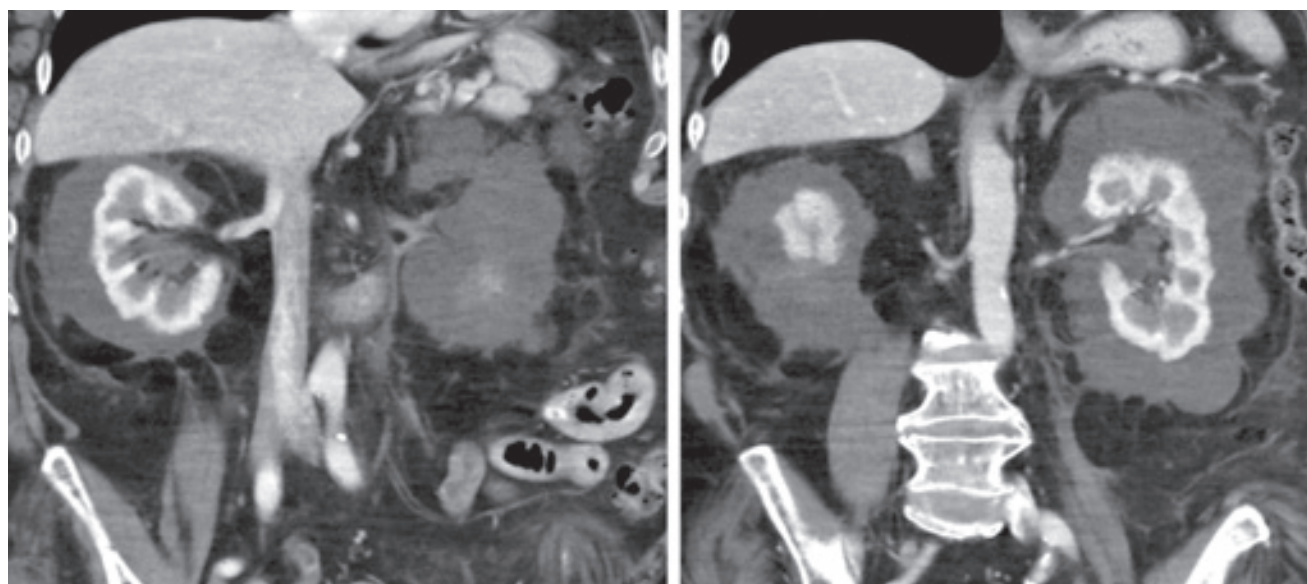
tření ledvin. Byly popsány perirenální la-
ločnaté anechogenní lemy, kolekce te-
kutiny širší 4–5 cm, náznaky septace,
stranově výraznější vlevo, orientačně
podobné jako na předchozím CT. Led-
viny měly rozměry kolem 9 × 4 cm, bez
dilatace a nápadnějších ložisek.

Intrapulmonální shunt

Echokardiografické vyšetření před zahá-
jením léčby ukázalo nezvětšenou levou
komoru srdeční s normální systolickou
funkcí, EF 64 %, s poruchou diastolického



Obr. 2. CT ledvin v létě 2024. V retroperitoneu jsou oboustranně patrné rozsáhlé cirkulární lemy tekutiny šíře až 72 mm v perirenálním prostoru, kontura je laločnatá, jsou septované. Vpravo axiální sken CT vyšetření břicha – šipky ukazují kolekci tekutiny kolem uvnitř uložených ledvin, které jsou normální velikosti i konfigurace po aplikaci kontrastní látky intravenózně, vlevo koronární multiplanární rekonstrukce téhož CT vyšetření.



Obr. 3. CT ledvin dne 29. ledna 2026. Vpravo mírná regrese lemu tekutiny perirenálně (dnes šíře do 26 mm, v létě roku 2024 to bylo 44 mm). Vlevo mírná progresse lemu tekutiny perirenálně (dnes šíře 69 mm, dříve šíře 61 mm), hodnoceno jako perinefrtické lymfangiektazie, regrese komprese vena cava inferior, ledviny hypotrofické, s nerovnou hrbolatou konturou, parenchym stacionárně hraniční šíře, dutý systém ledvin bez dilatace.

plnění typu relaxace a zvětšenou levou síní. Kontrastní echokardiografické vyšetření prokázalo přítomnost kontrastních mikrobublin v levé síni s časovým zpožděním šesti stahů a bez ovlivnění Valsalvovým manévrem, což svědčí pro přítomnost pravolevého zkratu mimo srdce.

Před léčbou bylo také provedeno CT hrudníku s aplikací kontrastní látky lome-ron 350 mg ve dvou fázích. Plicce byly bez patologických denzit či infiltrace, mediastinum nerozšířeno, bez výpotků v pleurálním prostoru. Plicní arteriovenózní (AV) spojky nebo plicní embolizace nebyly metodou CT angiografie prokázány.

A stejně tak scintigrafické vyšetření pomocí značených agregátů albuminu neprokázalo patologické AV zkraty. Pouze echokardiografické vyšetření s bublinovým kontrastem prokázalo přítomnost pravolevého zkratu mimo srdce.

Kontrolní echokardiografické vyšetření bylo provedeno 19. 3. 2026. Byly

zjištěny nedilatované komory a pravá síň, ejekční frakce byla 65 %. Po podání bublinového kontrastu spontánně ani při Valsalvově manévru už bez detekce bublin v levostranných oddílech. Po 14 cyklech léčby přestaly být AV zkratky prokazatelné metodou kontrastní echokardiografie.

Změny v PET/CT obraze

V rámci vyšetření rozsahu Waldenströmovy makroglobulinemie bylo v Masarykově onkologickém ústavu provedeno 17. 12. 2024 PET/CT vyšetření s použitím radiofarmaka fluorodeoxyglukózy (FDG). Na celotělovém FDG-PET/CT zobrazení dominovala výrazná subkapsulární kolekce tekutiny kolem ledvin, při srovnání s CT zobrazením z 2. 10. 2024 byla v partiální velikostní regresí. V dolním pólu pravé ledviny byla oblast vysoké akumulace FDG. Dále byla popsána difúzně vyšší akumulace FDG v kostní dřeni až ložiskového charakteru v hlavici levého femuru. Slezina byla nezvětšená, bez ložisek hyperakumulace FDG. Nadbráničně i podbráničně bez FDG-avidní lymfadenopatie. Zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni odpovídala infiltraci kostní dřeni lymfoplazmocytárním lymfomem.

Pro nejasný nález na ledvině následovalo 20. 12. 2024 sonografické vyšetření pravé ledviny. Vyšetření bylo cíleno na objasnění vysoké akumulace FDG v dolním pólu pravé ledviny, ale neprokázalo nález typický pro absces či tumor, potvrdilo jen perinefrickou kolekci tekutiny.

Kontrolní FDG-PET/CT bylo provedeno 10. 4. 2026. Nepravidelné tekutinové kolekce perirenálně, bilaterálně byly rozsahem mírně větší vlevo, vpravo podobná jako na předchozím vyšetření, fotodeficientní. V oblasti dolního pólu pravé ledviny, kde byla minule vyšší aktivita, byl při posledním vyšetření pouze drobný náznak vyšší metabolické aktivity (od minula téměř kompletní regrese).

Obraz akumulace radiofarmaka v kostní dřeni byl podobně zvýšený jako při vstupním vyšetření. Kompletně ustoupila fokální hyperakumulace FDG v oblasti duodena. Vyšší akumulaci radiofarmaka jsme vstupně vysvětlovali infiltrací lymfoplazmocytárním lymfomem, při posledním vyšetření byla vyšší akumulace radiofarmaka v kostní dřeni

následkem aplikace depotního leukocytárního růstového faktoru 8 dní před vyšetřením. Na složeném obr. 4 je výsledek FDG-PET/CT prvního a kontrolního zobrazení z dubna 2026.

Diskuze

Definice TEMPI syndromu

TEMPI syndrom je novou diagnostickou jednotkou, poprvé popsanou v roce 2011 [5]. Autor prvního popisu vytvořil definici, která byla zveřejněna v roce 2020 (tab. 4) [10].

Z 35 popsanych případů jen 10 naplnilo nálezem ve dřeni kritérium mnohočetného myelomu (počet plazmocytů ≥ 10 % a 23 případů TEMPI syndromu mělo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni < 10 %, což odpovídalo MGCS). M-IgM byl zatím popsán jen u dvou případů TEMPI syndromu, v prvním to byl IgM lambda a v druhém IgM kappa [7,8], v ostatních případech TEMPI syndromu byl přítomný M-IgG anebo M-IgA. Námi popsáný případ s M-IgM kappa je třetím doposud identifikovaným případem.

Etiopatogeneze TEMPI syndromu

Etiopatogeneze TEMPI syndromu není známa a je předmětem klinického výzkumu. Existuje více klinických jednotek, u nichž je přítomný jak monoklonální imunoglobulin, tak i nadprodukce určitých cytokinů. Nejznámější je POEMS syndrom s prokázanou nadprodukcí vasculárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF). Souvislost POEMS syndromu s nadprodukcí VEGF je tak evidentní, že zvýšená hodnota VEGF je jedním z kritérií POEMS syndromu [9]. Méně známý je AESOP syndrom, u něhož se také předpokládá lokalizovaná nadprodukce VEGF v ložisku solitárního plazmocytomu. Při neléčení může AESOP přejít v POEMS syndrom. Zvýšená tvorba cytokinů je přítomna i u osteosklerotického myelomu, který se podobá POEMS syndromu, ale nemá neuropatii a kožní změny. Další jednotkou ze skupiny monoklonálních gamapatií se zvýšenou produkcí cytokinů je syndrom Schnitzlerové, u něhož se osvědčila blokáda interleukinu-1 anakinrou. U všech těchto jednotek byla popsána regrese symptomů

při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu.

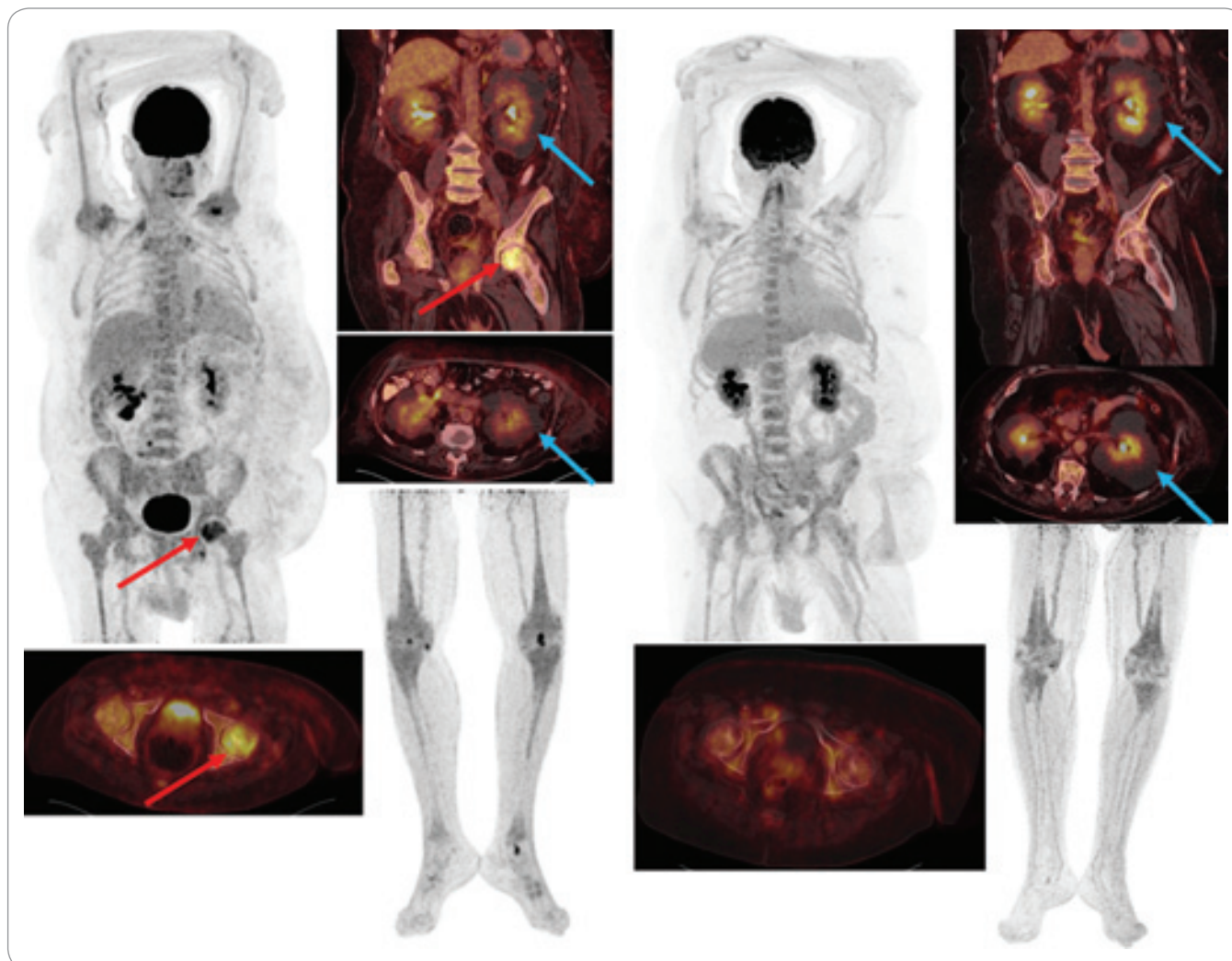
Který z cytokinů je odpovědný za TEMPI syndrom, není zatím známo. Autoři jedné publikace popsali zvýšení plazmatické koncentrace (macrophage migration inhibitory factor) [11]. Jde však jen o jedno sdělení, které nebylo potvrzeno dalšími studiemi.

V literatuře zabývající se vzácnou problematikou lymfangiektazií jsme našli ojedinělé práce analyzující vznik perirenálních lymfangiektazií na molekulární úrovni, které popisují zvýšenou tvorbu VEGF typu C (VEGF-C) [12,13]. Při studiu publikací věnovaných renálním lymfangiektaziím jsme našli sdělení, jehož autoři popisují u pacienta s těmito malformacemi současně přítomnou erytrocytózu [14]. Z toho usuzujeme, že proces tvorby monoklonálního imunoglobulinu je zřejmě spřažen s tvorbou určitých cytokinů a jejich produkce je odpovědná za rozvoj TEMPI syndromu. Pokud se u monoklonální gamapatie podařilo léčbou dosáhnout kompletní remise, úplného vymizení monoklonálního imunoglobulinu, potvrzeného negativním výsledkem imunofixační elektroforézy, tak autoři těchto zpráv popisují regresí všech příznaků TEMPI syndromu, tedy i perinefrické kolekce tekutiny.

Perinefrická kolekce tekutiny

Vzhledem k tomu, že akronym TEMPI pod písmem P uvádí „perinephric fluid collections“, používáme v souvislosti s TEMPI syndromem termín perinefrická kolekce tekutiny. Tento termín je odvozen z řeckého názvu ledviny – nefros. A z řeckých názvů orgánů se odvozují termíny pro zánětlivé stavy, tedy nefrit. Autor popisu TEMPI syndromu David Sykes předpokládal zánětlivé změny v ledvině. V případě, že by chtěl pouze lokalizovat kolekci tekutiny, tak mohl použít latinského termínu pro ledvinu „ren“, který se používá pro anatomické pojmenování orgánů, které nejsou změněny zánětem, a tekutinu kolem ledvin anatomicky lokalizovat jako perirenální. Nicméně zvolil termín perinefrická kolekce tekutiny, a tak se tohoto termínu držíme.

Perinefrická kolekce tekutiny je jedním z typických znaků této jednotky.



Obr. 4. Vlevo FDG-PET/CT ze 17. 12. 2024, vpravo FDG-PET/CT z 10. 4. 2026.

Červenými šipkami označena aktivní hlavička I. femuru kde byla při prvním vyšetření vyšší aktivita, modrými šipkami jsou označeny neaktivní kolekce tekutiny kolem ledvin. Kolem levé ledviny se perirenální kolekce tekutiny zvětšila oproti přechodnému prvního FDG-PET/CT zobrazení, a proto konzultujeme s urology možné řešení.

V textech popisujících případy TEMPI syndromu je existence perinefrických kolekcí tekutiny zmiňována. Autoři popisovaných případů je charakterizují jako lymfangiektazie, podobně jako v našem případě. Žádný z popisovaných případů neobjasňuje etiopatogenezi vzniku této kolekce tekutiny obklopující ledviny.

V odborné literatuře jsme našli popisy případů obdobně velkých kolekcí tekutiny kolem ledvin. Autoři v nich použili termín perirenální lymfangiektazie. Jednalo se o kolekci tekutiny v rozšířených lymfatických cestách, bez asociace s TEMPI syndromem. Perirenální lymfangiektazie představují vzácné benigní lymfatické onemocnění, které způsobuje

Tab. 4. Kritéria TEMPI syndromu, která v roce 2020 zveřejnil David Sykes [10].

Velká kritéria a časná kritéria (obligátní)

teleangiektazie

erytrocytóza a zvýšená plazmatická koncentrace erythropoetinu

monoklonální gamapatie

Malá kritéria a pozdní kritéria (fakultativní)

perinefrická kolekce tekutiny

intrapulmonální arteriovenózní zkraty

Další znaky

žilní trombózy, serózní výpotky, komplikace z teleangiektazií mimo kůži.

cystické zvětšení a rozšíření perirenálních, parapelvických a intrarenálních lymfatických kanálků. Toto onemocnění, známé také jako lymfangiom nebo lymfangiomatóza, postihuje mezenchymální tkáň a typicky se projevuje jako unilokulární nebo multilokulární cystické léze způsobené atypickou dilatací lymfatických cév. Většina lymfangiektazií se nachází v oblasti krku a axilárního prostoru, ale mohou se vyskytovat i v retroperitoneu, mediastinu, mezenteriu a pánvi – a také právě v okolí ledviny.

Onemocnění může být jednostranné nebo oboustranné a může být fokální nebo difúzní. Může postihnout jen jeden nebo více lymfatických kompartmentů, jako je intrarenální, parapelvický a perirenální prostor.

Etiopogeneticky se u lymfangiektazií zvažují vývojové problémy nebo sekundární obstrukce v komunikaci mezi perirenálními a retroperitoneálními lymfatickými cévami. Byly popsány i familiární případy, což naznačuje roli genetiky. Nadprodukce VEGF-C je jen jednou z možných příčin [12,13].

Autoři, kteří nepředpokládali zánět ledviny jako příčinu lymfangiektazií, pro ně zvolili termín perirenální lymfangiomatóza [15–18], nikoliv tedy perinefritická lymfangiomatóza jako v případě TEMPI syndromu.

Nicméně podobné stavy jsou popisovány také v souvislosti s termínem perinefritická kolekce tekutiny [19]. O velkých kolekcích tekutiny v okolí ledviny je velmi málo publikací v databázi PubMed. Fenomén velké perinefritické (perirenální) kolekce tekutiny je velmi vzácný, ale existuje [12–19].

Diagnóza perirenální lymfangiektazie se stanoví na základě obsahu aspirované tekutiny nebo charakteristických radiologických nálezů. Aspirace obsahu perirenálních lymfangiektazií obsahuje malé množství bílkovin a triglyceridů a vysoké množství lymfocytů.

Pro vyšetřování lymfatických cest se používá metoda lymfoscintigrafie, ale publikaci, která by popisovala použití lymfoscintigrafie u perinefritické či perirenální kolekce tekutiny jsme v databázi PubMed nenašli.

Lymfangiektazie jsou u některých pacientů asymptomatické, u jiných

vyvolávají bolest břicha či bolesti pociťované v bederní krajině. Bilaterální renální lymfangiektazie jsou velmi vzácné a mohou se podobat jiným cystickým onemocněním ledvin (polycystické onemocnění ledvin, hydronefróza, parapelvické cysty nebo cystický nefrom). Někdy ji lze zaměnit s urinomem. Komplikací perirenální lymfangiektazie mohou být ruptury s expanzí do retroperitonea a se vznikem otoku okolních tkání a pánevních orgánů. Z úhlu pohledu výše uvedených informací se nám jeví, že závažný stav s otokem genitálu, pro nějž byl v létě 2024 náš pacient hospitalizován, byl asi způsoben rupturou lymfangiektazií a expanzí tekutiny retroperitoneálním prostorem do pánevních orgánů (penis, skrotum), ale i do podkoží.

Léčba perinefritických lymfangiektazií se může u jednotlivých pacientů lišit v závislosti na klinických příznacích a komplikacích. Může být provedeno konzervativní sledování nebo aspirace cysty, skleroterapie, marsupializace. Náš pacient bude proto sledován urology a případně břišními chirurgy. Sykes zvolil v jednom případě TEMPI syndromu se symptomatickými perinefritickými lymfangiektaziemi operaci, která vytvořila spojení s peritoneální dutinou. To umožnilo resorpci tekutiny z perinefritických lymfangiektazií [5,20–25]. Zda a kdy se k tomuto kroku rozhodnout, zůstává na diskuzi s urology a chirurgy.

V domácí literatuře je lymfangiomatóza zmiňována zcela výjimečně. V databázi české medicínské literatury medvik.cz je evidováno pouze pět sdělení věnovaných lymfangiomatóze, ale žádná z nich nepopisuje perirenální lymfangiomatózu [26–30].

Přínos FDG-PET/CT vyšetření pro hodnocení léčebné odpovědi

Zatím byl publikován pouze jeden případ TEMPI syndromu, u něhož byla vyhodnocována léčebná odpověď pomocí FDG-PET/CT zobrazení. Autoři této práce považují PET/CT za přínosné [31]. Náš pacient měl vstupní PET/CT zobrazení před léčbou a pak v dubnu. Při kontrolním vyšetření byla popisována setrávající aktivita kostní dřeně. To však nemůžeme interpretovat jako selhání léčby. Pacient měl totiž 8 dní před vyšetřením

závažnou neutropenii, $0,8 \times 10^9/l$ neutrofilů, a dostal depotní G-CSF Pelgraz, po němž měl den před vyšetřením leukocytózu $17 \times 10^9/l$ a počet neutrofilů se zvýšil na $11,9 \times 10^9/l$. Takže zvýšená aktivita kostní dřeně mohla být způsobena v našem případě iatrogeně aplikací depotního preparátu leukocytárního růstového faktoru.

Léčba TEMPI syndromu asociovaného s non-IgM monoklonální gamapatií

Venepunkční a aferetickou léčbu erytrocytózy (polyglobulie) lze považovat za symptomatickou léčbu. Lze ji v případě nutnosti použít [10]. Hlavní modalitou léčby je však potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu, jehož tvorba je asociovaná se vznikem TEMPI syndromu.

V případě průkazu klonální plazmocelulární proliferace v kostní dřeni jak nemaligní (při MGCS), tak maligní (při mnohočetném myelomu) se používají ty nejúčinnější dostupné léky, které mají potenciál dosáhnout kompletní remise této klonální proliferace. Jistě je nejlepší, když se podaří dosáhnout negativity zbytkové nemoci.

V jednotlivých popsáných případech byly použity léky ze skupiny inhibitorů proteazomu (bortezomib), léky ze skupiny IMiDs (lenalidomid a pomalidomid), anti-CD38 monoklonální protilátka (daratumumab) a vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací [32–39].

Za samostatnou zmínku stojí, že v roce 2024 byla popsána úspěšná léčba relapsu preparátem teclistamab [40].

V případech, kdy se podařilo dosáhnout kompletní hematologické léčebné odpovědi, je popsáno, že posléze došlo i k ústupu všech typických příznaků. Jak moc se to týká i AV spojek nebo perinefritické (perirenální) kolekce tekutiny, nebylo specifikováno. Citované práce popisují, že po dosažení hematologické léčebné odpovědi se postupně zmenšovaly teleangiektazie, což jsme také viděli.

U pacientů, jejichž nemoc relabovala po iniciační léčbě, se jevila sérová hladina erytropoetinu jako velmi citlivý ukazatel, jehož vzestup byl prokazatelný ještě před zvyšováním koncentrace monoklonálního imunoglobulinu. Teprve později recidivovaly teleangiektazie [10].

Léčba TEMPI syndromu asociovaného s IgM monoklonální gamapatií

První případ TEMPI syndromu při monoklonální gamapatii typu IgM byl popsán v roce 2022. Jednalo se o ženu ve věku 63 let, koncentrace M-IgM v době stanovení diagnózy byla 12,8 g/l. V kostní dřeni byla 20% infiltrace odpovídající lymfoplazmocytnímu lymfomu a tomu odpovídala mutace *MYD88L265P*, vyšetření mutace *CXCR4* nebylo provedeno. Léčba kombinací cyklofosfamidu, bortezomibu a dexametazonu dosáhla 1,5 roku trvající remise [7].

Popis druhého případu, pacientky věku 67 let, s gamapatií typu IgM, asociovanou s TEMPI syndromem, byl zveřejněn v roce 2024. V kostní dřeni byla nalezena 30% infiltrace lymfoplazmocytním lymfomem a tento nálezn byl potvrzen metodou flowcytometrie. S touto diagnózou korespondoval průkaz mutace *MYD88 L265P*, zatímco mutace *CXCR4* byla negativní. Pacientka byla léčena kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu s přidáním bortezomibu. Po šesti cyklech dosáhla velmi dobré parciální remise. Po nástupu hematologické léčebné odpovědi se dostavila i orgánová léčebná odpověď [8]. Autoři změny podrobně nerozebírají, pouze konstatují, že množství ascitické tekutiny se zmenšilo.

V našem případě TEMPI syndromu provázejícího Waldenströmovu makroglobulinemii jsme pro léčbu zvolili kombinaci rituximabu, bendamustinu a dexametazonu, která je dnes považována za zlatý standard [41].

Účinnou alternativou pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie je kombinace rituximabu s inhibitory proteazomu, obvykle s bortezomibem. Méně často je u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemií s neuropatií používána kombinace rituximabu s ixazomibem [42].

A zřejmě nejúčinnější kombinací pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie je dle našich zkušeností, ale i dle přehledu literatury, kombinace obinutuzumabu s dalšími léky [43–47].

V našem případě jsme dosáhli zásadního poklesu koncentrace M-IgM na 1,9 g/l a v kostní dřeni nebyly metodou průtokové cytometrie nalezeny žádné B buňky. V tomto případě podáme

zřejmě ještě jeden cyklus této redukované léčby a dále budeme pacienta sledovat. U Waldenströmovy makroglobulinemie se léčebná odpověď může prohlubovat ještě po několik měsíců od jejího ukončení, což je fenomén, který u mnohočetného myelomu nevidáme. Proto dosažený pokles monoklonálního imunoglobulinu na 1,9 g/l považujeme za uspokojivou léčebnou odpověď a aktivitu Waldenströmovy makroglobulinemie budeme dále jen sledovat. V případě remise trvající méně než 24 měsíců bychom vybrali jinou léčbu z výše uvedených alternativ. V případě delší remise je na zvážení opakování té samé léčebné kombinace.

Závěr

TEMPI syndrom představuje jednu z možných příčin erytrocytózy, proto by se vyšetření monoklonálního imunoglobulinu mělo dělat u každého pacienta se zvýšeným počtem erytrocytů.

Stejně tak nálezn většího objemu perinefrické (perirenální) kolekce tekutiny v rámci perirenálních lymfangiektazií by měl vést k vyšetření monoklonálního imunoglobulinu a k zamyšlení, zda nemůže jít o TEMPI syndrom.

Publikované popisy případů popisují vymizení symptomů při potlačení monoklonální gamapatie. V našem případě jsme monoklonální gamapatii typu IgM celkem úspěšně potlačili a pozorujeme snížení erytropoetinu a vymizení teleangiektazií i arteriovenózních zkratů, ale perinefrická kolekce tekutiny zatím je bez větších změn.

Dedikace

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

Literatura

- Adam Z, Řehák Z, Krejčí M et al. Monoklonální gamapatie klinického významu – nový skupinový název pro choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Změna přístupu k nemaligním gamapatiím. *Klin Onkol* 2025; 38(5): 336–344. doi: 10.48095/ccko2025336.
- Adam Z, Řehák Z, Krejčí M et al. Změny hemostázy a další poruchy způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. *Klin Onkol* 2026; 39(1): 31–39. doi: 10.48095/ccko202631.
- Adam Z, Řehák Z, Krejčí M et al. Kožní nemoci způsobené monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci (monoklonální gamapatie kožního významu). *Klin Onkol* 2026; 39(1): 10–30. doi: 10.48095/ccko202610.

- Adam Z, Kment M, Rohál T et al. Poškození ledvin monoklonálním imunoglobulinem a/nebo volnými lehkými řetězci. Klasifikace dle „International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group“. *Transfúze Hematol Dnes* 2025; 31(2): 158–167. doi: 10.48095/cctahd2025prolekare.cz7.
- Sykes DB, Schroyens W, O'Connell C. The TEMPI syndrome – a novel multisystem disease. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 475–477. doi: 10.1056/NEJMc1106670.
- Adam Z, Leová LN, Patočková M et al. Popis TEMPI syndromu při Waldenströmově makroglobulinemii. *Klin Onkol* 2025; 38(4): 283–301. doi: 10.48095/ccko2025283.
- Kubik T, Minoo P. TEMPI Syndrome associated with IgM monoclonal gammopathy. *Blood* 2022; 139(8): 1254. doi: 10.1182/blood.2021014393.
- Asimakopoulou S, Malandrakis P, Kamiliou A et al. A rare case of TEMPI syndrome (telangiectasias, erythrocytosis, monoclonal gammopathy and ascites) associated with IgM monoclonal gammopathy. *Leuk Lymphoma* 2024; 65(6): 857–859. doi: 10.1080/10428194.2024.2323084.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(12): 1934–1950. doi: 10.1002/ajh.27081.
- Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood* 2020; 135(15): 1199–1203. doi: 10.1182/blood.2019004216.
- Sun C, Xu J, Zhang B et al. Whole-genome sequencing suggests a role of MIF in the pathophysiology of TEMPI syndrome. *Blood Adv* 2021; 5(12): 2563–2568. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003783.
- Donnan MD, Deb DK, David V et al. VEGFC overexpression in kidney progenitor cells is a model of renal lymphangiectasia – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2025; 45(1): 104–112. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319743.
- Donnan MD, Deb DK, Dalal V et al. VEGFC Overexpression in kidney progenitor cells is a model of renal lymphangiectasia-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2025; 45(1): 104–112. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.319743.
- Orouji J, Jekar T, Chidobem I, Khan N. Bilateral renal lymphangiectasia associated with polycythemia: a rare case report. *Cureus* 2021; 13(7): e16130. doi: 10.7759/cureus.16130.
- Abbasi MT, Arif M, Hashmi MN et al. Bilateral renal lymphangiectasia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2022; 33(1): 193–195. doi: 10.4103/1319-2442.367815.
- Koc NS, Yilmaz SR, Karcaaltincaba M et al. Renal lymphangiectasia mimicking polycystic kidney disease in an adult, a case report and literature review. *Iran J Kidney Dis* 2021; 15(1): 61–63.
- Hacıbeyi I, Sahin Y, Serifoglu I et al. Idiopathic bilateral massive perirenal subcapsular effusion: the first case in the literature. *Urologia* 2022; 89(3): 481–483. doi: 10.1177/03915603211001252.
- Khan MM, Mundla SR, Cheema FE et al. Peri-renal lymphangiectasia: a case report presenting a rare disease at a rarer location. *Cureus* 2023; 15(3): e36766. doi: 10.7759/cureus.36766.
- Tsao TF, Liang KW, Huang HH et al. Sonography of perinephric fluid collections: a pictorial essay. *J Clin Ultrasound* 2019; 47(3): 150–160. doi: 10.1002/jcu.22680.
- Alshanafeey S, Alkhani A, Alkibsi A. Renal lymphangiectasia in pediatric population: case series and review of literature. *Ann Saudi Med* 2022; 42(2): 139–144. doi: 10.51402/0256-4947.2022.139.
- Tacyildiz C, Yergin Tacyildiz S. Bilateral renal lymphangiectasia mimicking renal cystic disease and literature review. *BJR Case Rep* 2025; 11(6): uaaf051. doi: 10.1093/bjrcr/uaaf051.
- Pandya VK, Shah MK, Gandhi SP et al. Bilateral renal lymphangiectasia. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(9): TD01–TD02. doi: 10.7860/JCDR/2016/19475.8409.
- Ricardo Ossio GP, Gallo Orjuela DM, Salazar Agudelo J et al. Renal lymphangiectasia: the trans-

cending of serendipity. *Cureus* 2024; 16(3): e56669. doi: 10.7759/cureus.56669.

24. Guadagni S, Gianardi D, Palmeri M et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of bilateral renal lymphangiectasia: literature review and contrast enhanced ultrasound findings. *J Ultrasound* 2022; 25(1): 111–114. doi: 10.1007/s40477-020-00529-9.

25. Barghouth I, Hassan Q, Saad A et al. Rare surgical management of renal lymphangiectasia: marsupialization into peritoneal cavity. *Clin Case Rep* 2025; 13(10): e71025. doi: 10.1002/ccr3.71025.

26. Král Z, Krejčí M, Červinková I. Lymfangiomatóza – vzácné generalizované onemocnění lymfatického systému. *Vnitř Lek* 2021, 67(4): E09–E12. doi: 10.36290/vnl.2021.062.

27. Král Z. Lymfangiomatóza v dospělosti. In: *Histiocytární neoplasie a další vybrané velmi vzácné krevní nemoci*. Praha: Grada Publishing 2020. 293 s.

28. Navrátilová Z, Štěrba J. Lymfangiomatóza skrota, břišní stěny a dolních končetin. *LYMPHO*. Praha: AMCA 2012.

29. Lukeš J, Dort V, Kohoutek V et al. Kostní systémová lymfangiomatóza. *Československá pediatrie* 1973; 28(8): 417–419.

30. Krásná J, Baráková D, Chodounský Z et al. Lymfangiom orbitopalpebrální oblasti. *Čes a slov Oftal* 2014; 70(4): 152–159.

31. Pasqueroone H, Callaud A, Carsuzaa T et al. First use of 18F-FDG PET in TEMPI syndrome: can it be used for treatment assessment? A case report. *Front Nucl Med* 2023; 3: 1273967. doi: 10.3389/fnume.2023.1273967.

32. Xu ZF, Ruan J, Chang L et al. Case report: TEMPI syndrome: report of three cases and treatment follow-up. *Front Oncol* 2022; 12: 949647. doi: 10.3389/fonc.2022.949647.

33. Fotiou D, Solia E, Theodorakou F et al. TEMPI Syndrome: difficult to diagnose, “easy” to treat? *Ann Hematol* 2024; 103(9): 3787–3793. doi: 10.1007/s00277-024-05893-8.

34. Sansen PY, Montfort L, Nanquette A et al. Complete remission in a TEMPI syndrome treated with a daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone-based regimen: a case report. *Case Rep Oncol* 2024; 17(1): 175–179. doi: 10.1159/000535551.

35. Diral E, Parma M, Renso R et al. A fatal case of TEMPI syndrome, refractory to proteasome inhibitors and autologous stem cell transplantation. *Leuk Res* 2020; 97: 106441. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106441.

36. Undar L, Atas U, Ilter U et al. Long-term complete clinical and hematological response with bortezomib: the report of a case with TEM(P)I syndrome and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22(9): 702–707. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.018.

37. Liang SH, Yeh SP. Relapsed multiple myeloma as TEMPI syndrome with good response to salvage lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol* 2019; 98(10): 2447–2450. doi: 10.1007/s00277-019-03761-4.

38. Kawamura S, Tamaki M, Nakamura Y et al. Successful treatment of the TEMPI syndrome with pomalidomide plus dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation. *Acta Haematol* 2022; 145(5): 553–559. doi: 10.1159/000525056.

39. Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI syndrome after treatment with daratumumab. *N Engl J Med* 2018; 378(23): 2240–2242. doi: 10.1056/NEJMc1804415.

40. Sykes DB, Schroyens W. Teclistamab as successful treatment of relapsed TEMPI syndrome. *N Engl J Med* 2024; 391(22): 2173–2175. doi: 10.1056/NEJMc2411016.

41. Kaščák M, Hájek R, Minařík J et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinemie: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG), myelomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP a Kooperativní lymfomovou skupinou, lymfomovou sekci České hematologické společnosti ČLS JEP.

Transfuze Hematol Dnes 2020; 28 (Suppl 1): S41–S74. doi: 10.48095/cctahd2022542.

42. Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Úspěšná léčba relapsu Waldenströmovy makroglobulinemie inhibitory proteazomu (bortezomibem a následně ixazomibem) v kombinaci s rituximabem a dexametazonem. Popis případu a přehled přínosu inhibitorů proteazomu. *Klin Onkol* 2024; 37(6): 451–462. doi: 10.48095/ccko2024451.

43. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2021; 5(9): 2438–2446. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003895.

44. Wróbel T, Kalicińska E, Zaucha JM et al. Obinutuzumab induction and maintenance in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an open-label, single-arm phase 2 study. *EClinicalMedicine* 2025; 86: 103383. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103383.

45. Tomowiak C, Poulain S, Nudel M et al. Six-year follow-up of phase II study exploring chemo-free treatment association with idelalisib and obinutuzumab in symptomatic relapsed/ refractory patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2025; 104(1): 685–690. doi: 10.1007/s00277-024-06076-1.

46. Panayiotidis P, Tumyan G, Thieblemont C et al. A phase II study of atezolizumab in combination with obinutuzumab or rituximab for relapsed or refractory mantle cell or marginal zone lymphoma or Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(5): 1058–1069. doi: 10.1080/10428194.2021.2015765.

47. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. The treatment combination of obinutuzumab, bendamustine and dexamethasone achieved a deeper response than the previous line of treatment in five patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Klin Onkol* 2024; 37(6): 427–432. doi: 10.48095/ccko2024427.

Ivosidenib v léčbě *IDH1*-mutovaného cholangiokarcinomu – přehled současných poznatků a kazuistika prokazující dlouhodobou kontrolu onemocnění

Ivosidenib in the treatment of *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma – a review of current evidence and case report demonstrating durable disease control

Eid M.^{1,2}, Eidová L.^{1,3}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Centrum precizní medicíny, FN Brno

³ Onkologická klinika 1. LF a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Cholangiocelulární karcinom (CCA) patří mezi nádory, u nichž molekulární profilování zásadně rozšířilo možnosti cílené léčby a uplatnění precizní onkologie v běžné klinické praxi. Potenciálně terapeuticky ovlivnitelná molekulární alterace je přítomna přibližně u 40 % pacientů, přičemž mutace v genu isocytrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) představují jednu z nejčastějších a nejlépe prostudovaných molekulárních alterací u CCA. **Cíl:** Cílem práce je shrnout současné důkazy o účinnosti a bezpečnosti ivosidenibu u pacientů s pokročilým *IDH1*-mutovaným CCA a prezentovat kazuistiku pacientky, která i přes původně komplikovaný přístup k léčbě dosahuje mimořádně dlouhodobé stabilizace choroby. **Výsledky:** Ivosidenib ve studii fáze III ClariDHy prokázal statisticky významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění u pacientů s předlčeným *IDH1*-mutovaným CCA. Finální analýza po zohlednění crossoveru potvrdila také přínos v celkovém přežití. Tyto výsledky byly následně potvrzeny řadou prospektivních i retrospektivních real-world studií, které doložily srovnatelnou účinnost, vysokou míru kontroly onemocnění a příznivý bezpečnostní profil léčby. Prezentovaná kazuistika dokumentuje dlouhodobou kontrolu metastatického onemocnění při léčbě ivosidenibem trvající více než 25 měsíců při zachování velmi dobré kvality života. **Závěr:** Ivosidenib představuje standardní léčebnou možnost ve 2. a vyšší linii léčby pokročilého CCA s mutací genu *IDH1* v kodonu R132. Zásadním předpokladem optimální péče je časná identifikace této molekulární alterace pomocí komplexního molekulárního profilování a odstranění bariér, které dosud omezují dostupnost cílené léčby u všech vhodných pacientů.

Klíčová slova

cholangiocelulární karcinom – *IDH1* – ivosidenib – precizní onkologie – NGS

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

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

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

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



MUDr. Michal Eid, Ph.D.

Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: eid.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 7. 2026

Přijato/Accepted: 27. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026356

Summary

Background: Cholangiocarcinoma (CCA) is one of the malignancies in which molecular profiling has substantially expanded the therapeutic landscape and facilitated the implementation of precision oncology into routine clinical practice. Potentially actionable molecular alterations are identified in approximately 40% of patients, with mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) gene representing one of the most common and best-characterized molecular alterations in CCA. **Aim:** The aim is to summarize current evidence regarding the efficacy and safety of ivosidenib in patients with advanced *IDH1*-mutated CCA and to present the case of a patient who achieved exceptionally durable disease control despite initially facing substantial barriers to treatment access. **Results:** In the phase III ClarIDHy trial, ivosidenib demonstrated statistically significant improvement in progression-free survival in patients with previously treated *IDH1*-mutated CCA. The final overall survival analysis, adjusted for crossover, also confirmed an overall survival benefit. These findings have subsequently been supported by multiple prospective and retrospective real-world studies demonstrating comparable efficacy, high disease control rates, and a favorable safety profile. The presented case illustrates durable disease control lasting more than 25 months during ivosidenib treatment while maintaining an excellent quality of life. **Conclusion:** Ivosidenib represents the standard treatment option in the second and subsequent lines of therapy for advanced CCA harboring an *IDH1* R132 mutation. Optimal patient management requires early identification of this molecular alteration through comprehensive molecular profiling and removal of barriers that continue to limit timely access to targeted therapy for eligible patients.

Key words

cholangiocarcinoma – *IDH1* – ivosidenib – precision oncology – NGS

Úvod

Cholangiocelulární karcinom (cholangiocarcinoma – CCA) patří mezi malignity, u nichž molekulární charakterizace zásadně ovlivnila terapeutické možnosti a umožnila širší uplatnění precizní onkologie v klinické praxi. Toto onemocnění zahrnuje heterogenní skupinu nádorů s odlišnými biologickými, molekulárními i prognostickými charakteristikami, a to v závislosti na anatomické lokalizaci, tedy na skutečnosti, zda se tumor nachází intrahepatálně, extrahepatálně nebo zda se jedná o karcinom žlučníku. Potenciálně cílitelná molekulární alterace je identifikovatelná pomocí molekulárně genetického vyšetření přibližně u 40 % pacientů, přičemž nejvyšší prevalence je zaznamenána u intrahepatálních CCA, a to až v 50 % případů [1]. Mezi nejvýznamnější alterace patří mutace v genu isocytrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) s frekvencí 15–20 %, amplifikace genu pro humánní epidermální receptor 2 (*HER2*) s frekvencí přibližně 20 % a fúze genu pro receptor fibroblastového růstového faktoru 2 (*FGFR2*) s frekvencí 10–15 % [1–3].

Mutace genu *IDH1* představují jednu z nejlépe prostudovaných terapeuticky ovlivnitelných molekulárních alterací u CCA, přičemž nejčastěji postihují kodon R132. *IDH1* je metabolický enzym katalyzující přeměnu izocitrátu na α -ketoglutarát. Mutace genu *IDH1* však vedou ke vzniku onkometabolitu D-2-hydroxyglutarátu, který narušuje

epigenetickou regulaci buněk a přispívá k nádorové transformaci [4]. Inhibitor tohoto mutantního enzymu ivosidenib se stal první cílenou léčbou, která ve studii fáze III ClarIDHy prokázala statisticky významné prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) oproti placebu u pacientů s pokročilým *IDH1*-mutovaným CCA po selhání předchozí systémové léčby [2].

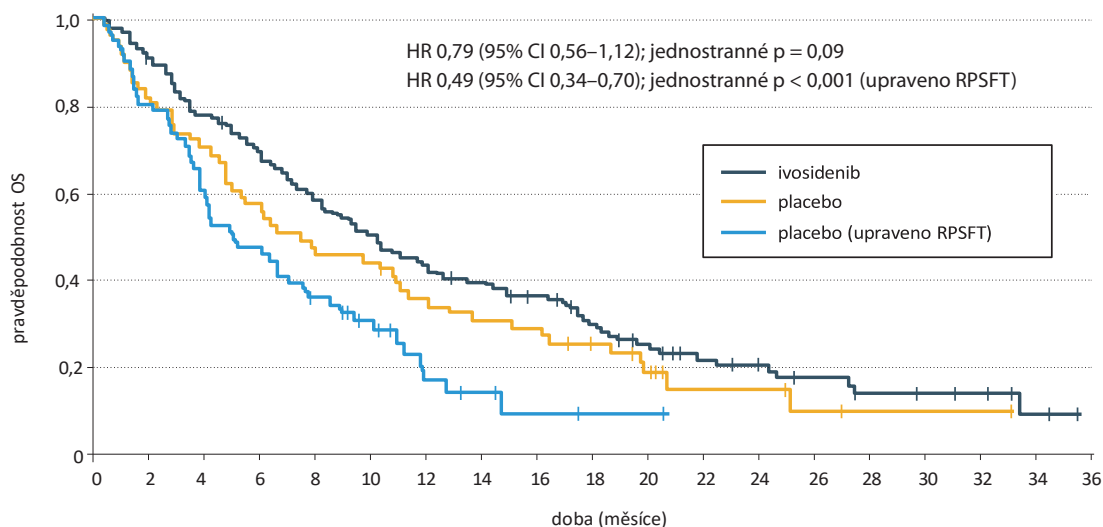
Finální analýza celkového přežití (overall survival – OS) po zohlednění vysokého podílu crossoveru dále potvrdila klinický přínos této léčby, který vedl k registraci přípravku regulačními autoritami FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) a k jeho zařazení do mezinárodních doporučených postupů NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i ESMO (European Society For Medical Oncology), a také byl ivosidenib implementován i do doporučení České onkologické společnosti (obr. 1) [5–9].

Výsledky registrační studie byly následně potvrzeny řadou prospektivních i retrospektivních real-world analýz, které konzistentně prokázaly srovnatelnou účinnost, vysokou míru kontroly onemocnění a příznivý bezpečnostní profil ivosidenibu v podmínkách běžné klinické praxe [10–16].

Navzdory velmi dobré dostupnosti komplexního molekulárního profilování pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) v České republice (ČR) zůstává skutečná

dostupnost cílené léčby významným limitujícím faktorem. Přestože je molekulární testování stále častěji prováděno již při diagnóze tohoto pokročilého onemocnění a Česká onkologická společnost a ESMO jednoznačně doporučují vyhledávání terapeuticky ovlivnitelných molekulárních alterací, vč. mutací *IDH1*, přístup pacientů k odpovídající cílené léčbě je nadále závislý na individuálních žádostech o úhradu podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. Výsledek těchto žádostí je přitom obtížně predikovatelný a může vést k významným prodlevám nebo úplné nedostupnosti léčby navzdory přítomnosti prediktivního biomarkeru a existenci robustních důkazů z randomizované studie fáze III i z dat z real-world analýz.

V této práci prezentujeme kazuiistiku mladé pacientky se vstupně rozsáhlým metastatickým intrahepatálním CCA s mutací *IDH1*, u níž vedla léčba ivosidenibem ve 2. linii paliativní terapie k mimořádně dlouhodobé stabilizaci onemocnění přesahující 25 měsíců při zachování velmi dobré kvality života. Z této léčby pacientka v současnosti nadále profituje. Důležitým aspektem tohoto případu je také opakované zamítnutí žádosti o úhradu léčby zdravotní pojišťovnou a uspořádání veřejné sbírky rodinou a přáteli pacientky, aby léčba ivosidenibem mohla být zahájena bez zbytečných odkladů. K úhradě léčby plátcem péče došlo až po třech zamítnutích vč. jednoho odvolání, a to i navzdory

**Počet pacientů v riziku**

ivosidenib	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	24	10	7	6	5	2
placebo	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1	
placebo (upraveno RPSFT)	61	49	37	29	21	14	6	4	2	1	1							

Léčebná skupina	Příhody/počet pacientů	medián OS (95% CI), měsíce
ivosidenib	100/126	10,3 (7,8–12,4)
placebo	50/61	7,5 (4,8–11,1)
placebo upravené RPSFT	49/61	5,1 (3,8–7,6)

Obr. 1. Celkové přežití v populaci ITT. Primární analýza celkového přežití byla provedena podle principu ITT, který nezohledňuje vliv přechodu pacientů z kontrolního ramene na experimentální léčbu (crossover). Z tohoto důvodu byl ke korekci vlivu crossoveru použit předem specifikovaný model RPSFT. Metoda RPSFT vychází z předpokladu společného léčebného účinku, podle něhož je účinek ivosidenibu u všech pacientů stejný bez ohledu na okamžik zahájení léčby. Upraveno dle Zhu AX et al. [5].

CI – interval spolehlivosti, HR – poměr rizik, ITT – intention-to-treat, OS – celkové přežití, RPSFT – strukturální model času do selhání se zachováním pořadí

doloženému benefitu terapie v průběhu léčby. Tato kazuistika ilustruje nejen potenciál cílené léčby u molekulárně definované podskupiny pacientů, ale současně poukazuje na přetrvávající rozdíl mezi možnostmi moderní molekulární diagnostiky a reálnou dostupností inovativní onkologické léčby v ČR.

Popis případu

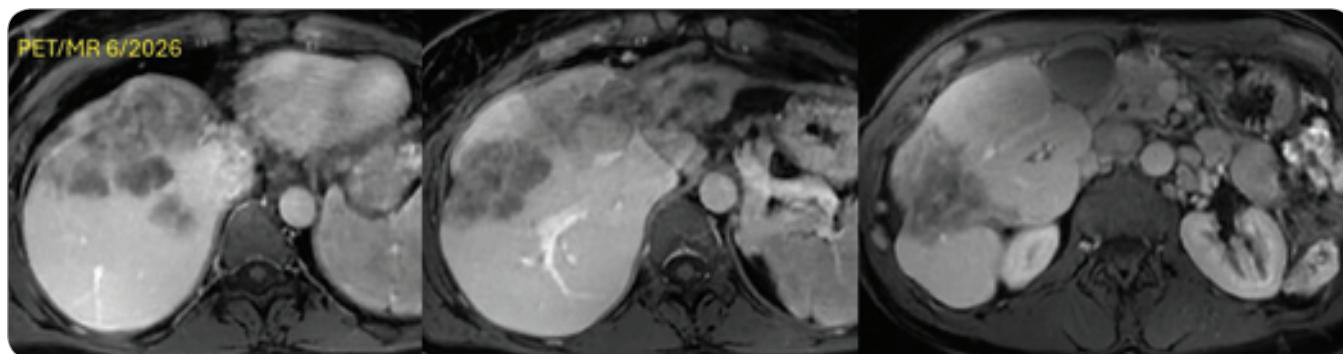
Mladá 50letá a doposud zdravá pacientka byla ve FN Brno diagnostikována v květnu 2023 s pokročilým a inoperabilním intrahepatálním CCA. Prvotními symptomy byly nespecifické tlakové bolesti v oblasti levého hypochondria. Na vstupním CT bylo potvrzeno objemné nádorové ložisko vyplňující prakticky celý levý lalok jater o velikosti

14 × 7,5 × 7 cm. Současně byla popsána i mnohočetná metastatická ložiska v pravém laloku a retroperitoneální lymfadenopatie. Vstupní tumor markery CEA a CA 19-9 vč. dalších laboratorních parametrů byly v normě. Následná biopsie ložiska v S6 jater pod CT kontrolou potvrdila diagnózu intrahepatálního CCA.

V 1. linii paliativní terapie byla od května 2023 podávána kombinace gemcitabinu, cisplatiny a durvalumabu na základě výsledků klinické studie TOPAZ-01. Léčba durvalumabem byla schválena plátcem péče. Na terapii bylo dosaženo nejprve stabilizace onemocnění v červenci 2023, následně i výrazné parciální odpovědi v říjnu 2023. S přihlédnutím k hematologickým nežádoucím účinkům a počínající neuropatii byla po osmi

cyklech této trojkombinace chemoterapie ukončena a bylo pokračováno jen v udržovací imunoterapii durvalumabem, a to do dubna 2024, kdy byla na kontrolním vyšetření potvrzena progres onemocnění. Terapie 1. linie tedy byla účinná po dobu 11,4 měsíce.

Již v průběhu prvoliniové terapie byla pacientka diskutována v rámci Molekulárně onkologické indikační komise (MOIK) FN Brno a bylo doporučeno provedení somatického prediktivního molekulárně genetického testování metodou NGS. V roce 2023 bylo na našem pracovišti ve FN Brno toto testování prováděno s využitím panelu TruSight Oncology 500 v2 na platformě NextSeq. Současná analýza DNA a RNA umožňuje detekci jednonukleotidových variant, inzercí



Obr. 2. Poslední přezetření metodou PET/MR z června 2026. V dosavadním průběhu terapie ivosidenibem lze sledovat postupné zmenšení ložiska v levém laloku jater s jeho atrofizací a dále pomalou progresi ložisek v pravém laloku s vtažením kontury jater. Klinicky i laboratorně je onemocnění hodnoceno jako stabilizované. Obrazová dokumentace je prezentována s povolením Kliniky radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno.

a delecí (indelů), změn počtu kopií genů a genových fúzí a dále stanovení nádorové mutační nálože a mikrosatelitové instability. Analýza nádorového vzorku naší pacientky odhalila onkogenní variantu v genu *IDH1* v kodonu R132C. Tato varianta byla klasifikována jako Tier IA podle klasifikace Association for Molecular Pathology (AMP), American Society of Clinical Oncology (ASCO) a College of American Pathologists (CAP), které hodnotí klinický význam somatických variant v onkologii a jde o klasifikační schéma používané na pracovišti ve FN Brno. Klasifikace ESMO-ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) i OncoKb hodnotí tuto variantu shodně jako IA, resp. jako úroveň 1 [17,18]. Zařazení do těchto kategorií odpovídá nejvyšší úrovni klinických důkazů podporujících prediktivní význam dané varianty pro cílenou léčbu. Velikost klinického přínosu léčby ivosidenibem pro *IDH1*-mutovaný pokročilý CCA je dle ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) rovna skóre 2 [17]. Další detekovanou onkogenní variantou byla amplifikace genu *EGFR* (čtyři kopie). Jiné varianty nebyly detekovány a prediktory pro imunoterapii byly negativní. Na základě těchto výsledků byla následně cestou MOIK FN Brno doporučena cílená terapie ivosidenibem, a to po selhání 1. linie paliativní léčby.

Při potvrzené progresi tedy byla ošetřujícím lékařem podána žádost o mimořádnou úhradu přípravku ivosidenib, a to podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

K žádosti bylo mimo jiné doloženo i vyjádření MOIK FN Brno, vč. odkazu na registrační studii ClarIDHy a na mezinárodní guidelines. Nicméně žádost byla revizním lékařem zamítnuta, stejně jako následné odvolání. Vzhledem k riziku progresi onemocnění při čekání na rozhodnutí zdravotní pojišťovny byla pacientce, s ohledem na předchozí dobrou léčebnou odpověď, podána reindukce chemoterapie s cisplatinou a gemcitabinem. Tato léčba pokračovala do července 2024, kdy kontrolní vyšetření opět prokázalo progresi onemocnění.

S přihlédnutím k zamítnuté žádosti o úhradu, absenci jiné vhodné cílené léčby, nevhodnosti pokračovat v platinovém derivátu při incipientní neuropatii a dále vzhledem k velmi dobrému celkovému stavu pacientky se pacientka po společné diskuzi rozhodla zahájit terapii ivosidenibem a léčbu hradit z vlastních zdrojů. Finanční prostředky na léčbu byly získány prostřednictvím veřejné sbírky organizované přáteli a rodinou pacientky. Léčba ivosidenibem byla zahájena 2. srpna 2024, a to v doporučeném dávkování 500 mg 1× denně.

Restagingová vyšetření byla prováděna metodou pozitronové emisní tomografie s magnetickou rezonancí (PET/MR), a to pro zjištěnou alergii na kontrastní jodovou látku při iniciačním stagingu na CT. První restaging po zahájení léčby ivosidenibem v září 2024 byl hodnocen jako stabilizace onemocnění a současně došlo ke klinickému zlepšení stavu pacientky a zmírnění tlaků v oblasti epigastria. Další kontrolní přezetření

v lednu 2025 prokázalo částečnou metabolickou regresí téměř všech nádorových ložisek. I přes tyto uvedené skutečnosti byla další žádost o mimořádnou úhradu léčby pojišťovnou zamítnuta. Pravidelná přezetření v 3měsíčních intervalech v průběhu roku 2025 hodnotila nález jako stabilizaci onemocnění, a protože pacientce docházely finanční zdroje vybrané ve veřejné sbírce, byla podána v pořadí již druhá žádost s prokázaným efektem terapie a v říjnu 2025 byla tato žádost pojišťovnou finálně schválena.

V průběhu další terapie ivosidenibem byla na opakovaných přezetřeních popsána stabilizace či mírná morfologická progresi ložisek jater a stabilizace či mírná metabolická progresi v nezvětšené uzlině supraklavikulárně vlevo a parasternálně vpravo. Jaterní ložiska se v průběhu celého sledování během terapie ivosidenibem zvětšila o vyšší jednotky milimetrů.

Poslední přezetření proběhlo v červnu 2026, kdy byla popsána stabilizace jaterních ložisek a mírná metabolická a morfologická progresi uzlin supraklavikulárně a v mediastinu. Zvětšení uzlin opět v jednotkách milimetrů, celkově v kratší ose do 8 mm velikosti. Aktuální rozsah choroby je demonstrován na obr. 2.

V současnosti je prezentovaná pacientka léčena ivosidenibem již 25 měsíců a po celou dobu je onemocnění hodnoceno jako stabilizované až pomalu progredující. Tolerance léčby pacientky je dobrá a doposud nebyly zaznamenány nežádoucí účinky vyžadující podpůrnou terapii či redukci dávky. Je

nutné poznamenat, že pacientka je po celou dobu terapie stále aktivní sportovkyní. Výše uvedené faktory byly jistě rozhodující při dalším rozhodování o schválení pokračující terapie plátcem péče.

Tento případ ilustruje nejen klinický přínos precizní onkologie u pacientů s CCA mutací *IDH1*, ale současně i limity dostupnosti moderní cílené léčby v podmínkách českého zdravotního systému.

Diskuze

Prezentovaná kazuistika demonstruje, že i přes vstupně rozsáhlé a metastatické postižení a navzdory opakovanému zamítnutí úhrady cílené léčby vedla terapie ivosidenibem, částečně hrazená z vlastních zdrojů pacientky, k dlouhodobé kontrole onemocnění významně přesahující výsledky registrační studie ClarIDHy ve 2. linii léčby pokročilého CCA [2].

Argumentace zdravotní pojišťovny vedoucí k zamítnutí žádosti vycházela z názoru, že podmínka jediné dostupné terapeutické možnosti ve 2. linii léčby CCA není naplněna. Jako alternativa byla plátcem péče navržena chemoterapie na bázi oxaliplatinu (FOLFOX), jejíž účinnost byla hodnocena ve studii fáze III ABC-06. V této studii vedla léčba režimem FOLFOX společně s aktivní kontrolou symptomů (active symptom control – ASC) ve srovnání se samotnou ASC ke statisticky významnému, avšak klinicky pouze omezenému prodloužení mediánu OS, a to 6,2 vs. 5,3 měsíce ($p = 0,031$). Do studie bylo zařazeno 162 pacientů v poměru 1 : 1 bez ohledu na molekulární profil nádoru či přítomnost prediktivních biomarkerů. Léčba byla současně spojena s vysokou toxicitou a nežádoucí účinky stupně 3–5 byly zaznamenány u 69 % pacientů léčených režimem FOLFOX oproti 52 % pacientů léčených samotnou ASC. V rameni s chemoterapií byla navíc hlášena tři úmrtí související s léčbou [19].

Další navrženou alternativou byl režim FOLFIRI, který však nemá doporučení vycházející z výsledků studie fáze III a jeho přínos je velmi omezený. Navíc studie s nanolipozomálním irinotekanem v této indikaci neprokázaly benefit [20]. Real-world data prokazují u předléčených pacientů s CCA vyšší přínos režimu

FOLFOX oproti režimu FOLFIRI, přičemž režim FOLFOX byl spojen s 1letým OS 45,0 % oproti 37,6 % při léčbě FOLFIRI a 5letá míra OS byla 16,2 % oproti 13,1 % ($p = 0,039$) [21].

Výjimečná úhrada byla odsouhlasena plátcem péče až po dvou zamítnutích a jednom odvolání, a to i přesto, že byl v průběhu doložen benefit terapie ivosidenibem.

Ivosidenib je u *IDH1*-mutovaného CCA indikován do 2. a vyšší linie na základě výsledků klinické studie fáze III ClarIDHy. Do této studie bylo randomizováno 185 pacientů s detekovanou *IDH1* mutací v poměru 2 : 1 do ramene s ivosidenibem nebo placebem. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů užívajících ivosidenib ($p < 0,0001$). Benefit ivosidenibu na OS nebyl v primární analýze této studie statisticky významný ($p = 0,060$). Nutno ale podotknout, že ve studii byl povolen crossover a 70 % pacientů původně randomizovaných na léčbu placebem přešlo na ivosidenib po progresi onemocnění. Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 15 %) ivosidenibu v této studii byly únava, nevolnost, bolest břicha, průjem, kašel, snížená chuť k jídlu, ascites, zvracení, anémie a vyrážka [2].

Ve finální analýze studie ClarIDHy byl medián OS 10,3 měsíce v rameni s ivosidenibem oproti 7,5 měsíce v rameni s placebem ($p = 0,09$). Výsledek byl ovlivněn vysokým podílem crossoveru. Po statistické úpravě zohledňující tento faktor činil medián OS v rameni s placebem pouze 5,1 měsíce, přičemž léčba ivosidenibem vedla k významnému prodloužení OS ($p < 0,001$) [5].

Benefit z terapie ivosidenibem byl prokázán i v četných real-world analýzách. Rimini et al. publikovali retrospektivní studii hodnotící efektivitu ivosidenibu v reálné klinické praxi u italských pacientů. Celkově byly hodnoceny výsledky 11 pacientů s *IDH1*-pozitivním CCA. Medián OS v této studii byl 15,0 měsíce a medián PFS byl 4,4 měsíce. Míru kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) na této terapii dosáhlo 63 % pacientů – dva pacienti (18 %) zaznamenali parciální regresi, pět pacientů (45 %) stabilizaci a čtyři pacienti (37 %) měli progresi jako nejlepší odpověď. Je

však třeba poukázat na malý počet analyzovaných pacientů. Zajímavostí této real-world analýzy je výskyt a typ nežádoucích účinků, které se zásadně lišily od registrační studie ClarIDHy. V registrační studii dominovaly zejména gastrointestinální obtíže, kdežto u pacientů z této retrospektivní analýzy nebyly podobné obtíže vůbec zaznamenány. Celkově byl výskyt nežádoucích účinků překvapivě nízký, pouze dva pacienti (18 %) měli nežádoucí účinek grade 2, a to prodloužení QT intervalu a hypomagnezémie [10].

Další podporu pro indikaci ivosidenibu přinesla interim analýza mezinárodní otevřené jednoramenné studie fáze IIIb ProviDHe prezentovaná Bridgewaterem et al. na ESMO GI 2025. Studie měla charakter programu časného přístupu a hodnotila ivosidenib v podmínkách běžné klinické praxe u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým CCA s mutací *IDH1* po min. jedné předchozí linii systémové léčby, při ECOG PS 0–1 a zachované orgánové funkci. Do analyzované populace bylo zahrnuto celkem 262 pacientů, přičemž 89,7 % z nich mělo intrahepatální CCA a medián počtu předchozích linií léčby pro pokročilé/metastatické onemocnění byl 2. Medián PFS dosáhl 4,7 měsíce a medián OS 15,5 měsíce a 12měsíční OS byl roven 60,0 %. Objektivní odpověď byla zaznamenána u 5,7 % pacientů, výhradně jako parciální remise, zatímco stabilizace onemocnění byla popsána u 45,8 % a celková míra DCR činila 51,5 %. Medián trvání odpovědi byl 10,1 měsíce. Výsledky je nutné interpretovat s ohledem na nerandomizovaný jednoramenný design, selekci pacientů s dobrým výkonostním stavem a interim charakter analýzy. Výsledky této analýzy konzistentně podporují závěry studie ClarIDHy a potvrzují, že je ivosidenib efektivní terapeutická volba u předléčených pacientů s mutací *IDH1* [11].

Na kongresu ESMO GI 2026 byla prezentována další analýza studie ProviDHe, a to formou posteru. Celkově bylo hodnoceno 298 pacientů z 15 zemí. V celé populaci byl medián délky léčby ivosidenibem 3,7 měsíce, medián PFS 5,6 měsíce a medián OS 16,4 měsíce. Kompletní léčebné odpovědi bylo dosaženo

u jednoho pacienta, parciální odpovědi u 8 % nemocných a stabilizace onemocnění u dalších 47 %. Celkem 53 pacientů (18 %) bylo klasifikováno jako dlouhodobí respondéři (léčba ≥ 12 měsíců). V této podskupině byl medián délky léčby 15,7 měsíce. Kompletní odpověď byla zaznamenána u jednoho pacienta a parciální odpovědi dosáhlo 19 % nemocných, přičemž medián trvání léčebné odpovědi činil 14,0 měsíce. Medián PFS dosáhl 19,6 měsíce, zatímco medián OS zatím nebylo dosaženo. Výsledky ukazují, že přibližně každý šestý pacient léčený ivosidenibem v reálné klinické praxi dosahuje dlouhodobého léčebného benefitu. Tito pacienti vykazují téměř čtyřnásobně delší PFS oproti celé studované populaci [12].

Významně dlouhodobý léčebný efekt ivosidenibu byl popsán také u pacienta léčeného v ČR, u kterého bylo dosaženo PFS v délce 12 měsíců [22].

Data z real-world evidence přinesla taktéž multicentrická retrospektivní analýza od Nigier et al., která hodnotila účinnost a bezpečnost ivosidenibu u pacientů s metastatickým intrahepatálním CCA s mutací *IDH1* léčených po selhání alespoň jedné předchozí linie systémové terapie. Studie zahrnovala celkem 46 pacientů léčených v 11 evropských onkologických centrech, přičemž 43,5 % pacientů bylo léčeno ivosidenibem ve 2. linii a 56,5 % pacientů ve 3. a vyšší linii. Medián PFS byl 3,7 měsíce a medián OS 11,5 měsíce. Kontrola onemocnění byla pozorována v 50 % případů. Výsledky této analýzy byly porovnány s historickou kohortou pacientů léčených standardní chemoterapií FOLFOX nebo CAPOX ve 2. a další linii. Pro omezení rozdílů mezi porovnávanými skupinami byla použita statistická metoda inverzního vážení podle pravděpodobnosti přidělení léčby. Po této statistické úpravě vedla léčba ivosidenibem k významnému prodloužení PFS ve srovnání s chemoterapií. Medián PFS byl 6,9 vs. 2,1 měsíce ($p = 0,0005$) a medián OS byl 15,9 vs. 9,0 měsíce ($p = 0,0405$). Bezpečnostní profil odpovídal zkušenostem ze studie ClarIDHy, přičemž závažná toxicita vedoucí k úpravě dávky nebo ukončení léčby byla vzácná. Autoři této práce současně analyzovali molekulární

charakteristiky nádorové tkáně zařazených pacientů a naznačili možný prognostický význam některých současně přítomných genetických alterací, což podporuje význam komplexního molekulárního profilování u pacientů s CCA. Přestože se jedná o retrospektivní ne-randomizovanou analýzu s využitím historické kontrolní kohorty, tato real-world data jsou dalším důkazem podporujícím účinnost ivosidenibu v běžné klinické praxi. Pozorované výsledky jsou konzistentní s registrační studií ClarIDHy [13].

Multicentrická retrospektivní studie od Dreikhausena et al. hodnotila účinnost a bezpečnost ivosidenibu u pacientů s pokročilým *IDH1*-mutovaným CCA léčených ve čtyřech německých univerzitních centrech. Výsledky byly následně validovány v nezávislé mezinárodní databázi TriNetX, což zvýšilo jejich robustnost. Vzhledem k malému počtu zařazených pacientů ($n = 14$) bylo dosaženo nižší míry DCR než ve studii ClarIDHy, a to 35,7 %. Medián PFS dosáhl 5,6 měsíce a medián OS 12,7 měsíce, tedy hodnot srovnatelných nebo numericky příznivějších než ve studii ClarIDHy. Léčba byla velmi dobře tolerována, závažné nežádoucí účinky byly vzácné a žádný pacient nemusel léčbu trvale ukončit pro toxicitu [14].

Nově prezentovaná analýza od Lamarca et al. z letošního kongresu ESMO GI porovnávala účinnost ivosidenibu a režimu FOLFOX ve 2. linii léčby pokročilého *IDH1*-mutovaného CCA s využitím dat z klinických studií ClarIDHy, kde bylo ivosidenibem léčeno 185 pacientů (vč. zohlednění povoleného crossoveru), a ABC-06, ve které bylo režimem FOLFOX léčeno 162 pacientů. Do analýzy byla dále zahrnuta data z reálné klinické praxe ze studií ProviDHe, kde bylo ivosidenibem léčeno 260 pacientů, a EviDence, kde byl aplikován režim FOLFOX 26 pacientům. Vzhledem k rozdílům ve vstupních charakteristikách jednotlivých souborů byly pro nepřímé srovnání použity metody vážení na základě propensity skóre a nepřímého srovnání s korekcí podle individuálních charakteristik pacientů, které umožnily statisticky vyrovnat rozdíly mezi porovnávanými populacemi. Po statistické

úpravě vedla léčba ivosidenibem k delšímu PFS i OS ve srovnání s režimem FOLFOX. Přestože rozdíl v mediánu PFS byl minimální (3,6 vs. 3,5 měsíce; hazard ratio – HR 0,75), výrazný léčebný benefit byl patrný v OS, kde medián OS dosáhl 12,4 oproti 6,4 měsíců; HR 0,43. Výsledky dále podpořila analýza omezené střední doby přežití, která prokázala přetrvávající dlouhodobý přínos léčby ivosidenibem. Interpretaci výsledků je však nutné posuzovat s ohledem na omezení nepřímého srovnání, heterogenitu jednotlivých studií a zejména malý počet pacientů léčených režimem FOLFOX v reálné klinické praxi [15].

Zajímavá jsou rovněž data z americké kohorty Veterans Affairs prezentovaná na ASCO 2025. Retrospektivní analýza zahrnuje 1 094 pacientů s CCA, mutace *IDH1* byla prokázána u 82 (7,5 %) z nich a 33 (40,2 %) z nich bylo léčeno ivosidenibem. Parametru DCR bylo dosaženo u 36 % pacientů, vč. parciální léčebné odpovědi u 6 % a stabilizace onemocnění u 30 % pacientů. Medián PFS při léčbě ivosidenibem činil 4,0 měsíce a medián OS 10,5 měsíce. Medián OS od stanovení diagnózy pokročilého CCA byl signifikantně delší u pacientů léčených ivosidenibem než u pacientů, kteří tuto léčbu neobdrželi, a to 25,3 vs. 8,7 měsíce; HR 0,43. Bezpečnostní profil odpovídal výsledkům studie ClarIDHy, přičemž úprava dávky, přerušení nebo ukončení léčby z důvodu toxicity bylo nutné pouze u 9 % pacientů [16].

Zda předchází léčba chemoimunoterapií může ovlivnit účinnost následného ivosidenibu ve 2. linii léčby pokročilého CCA s mutací *IDH1*, bylo zkoumáno v multicentrické retrospektivní analýze real-world dat prezentované na kongresu ASCO 2026. Studie prokázala, že předchozí podání imunoterapie v 1. linii nesnižuje účinnost následného ivosidenibu. OS i 12měsíční míra přežití byly srovnatelné u pacientů s předchozí imunoterapií i bez ní, což podporuje zachování klinického přínosu ivosidenibu i v éře chemoimunoterapie jako standardu 1. linie [23].

Další důkazy o léčbě ivosidenibem by měla přinést probíhající prospektivní multicentrická neintervenční studie IDHIRA, která má v plánu zařadit

100 pacientů s pokročilým *IDH1* R132-mutovaným CCA léčených v běžné klinické praxi. Vedle účinnosti a bezpečnosti bude studie systematicky hodnotit také kvalitu života, léčebné postupy a další parametry rutinní klinické péče, čímž doplní dosud dostupná převážně retrospektivní real-world data [24].

Pro úplnost doplníme, že s ohledem na častou nedostupnost reprezentativní nádorové tkáně nebo nemožnost provedení rebiopsie pro účely NGS analýzy se jako slibná alternativa ke tkáňovému molekulárnímu testování jeví analýza cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA – ctDNA), tedy tekutá biopsie. Retrospektivní real-world analýza databáze GuardantINFORM zahrnující 1 726 pacientů s pokročilým CCA potvrdila, že vyšetření ctDNA představuje spolehlivou metodu detekce klinicky významných molekulárních alterací. Cílitelná alterace byla zachycena u 18 % pacientů, přičemž mutace *IDH1* byla detekována u 11 % nemocných s intrahepatálním CCA, což odpovídá frekvenci zjišťované při tkáňovém testování. Přesto bylo komplexní molekulární vyšetření provedeno ještě před zahájením 1. linie léčby pouze u 34 % pacientů. Ve skupině nemocných s mutací *IDH1* vykazovali pacienti léčení ivosidenibem ($n = 21$) numericky delší dobu do ukončení léčby (4,6 vs. 2,8 měsíce; $p = 0,1011$) i delší dobu do zahájení další linie léčby (11,0 vs. 5,2 měsíce; $p = 0,2559$) ve srovnání s pacienty léčenými chemoterapií ($n = 33$), přestože rozdíl v OS nebyl vzhledem k malému počtu pacientů prokázán. Výsledky této analýzy podporují časné zařazení tekuté biopsie do diagnostického algoritmu pokročilého CCA, zejména v případech, kdy není dostupný dostatečný vzorek nádorové tkáně, s cílem včasné identifikace pacientů vhodných k cílené léčbě [25].

Na základě výše popsanych výsledků je ivosidenib doporučován v léčbě pokročilého *IDH1* R132-mutovaného CCA mezinárodními i českými guidelines do 2. a vyšší linie terapie. Přípravek získal registraci EMA v této indikaci dne 4. května 2023 [6–9]. Nicméně úhrada z veřejného pojištění není stále v ČR stanovena a je třeba žádat o mimořádnou úhradu dle

§ 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Významným krokem k nasazení cílené léčby bez zbytečného prodloužení je nepochybně včasné testování prediktivních biomarkerů. U léčiv s prokázaným klinickým benefitem a etablovaným postavením v mezinárodních doporučeních by bylo žádoucí nastavení transparentnějšího a předvídatelnějšího mechanismu individuální úhrady. Doporučení specialistů podílejících se na molekulárních tumor boardech v komplexních onkologických centrech, podpořené výsledky registračních studií a mezinárodními doporučeními, by přitom mohlo pro plátce péče představovat významný až rozhodující odborný podklad. *IDH1*-mutovaný CCA je současně vhodné vnímat jako vzácnou a molekulárně specifickou podskupinu onemocnění s odpovídajícím terapeutickým postupem. V éře precizní onkologie proto není žádoucí paušálně preferovat stejnou standardní léčbu 2. linie napříč všemi molekulárními podskupinami CCA. Z dlouhodobého hlediska zůstává optimálním řešením včasné nastavení standardní úhrady léčiv, jejichž účinnost a bezpečnost byly dostatečně doloženy.

Závěr

Mutace genu *IDH1* v kodonu R132 představují významný prediktivní biomarker u pokročilého CCA a jejich včasná identifikace pomocí komplexního molekulárního profilování je nezbytným předpokladem pro využití cílené léčby. Vedle výsledků registrační studie ClarIDHy je účinnost a příznivý bezpečnostní profil ivosidenibu konzistentně potvrzován i narůstajícím množstvím prospektivních a retrospektivních real-world dat, která podporují jeho zařazení do standardní léčebné strategie pacientů s *IDH1* R132-mutovaným CCA po selhání 1. linie systematické léčby.

Prezentovaná kazuistika dokládá, že i u pacientů se vstupně rozsáhlým metastatickým onemocněním může ivosidenib vést k dlouhodobé kontrole choroby při minimální toxicitě a k zachování velmi dobré kvality života. Současně však upozorňuje na přetrvávající rozdíl mezi možnostmi moderní molekulární diagnostiky a reálnou dostupností

cílené léčby v ČR. Přestože jsou mutace *IDH1* rutinně identifikovatelné a léčba ivosidenibem je podpořena robustními klinickými důkazy i mezinárodními doporučeními, její dostupnost je dosud závislá na individuálním schvalování podle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., což může vést k prodávám v zahájení léčby nebo k její úplné nedostupnosti.

Dedikace

Tato práce vznikla za podpory grantu MZČR (NU23-08-00241) a MZČR-RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Valery M, Vasseur D, Fachinetti F et al. Targetable molecular alterations in the treatment of biliary tract cancers: an overview of the available treatments. *Cancers* 2023; 15(18): 4446. doi: 10.3390/cancers15184446.
2. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 796–807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
3. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1): 141–157. doi: 10.1007/s10555-016-9645-x.
4. Hodges TR, Choi BD, Bigner DD et al. Isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*): what it means to the neurosurgeon. *J Neurosurg* 2013; 118(6): 1176–1180. doi: 10.3171/2013.3.JNS122282.
5. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with *IDH1* mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol* 2021; 7(11): 1669–1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
6. ASCO. American Society of Clinical Oncology. FDA approves ivosidenib for advanced or metastatic cholangiocarcinoma. [online]. Available from: <https://www.asco.org/news-initiatives/policy-news-analysis/fda-approves-ivosidenib-advanced-or-metastatic>.
7. European Medicines Agency. Tibsovo (ivosidenib): EPAR – medicine overview. European Medicines Agency. [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tibsovo-epar-medicine-overview_en.pdf.
8. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J et al. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(2): 127–140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
9. Linkos.cz. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika. Primární nádory jater, žlučníku a žlučových cest (C22-24). In: Modrá kniha České onkologické společnosti. 32. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2026. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/26/991.pdf>.
10. Rimini M, Burgio V, Antonuzzo L et al. Updated survival outcomes with ivosidenib in patients with previously treated *IDH1*-mutated intrahepatic-cholangiocarcinoma: an Italian real-world experience. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231171574. doi: 10.1177/17588359231171574.
11. Bridgewater JA, Gardini AC, Wilmink H et al. 262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with *IDH1*-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): initial results from the phase IIIb ProviDHe study. *Ann Oncol* 2025; 36: S103. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.277.

12. Vogel A, Bridgewater JA, Gardini AC et al. 348P Long-term efficacy of ivosidenib in patients with *IDH1* mutated cholangiocarcinoma (m*IDH1* CCA): Focus on long responders from the phase IIIb ProViDHe study. *Ann Oncol* 2026; 37: S128–S129. doi: 10.1016/j.annonc.2026.05.389.
13. Niger M, Rimini M, Castet F et al. Ivosidenib for *IDH1*-mutant intrahepatic cholangiocarcinoma: insights from a multicenter real-world study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2025; 45(9): e70295. doi: 10.1111/liv.70295.
14. Dreikhausen L, Olkus A, Dill M et al. Real-world outcomes of ivosidenib in *IDH1*-mutant biliary tract cancer: a multicenter retrospective analysis and comparison with the TrinetX database. *Target Oncol* 2026; 21(3): 411–420. doi: 10.1007/s11523-026-01211-6.
15. Lete A, Soares V, Robert R et al. 466P Comparing ivosidenib and FOLFOX in m*IDH1* CCA across clinical trial and real-world settings. *Ann Oncol* 2026; 37 (Suppl 1): S169.
16. Zhou KI, Baidya RN, Lin C et al. Real world efficacy and safety of ivosidenib in US veterans with *IDH1* mutated cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2025; 43 (16 Suppl): 4086. doi: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4086.
17. Vogel A, Ducreux M. ESMO clinical practice guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open* 2025; 10(1): 104003. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104003.
18. OncoKB. Welcome to OncoKB™ – MSK's precision oncology knowledge base. [online]. Available from: <https://www.oncokb.org>.
19. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5): 690–701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
20. Vogel A, Saborowski A, Wenzel P et al. Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9(8): 734–744. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00119-5.
21. Shah Z, Aziz S, Afridi SS et al. Real-world comparative outcomes of FOLFOX vs FOLFIRI as second-line therapy in metastatic biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 2026; 44 (2 Suppl): 582. doi: 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.582.
22. Kopecký J, Hoffmann P, Priester P et al. Ivosidenib v léčbě metastatického cholangiocelulárního karcinomu – kazuistika. *Klin Onkol* 2025; 38(2): 148–152. doi: 10.48095/ccko2025148.
23. Patel P, Patel A. Sequencing ivosidenib post-first-line immunotherapy in advanced cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2026; 44 (16 Suppl): e16249. doi: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.e16249.
24. Michl M, Hagemeyer N, Looß M et al. IDH1RA: a prospective, observational study on ivosidenib in patients with *IDH1* R132-mutated advanced cholangiocarcinoma. *Future Oncol* 2025; 21(9): 1057–1064. doi: 10.1080/14796694.2025.2470609.
25. Mahipal A, Clemens KM, Liao J et al. Real-world testing, treatment patterns, and outcomes following liquid biopsy in advanced cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2024; 42 (3 Suppl): 455. doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.455.

Dlouhodobá odpověď na léčbu imunoterapií u pacienta s nízkou expresí PD-L1, vysokou mutační náloží a mutací *STK11*

Long term response to immunotherapy in a patient with low PD-L1 expression, high tumor mutational burden, and *STK11* mutation

Kysela M., Bílek O., Lordick Obermannová R., Grell P.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Imunoterapie checkpoint inhibitory je součástí léčby celé řady onkologických diagnóz – vč. nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Vzhledem k rozšiřujícím se indikacím podání imunoterapie v posledních letech exponenciálně přibývá zkušeností jak s pozitivními výsledky, tak s nežádoucími účinky této léčby. Ve snaze o racionalizaci indikace imunoterapie je v současnosti věnována značná pozornost identifikaci prediktivních markerů, které by umožnily přesnější vymezení skupiny pacientů odpovídajících na tuto terapii. **Případ:** Autoři předkládají kazuistiku pacienta s plicním adenokarcinomem charakterizovaným nízkou expresí PD-L1, vysokou mutační náloží (37 muts/Mb) a mutací *STK11*. Jedná se o kombinaci dvou prediktorů nepříznivé odpovědi na imunoterapii (nízké PD-L1 a mutace *STK11*) a současně vysoké mutační nálože, která je naopak považována za prediktor senzitivity k imunoterapii. Pacient byl léčen dle dnes pevně etablovaného standardu 1. linie systémové terapie, a to kombinací imunoterapie pembrolizumab s chemoterapií. Tato léčba vedla k dlouhodobé a vzhledem k dosavadní délce i trvalé odpovědi s minimálními nežádoucími účinky. **Závěr:** Imunoterapie check-point inhibitory může, obdobně jako v námi předkládané kazuistice, i u pacientů s negativními prediktivními markery vést k dlouhodobé odpovědi a prodloužení přežití. V rámci rozhodovacího algoritmu před zahájením systémové léčby u metastatického NSCLC je přínosné provést dostupnou komplexní prediktivní a mutační analýzu.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – imunoterapie – nádorová mutační nálož – *STK11*

Summary

Background: Immune checkpoint inhibitors are an integral part of the treatment of a wide range of malignancies, including non-small cell lung cancer (NSCLC). With the expanding indications for immunotherapy in recent years, clinical experience has increased exponentially, encompassing both its therapeutic efficacy and associated adverse events. In an effort to rationalize the use of immunotherapy, considerable attention is currently focused on identification of predictive biomarkers that would allow for more precise selection of patients likely to benefit from this treatment. **Case:** The authors present a case report of a patient with lung adenocarcinoma characterized by low PD-L1 expression, high tumor mutational burden (37 muts/Mb), and an *STK11* mutation. This represents a combination of two predictors of poor response to immunotherapy (low PD-L1 expression and *STK11* mutation) along with a high tumor mutational burden, which is conversely considered a predictor of sensitivity to immunotherapy. The patient was treated according to the currently well-established standard of first-line systemic therapy, consisting of pembrolizumab in combination with chemotherapy. This treatment resulted in a durable response, which given its current duration, may be considered sustained with minimal adverse effects. **Conclusion:** Immune checkpoint inhibitor therapy, as illustrated by this case, may lead to durable responses and prolonged survival even in patients with unfavorable predictive biomarkers. Within the decision-making algorithm prior to initiation of systemic therapy in metastatic NSCLC, it is beneficial to perform a comprehensive and readily available predictive and molecular analysis.

Key words

non-small cell lung cancer – immunotherapy – tumor mutational burden – *STK11*

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

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

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

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



MUDr. Michal Kysela

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: michal.kysela@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 5. 2026

Přijato/Accepted: 16. 6. 2026

doi: 10.48095/ccko2026364

Úvod

Bronchogenní karcinom se dlouhodobě řadí mezi nejčastější nádorová onemocnění. V roce 2023 byl v České republice (ČR) diagnostikován u celkem 6 731 pacientů (2 754 žen, 3 977 mužů), přičemž diagnóza IV. klinického stadia byla stanovena u přibližně 56 % nových případů [1]. Léčebný postup u NSCLC IV. klinického stadia je stanoven na základě předchozí mutační analýzy specifických mutací nebo genových přestaveb a hladiny exprese PD-L1 imunohistochemicky. U pacientů bez průkazu řídicí mutace je kromě chemoterapie k dispozici do 1. linie systémové léčby řada monoklonálních protiláték fungujících jako checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitors – ICI). Na základě reflexního testování exprese PD-L1 jsou pacienti léčeni imunoterapií ICI v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Bez ohledu na expresi PD-L1 lze indikovat imunoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem, podávanou spolu s chemoterapií. Podání pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií je dostupné s úhradou od srpna 2022. Úhrada je podložena výsledky studie KEYNOTE-189 pro neskvamózní NSCLC. V posledním vydaném 5letém updatu této studie byly potvrzeny předchozí výsledky prodloužení celkového přežití (overall survival – OS), kde se 5leté přežití pohybuje okolo 20 % ve skupině s pembrolizumabem oproti 11 % ve skupině s placebem [2]. Vzhledem ke komplexnosti působení ICI a řadě vlivů, které mohou přispět k odlišným efektům léčby, se v posledních letech věnuje značné globální vědecké úsilí k hledání prediktivních markerů pro účinnost imunoterapie.

Kazuistika

Naším pacientem je muž, rok narození 1964, nekuřák, bez závažnějších komorbidit. Pacient přechodně z pracovních důvodů přebýval ve Spojených státech amerických (USA), kde byla v Cancer Treatment Centers of America, Chicago, v červenci 2019 stanovena diagnóza primárního adenokarcinomu bronchogenního origa v levém horním plicním laloku. Již vstupně bylo přítomno metastatické postižení mediastina, hrudní stěny a lymfatických uzlin v dutině břišní.

V rámci diagnostiky byla také provedena mutační analýza FoundationOne s nálezem vysoké mutační nálože (tumor mutational burden – TMB, 37 muts/Mb), bez nálezu alterace v *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET* a *NTRK*, bez postižení MMR proteinů, byly zjištěny mutace *STK11* a *ARID1A*, exprese PD-L1 (tkáňový specifický polypeptidový antigen) byla stanovena na 1 %. U pacienta byla ještě v průběhu diagnostiky zahájena systémová léčba kapecitabinem z důvodu podezření na primární karcinom prsu. Na základě definitivní histologie s průkazem bronchogenního adenokarcinomu byla následně indikována změna léčebné strategie a zahájena 1. linie systémové léčby pembrolizumabem v kombinaci s karboplatinou a docetaxelem. Pacient v USA absolvoval celkem pět aplikací v tomto režimu. Dle CT vyšetření došlo k výrazné regresi onemocnění. Začátkem roku 2020 se pacient vrátil do ČR a dostavil se na naše pracoviště k pokračování v léčbě. V ČR nebyla imunoterapie v 1. linii léčby NSCLC s expresí PD-L1 < 50 % v té době hrazena. Z toho důvodu bylo pokračováno v chemoterapii karboplatinou v monoterapii, bez docetaxelu pro již rozvinutou neurotoxicitu. V rámci restagingu bylo provedeno CT vyšetření s nálezem stacionárního infiltrátu horního laloku levé plic, stacionární lymfadenopatie hilové, mediastinální, retroperitoneální a mezenterální. Vzhledem ke stabilizaci onemocnění a velmi dobrému klinickému stavu bylo indikováno pokračování léčby imunoterapií. Na základě úspěšné žádosti na § 16 byl od března 2020 pacient léčen pembrolizumabem. Následná vyšetření CT a PET (pozitronová emisní tomografie) s CT prokázala přetrvávající stabilizaci onemocnění, postupně se normalizovala hladina karcioembryonálního antigenu. Pacient pokračoval v léčbě pembrolizumabem do dubna 2022, kdy dokončil léčbu aplikací celkem 35. cyklu imunoterapie, dále bylo indikováno sledování. Léčbu pacient toleroval výborně, bez rozvoje imunitních nežádoucích účinků. Na přeshetřeních v průběhu sledování již infiltrát v horním laloku levé plic bez PET aktivity, stejně tak sledované uzliny. Pacient je stále bez potřeby další aktivní onkologické léčby, již 80 měsíců od stanovení diagnózy.

Diskuze

Prediktivní hodnota PD-L1 je u bronchogenního karcinomu nezpochybnitelná, avšak limitace tohoto vyšetření jsou všeobecně známy, ať už se jedná o intra- a intertumorální heterogenitu, tak o heterogenitu mezi jednotlivými individuálními vyhodnoceními výsledku vyšetření. O hodnotě a prediktivním významu nádorové mutační nálože a různých komutací nalezených při sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) vzniká v poslední době celá řada prací. Hledání validních prediktivních markerů je zásadní pro správnou selekci pacientů odpovídajících na léčbu ICI. Mimo PD-L1, TMB a dMMR patří mezi potenciální prediktory znaky charakterizující nádorové mikroprostředí (zejména TILs – tumor infiltrující lymfocyty), imunitní genový podpis nádoru (immune gene signature), exprese IFN- γ mRNA genů, markery hodnotitelné z krve – počet lymfocytů, neutrofilů, eozinofilů, monocytů, krevních destiček a jejich vzájemné poměry – poměr neutrofilů k lymfocytům atd., lung immune prognostic index (LIPI), myeloidní supresorové buňky, laktátdehydrogenáza, dále také mikrobiom, regulace imunitních genů (lidský leukocytární antigen) a jednonukleotidový polymorfismus, přítomnost TIL, PD-L1 nebo PD-1 v periferní krvi [3]. V souvislosti s expresí PD-L1 je předpokládána úměra – čím vyšší exprese, tím lepší očekávatelný efekt imunoterapie, avšak i pacienti s negativitou exprese PD-L1 mohou klinicky profitovat. Je nutné brát v potaz, že exprese PD-L1 je časově a místně proměnlivá [4]. V souvislosti s těmito výzvami se hledají cesty, jak lépe cílit odběr vzorku pro reprezentativní vyšetření PD-L1; příkladem může být studie užívající PET zobrazení založené na zirconiu-89 značeném atezolizumabu [5]. Imunozobrazování zaměřené na PD-L1 má velký potenciál, ale stále čelí několika problémům a prozatím naráží na limitace přivedení výsledků z preklinických modelů do klinické praxe [6]. V praxi je již pevně zavedeným biomarkerem nádorová mutační nálož (analýza probíhající v rámci panelu NGS). Předpoklad je takový, že nádorové buňky s TMB produkují více s tumorem asociovaných antigenů,

kteřé mohou být rozpoznány T-lymfocyty a vést k aktivaci imunitní reakce. Od dubna 2020 je Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv schváleno podání pembrolizumabu pro tumor agnostickou indikaci, kde je jako dostatečná hodnota TMB považováno > 10 muts/Mb [7]. Indikace je založena na výsledcích prospektivně plánované retrospektivní analýzy pacientů s TMB-high solidními nádory v rámci studie Keynote-158. Významnou limitací je fakt, že bylo zahrnuto jen limitované množství nádorových typů a NSCLC v této analýze zcela chybí. Práci, které hledají ideální cut-off hodnoty TMB pro NSCLC, existuje celá řada. Ve studii B-F1RST, která pracovala s hodnotami cut-off 16 muts/Mb (měřeno v krvi jako bTMB), nebyl pozorován statisticky významný rozdíl přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) mezi skupinami TMB-high vs. low, nicméně bTMB ≥ 16 byl spojen s vyšší celkovou mírou odpovědi (objective response rate – ORR) a ORR se zlepšovala s rostoucími absolutními hodnotami bTMB [8]. Ve studii CheckMate 568 a prospektivní studii CheckMate 227 s nivolumabem + ipilimumabem, kde byl stanoven cut-off pro TMB-high na > 10 muts/Mb, byl pozorován statisticky významný rozdíl jak v ORR, tak v PFS (ORR 44 vs. 12 % a PFS 7,1 vs. 2,6 měsíce a ORR 45,3 vs. 26,9 % a PFS 7,2 vs. 5,5 měsíce) [9,10]. Tento efekt byl nezávislý na expresi PD-L1. Ve studii MYSTIC (durvalumab ± tremelimumab) byl u TMB ≥ 10 mut/Mb pozorován trend k lepšímu OS, ale bez statistické významnosti; PFS ani ORR nebyly jednoznačně zlepšeny [11]. Ve zmíněných klinických studiích byl rovněž hodnocen vliv stavu TMB-high na léčebnou odpověď nezávisle na expresi PD-L1, přičemž výsledky těchto analýz byly nekonzistentní. Rozsáhlá metaanalýza Ricciutiho et al. publikovaná v roce 2022 a zahrnující 1 552 pacientů s NSCLC léčených inhibitory PD-1/PD-L1 ukázala, že potenciální optimální cut-off hodnotou TMB pro NSCLC může být ≥ 19 mut/Mb. Příznivý efekt stavu TMB-high byl přitom jednoznačně patrný napříč skupinami s různou expresí PD-L1, což ilustruje i námi předkládaná kazuistika [12]. S rutinním prováděním NGS testování identifikujeme stále více

genomických faktorů, které jsou spojeny s účinností ICI. Mezi tyto prediktivní komutace řadíme mimo jiné mutaci *STK11*. Gen *STK11* (známý také jako *LKB1*) hraje u NSCLC klíčovou roli jako nádorový supresor a regulátor buněčného metabolismu. Jeho mutace se vyskytují přibližně u 8–21 % případů adenokarcinomů plic a jsou spojovány s agresivnějším průběhem nemoci a horší odpovědí na léčbu [13]. Vliv mutací *STK11* je ovlivněn také přítomností dalších mutací. Negativní efekt na citlivost k inhibici PD-(L)1 je výraznější u NSCLC s mutací *KRAS*, zatímco u *KRAS* wild-type NSCLC se tento efekt jeví jako oslabený [14]. V komplexní analýze 145 pacientů s NSCLC byla prokázána negativní prediktivní hodnota četných mutací, u mutace *STK11* byl mOS 8 měsíců vs. 17,3 měsíce u pacientů *STK11wt*, u mutací *TP53* (mOS 8,3 vs. 17,3), *KRAS* (mOS 9,2 vs. 15,9) a *KEAP1* (mOS 8,9 vs. 15,9) byl rovněž pozorován horší medián přežití, stav *SMARCA4* neměl vliv na mOS [15]. Nedávná metaanalýza naznačila, že u pacientů s NSCLC a mutací *STK11* nebo *KEAP1* bylo přežití lepší, pokud pacienti dostali imunoterapii s chemoterapií nebo bez ní, ve srovnání s chemoterapií samotnou. ICI zůstávají standardní 1. linií léčby pro tyto pacienty, i když s omezenější účinností, a pacienti s nepříznivými molekulárními charakteristikami, jako je mutace *STK11*, by neměli být apriorně vyřazováni z indikace imunoterapie [16]. Jsou zkoumány i nové terapeutické možnosti pro pacienty s *STK11* mutací, jako je TNG260 (inhibitor CoREST). Dosud nebyla publikována práce, která by v jednom souboru pacientů hodnotila kombinovaný vliv molekulárních charakteristik přítomných i u námi prezentovaného pacienta. Nelze proto spolehlivě určit, který z těchto faktorů vedl k excelentnímu léčebnému efektu, ačkoliv lze předpokládat, že dominantní roli sehrála výrazně zvýšená mutační nálož.

Závěr

Tato kazuistika je dokladem excelentního efektu imunoterapie pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií v 1. linii systémové léčby neskvamózního NSCLC u pacienta s nízkou expresí

PD-L1 a mutací *STK11* jakožto prediktory špatné prognózy a špatné odpovědi na ICI. Kromě právě zmíněné kombinace protichůdných prediktivních markerů je výjimečná také délka trvání remise one-mocnění ve sledování. Vliv na odpověď u tohoto pacienta jistě měla hodnota TMB, avšak široce uznávaný konsenzus ohledně cut-off hodnoty pro NSCLC se stále hledá a TMB zřejmě nebude nikdy jediným prediktivním markerem, a to ani u pacientů s velmi vysokou mutační náloží. Pro uplatňování komutací jako prediktivních markerů je zapotřebí dalších analýz a případně i studií. Dále můžeme v rámci popisu případu v praxi vidět různou dynamiku implementace nových zjištění u klinických studií mezi USA a Evropou, potažmo ČR. V rámci aktuálních doporučení platí indikace reflexního testování PD-L1 exprese u všech nově diagnostikovaných NSCLC. Nejedná se však o jediný prediktivní marker odpovědi na terapii ICI. Vhodné je při výběru strategie léčby využívat další komplexní prediktivní markery dostupné z panelu NGS, který je u metastatických NSCLC proveden na žádost onkologa, avšak do jisté míry probíhá téměř reflexně u všech pacientů. Limitací našich závěrů je fakt, že se jedná o jednotlivé pozorování s omezenou zobecnitelností.

Literatura

1. Krejčí D, Mužík J, Šnábl I et al. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. [online]. Brno: Masarykova univerzita 2024. [cit. 2026-03-09]. Dostupné z: <https://www.svod.cz>.
2. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G et al. Pembrolizumab Plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1992–1998. doi: 10.1200/JCO.22.01989.
3. Bai R, Lv Z, Xu D et al. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res* 2020; 8: 34. doi: 10.1186/s40364-020-00209-0
4. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(11): 655–668. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.88.
5. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med* 2018; 24(12): 1852–1858. doi: 10.1038/s41591-018-0255-8.
6. Dev ID, Puranik AD, Singh B et al. Current and future perspectives of PDL1 PET and SPECT imaging. *Semin Nucl Med* 2024; 54(6): 966–975. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.09.008.
7. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab:

prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(10): 1353–1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

8. Kim ES, Velcheti V, Mekhail T et al. Blood-based tumor mutational burden as a biomarker for atezolizumab in non-small cell lung cancer: the phase 2 B-FIRST trial. *Nat Med* 2022; 28(5): 939–945. doi: 10.1038/s41591-022-01754-x.

9. Ready N, Hellmann MD, Awad MM et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol* 2019; 37(12): 992–1000. doi: 10.1200/JCO.18.01042.

10. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell

lung cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2020–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.

11. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 661–674. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237.

12. Ricciuti B, Wang X, Alessi JV et al. Association of high tumor mutation burden in non-small cell lung cancers with increased immune infiltration and improved clinical outcomes of PD-L1 blockade across PD-L1 expression levels. *JAMA Oncol* 2022; 8(8): 1160–1168. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1981.

13. Facchinetti F, Bluthgen MV, Tergemina-Clain G et al. LKB1/STK11 mutations in non-small cell lung cancer patients: descriptive analysis and prognostic value.

Lung Cancer 2017; 112: 62–68. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.002.

14. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. *J Thorac Oncol* 2022; 17(3): 399–410. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.013.

15. De Giglio A, De Biase D, Favorito V et al. STK11 mutations correlate with poor prognosis for advanced NSCLC treated with first-line immunotherapy or chemo-immunotherapy according to KRAS, TP53, KEAP1, and SMARCA4 status. *Lung Cancer* 2025; 199: 108058. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.108058.

16. Di Federico A, De Giglio A, Gelsomino F et al. Predictors of survival to immunotherapy and chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2023; 115(1): 29–42. doi: 10.1093/jnci/djac205.

Detekce RET fúze v pokročilé fázi léčby NSCLC a následná dlouhodobá kontrola onemocnění selperkatinibem

Detection of RET fusion in late-line treatment of NSCLC followed by long-term disease control with selpercatinib

Šuranová M.¹, Bílek O.², Neumann A.³, Berkovcová J.⁴, Kazda T.⁵, Kiss I.²

¹ LF MU, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

³ Úsek radiologie, MOÚ, Brno

⁴ Úsek diagnostické patologie, MOÚ, Brno

⁵ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Fúze s genem *RET* představují vzácnou, avšak klinicky významnou genetickou alteraci u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), zejména adenokarcinomu, s prevalencí přibližně 1–2 %. Identifikace této driver mutace umožnila zavedení selektivních inhibitorů RET tyrozinkinázy, které významně zlepšují léčebné výsledky těchto pacientů. Molekulární testování vč. detekce fúzí s genem *RET* je v současnosti standardní součástí diagnostického algoritmu pokročilého NSCLC. **Popis případu:** Prezentujeme kazuistiku 55leté pacientky, nekuřačky, s metastatickým adenokarcinomem plic s postižením centrálního nervového systému (CNS). Při vstupním molekulárním vyšetření nebyly prokázány alterace genů *EGFR*, *ALK* ani *ROS1* a exprese PD-L1 byla negativní. Pacientka podstoupila radioterapii mozku s šetřením hipokampů a následně tři linie systémové léčby zahrnující chemoterapii a imunoterapii. Při progresi onemocnění byla v rámci rebiopsie supraklavikulární metastázy provedena analýza metodou sekvenování nové generace, která prokázala fúzi s genem *RET*. Na základě tohoto nálezu byla v lednu 2022 zahájena léčba selperkatinibem ve 4. linii. Terapie vedla k rychlé a hluboké léčebné odpovědi vč. kompletní regrese metastáz v CNS. Léčba byla dobře tolerována; iniciální hepatotoxicita byla zvládnuta úpravou dávky. Pacientka zůstává na terapii téměř 4 roky s přetrvávající kontrolou onemocnění. **Závěr:** Kazuistika zdůrazňuje význam komplexního molekulárního testování u pacientů s pokročilým NSCLC. Identifikace fúze s genem *RET* může umožnit nasazení vysoce účinné cílené léčby i po selhání více linií systémové terapie.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – fúze s genem *RET* – cílená léčba – selperkatinib

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

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

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

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



MUDr. Ondřej Bílek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: ondrej.bilek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 5. 2026

Přijato/Accepted: 30. 6. 2026

doi: 10.48095/ccko2026368

Summary

Background: *RET* gene fusions represent a rare but clinically relevant genetic alteration in non-small cell lung cancer (NSCLC), particularly in adenocarcinoma, with a prevalence of approximately 1–2%. Identification of this driver mutation has enabled the development of selective *RET* tyrosine kinase inhibitors, which significantly improve treatment outcomes in these patients. Molecular testing, including detection of *RET* fusions, is currently a standard component of the diagnostic algorithm for advanced NSCLC. **Case report:** We present the case of a 55-year-old female non-smoker diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma with central nervous system (CNS) involvement. Initial molecular testing revealed no alterations in *EGFR*, *ALK*, or *ROS1*, and PD-L1 expression was negative. The patient underwent hippocampus-avoiding whole-brain radiotherapy followed by three lines of systemic treatment including chemotherapy and immunotherapy. Upon disease progression, next-generation sequencing analysis of a rebiopsy specimen obtained from a supraclavicular metastasis identified a *RET* gene fusion. Based on this finding, treatment with selpercatinib was initiated in January 2022 as the fourth-line therapy. Treatment resulted in a rapid and profound response, including complete regression of CNS metastases. Therapy was well tolerated; initial hepatotoxicity was successfully managed by dose reduction. The patient has remained on *RET* inhibitor therapy for nearly 4 years with sustained disease control. **Conclusion:** This case highlights the importance of comprehensive molecular testing in patients with advanced NSCLC. Identification of *RET* fusion may enable the use of highly effective targeted therapy even after failure of multiple lines of systemic treatment.

Key words

non-small cell lung cancer – *RET* fusion – targeted therapy – selpercatinib

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) představuje přibližně 85 % všech karcinomů plic a zůstává hlavní příčinou úmrtí v souvislosti se zhoubným nádorem [1]. Většina případů je spojena s kouřením. Významným epidemiologickým trendem posledních let je však narůstající incidence plicního adenokarcinomu, často u pacientů bez kuřácké anamnézy. Významný onkogenní potenciál mají specifické řídicí genové mutace (driver mutations – mutace přímo poskytující buňce selektivní růstovou výhodu), které dělí NSCLC na molekulárně definované podjednotky, a svědčí o vysoké heterogenitě onemocnění [2].

Mezi vzácné, avšak terapeuticky významné genetické aberace patří fúze s genem *RET*, které jsou přítomny přibližně u 1–2 % plicních adenokarcinomů a častěji se vyskytují u pacientů bez kuřácké anamnézy [3]. Nejčastější fúzní partneři, např. *KIF5B* nebo *CCDC6*, vedou ke konstitutivní aktivaci signálních drah podporujících proliferaci a přežívání nádorových buněk [4]. Nádory s představou genu *RET* mohou vykazovat agresivnější biologické chování a mají vyšší tendenci metastazovat do centrálního nervového systému (CNS) [5].

Standardní cytotoxická léčba, typicky kombinace platinového derivátu s pemetrexedem, poskytuje u *RET*-pozitivních nádorů obvykle pouze omezenou a časově limitovanou kontrolu

onemocnění. Imunoterapie může být méně účinná, což bývá přisuzováno nízké nádorové mutační zátěži a nižší míře infiltrace nádoru T-lymfocyty [6]. Naproti tomu selektivní inhibitory *RET*, jako jsou selpercatinib a pralsetinib, vykazují vysokou léčebnou účinnost a často vedou k rychlým a hlubokým léčebným odpovědím [7,8].

Tato kazuistika demonstruje klinický význam detekce fúze s genem *RET* a dokumentuje dlouhodobý přínos léčby selpercatinibem u pacientky s pokročilým NSCLC s metastatickým postižením CNS.

Popis případu

Pacientka, 55 let, nekuřačka, byla od dubna 2019 došetřována pro progresující kašel a dušnost. Bronchoskopicky byly zjištěny přímé i nepřímé známky tumoru v pravém hlavním bronchu. Histologické vyšetření potvrdilo diagnózu plicního adenokarcinomu bez průkazu alterací *EGFR*, *ALK* a *ROS1* a s negativní expresí PD-L1. Vyšetření PET/CT prokázalo infiltrát v pravém plicním hilu (41 × 27 mm) s patologickými lymfatickými uzlinami v horním mediastinu, paratracheálně a subkarinálně, dále ložisko v apexu segmentu S6 pravé plíce. Magnetická rezonance (MR) mozku ukázala mnohočetné drobné metastázy v obou hemisférách (obr. 1).

V květnu 2019 zahájila pacientka 1. linii systémové léčby kombinací karboplatiny a pemetrexedu. Současně podstoupila radioterapii mozku s šetřením

hipokampů (hippocampus-avoiding whole brain radiotherapy – HA-WBRT) v celkové dávce 30 Gy, kterou dobře tolerovala. Následně pokračovala v udržovací léčbě pemetrexedem do srpna 2020, kdy byla zjištěna progresse onemocnění v plicích a mediastinu.

V září 2020 pacientka zahájila 2. linii léčby imunoterapií atezolizumabem. Léčba byla dobře tolerována bez rozvoje imunitně podmíněných nežádoucích účinků, po šesti aplikacích však byla klinicky i dle CT vyšetření konstatována výrazná progresse onemocnění v plicích.

V únoru 2021 byla zahájena 3. linie léčby docetaxelem v dávce 35 mg/m² každé 2 týdny. Léčba byla dobře tolerována, dominovala únava. Kontrolní CT vyšetření v červnu 2021 prokázalo mírnou regresi postižení plic, plicních hilů a mediastina přibližně o 20 %. Současně byla zaznamenána progresse krční lymfadenopatie vlevo. MR mozku z 9. 6. 2021 odhalilo nové drobné metastázy supra- i infratentoriálně. Pacientka následně podstoupila reiradiaci mozkových metastáz ve formě HA-WBRT v celkové dávce 20 Gy a radioterapii oblasti levé nadklíčkové krajiny v dávce 30 Gy.

V prosinci 2021 dle CT vyšetření přetrvával miliární rozsev oboustranných plicních metastáz, nově byla popsána sklerotická léze pravé lopaty kosti kyčelní, suspektní z metastatického postižení. MR mozku ze dne 9. 12. 2021 potvrdila

stabilní nález v CNS z hlediska velikosti i počtu lézí.

V rámci nově dostupné molekulární genetické diagnostiky bylo z histologického materiálu rebiopsie metastázy levé nadklíčkové uzliny provedeno vyšetření metodou sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) pomocí panelu TSO 500 (Illumina), které prokázalo přítomnost fúzního genu *KIF5B::RET*.

V lednu 2022 pacientka zahájila 4. linii léčby selperkatiniibem ve standardní dávce 160 mg 2× denně. Léčba byla komplikována hepatotoxicitou stupně 3 bez elevace bilirubinu. Po dočasném přerušení terapie došlo k rychlé normalizaci jaterních enzymů a pacientka pokračovala v léčbě v redukované dávce 80 mg 2× denně.

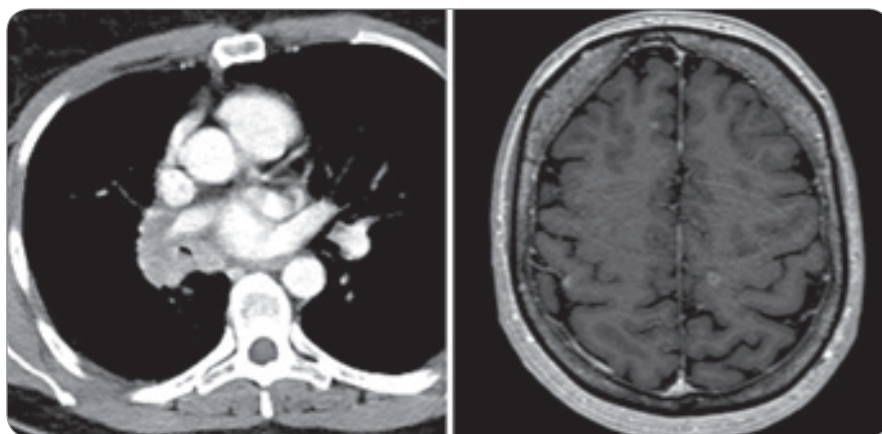
Krátce po zahájení léčby selperkatiniibem došlo k výraznému zlepšení klinického stavu pacientky, s vymizením kašle a ústupem dušnosti. Kontrolní CT prokázalo téměř kompletní regresi metastázy levé nadklíčkové uzliny a miliárního rozsevu plicních metastáz. MR mozku rovněž prokázalo téměř kompletní regresi mozkových i mozečkových metastáz.

V březnu 2023 bylo diagnostikováno nové ložisko v pravé plíci, suspektní z metastatického postižení. Pacientka podstoupila stereotaktickou radioterapii ložiska v dávce 12 × 3 Gy. Léčba byla komplikována přechodnou dysfagií mírného stupně.

Pacientka nadále pokračuje v léčbě selperkatiniibem v redukované dávce s dobrou tolerancí a přetrvávající výbornou kontrolou onemocnění. V současnosti trvá léčba 54 měsíců od zahájení terapie selperkatiniibem a 87 měsíců od stanovení diagnózy metastatického NSCLC.

Detekce fúzí s genem *RET*

Detekce fúzí s genem *RET* může být provedena několika metodami molekulární diagnostiky. Mezi tradiční přístupy patří fluorescenční *in situ* hybridizace nebo imunohistochemie, jejichž využití je však v současnosti omezené. V klinické praxi je dnes preferováno NGS, které umožňuje současnou detekci širokého spektra genetických alterací vč. genových fúzí. RNA-based NGS panely jsou považovány



Obr. 1. Centrálně uložený tumor pravé plíce před zahájením léčby. Drobné kortikálně uložené metastázy obou mozkových hemisfér.

za nejcitlivější metodu pro identifikaci *RET* fúzí, protože umožňují přesnou detekci různých fúzních partnerů [9].

Studie LIBRETTO-001

Selperkatiniib je vysoce selektivní inhibitor tyrozinkinázy *RET*. Jeho účinnost a bezpečnost byly hodnoceny ve studii fáze I/II LIBRETTO-001, která zahrnovala pacienty s pokročilými solidními tumory s přestavbou genu *RET* [10]. Do analýzy bylo zařazeno 144 pacientů s NSCLC, z nichž 105 bylo předléčeno platinovou chemoterapií; část pacientů byla dříve léčena také multikinázovými inhibitory s anti-*RET* aktivitou (48 %) nebo imunitními inhibitory PD-1/PD-L1 (55 %). Dalších 39 pacientů nebylo dosud systémově léčeno.

V I. fázi byla podávána eskalační dávka selperkatiniibu 20–240 mg 2× denně, následně ve II. fázi bylo použito doporučené dávkování 160 mg 2× denně. Primárním cílem studie byla celková léčebná odpověď (objective response rate – ORR). U pacientů předléčených platinovou chemoterapií bylo dosaženo ORR 64 %, v podskupině dosud neléčených pacientů 85 %. Významná byla rovněž intrakraniální aktivita léčby, u pacientů s měřitelnými metastázami v CNS byla zaznamenána intrakraniální odpověď u 91 % nemocných (10 z 11 pacientů) [7].

Dlouhodobá analýza studie LIBRETTO-001 dále prokázala významný přínos léčby z hlediska přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) i celkového

přežití (overall survival – OS). U předléčených pacientů činil medián PFS 24,9 měsíce (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 19,3–35,2) a medián OS 47,6 měsíce (95% CI 35,9–NE) při mediánu sledování 44,6 měsíce. Ve skupině dosud neléčených pacientů dosáhl medián PFS 22,0 měsíce (95% CI 13,8–NE), zatímco medián OS nebyl dosažen (95% CI 37,8–NE) při mediánu sledování 41,9 měsíce. Pětileté OS činilo 47,4 % (95% CI 50–63) u předléčených pacientů a 52,3 % (95% CI 52–76) u pacientů bez předchozí systémové léčby [11].

Většina nežádoucích účinků selperkatiniibu byla stupně 1–2. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byly arteriální hypertenze (14 %), elevace alaninaminotransferázy (ALT) (13 %) a asparátaminotransferázy (AST) (10 %), dále hyponatremie (6 %) a lymfopenie (6 %).

Na základě výsledků studie LIBRETTO-001 schválila Evropská léková agentura EMA selperkatiniib k léčbě pokročilého NSCLC s přestavbou genu *RET* [12]. V současnosti je selperkatiniib registrován a hrazen v 1. i v dalších liniích systémové léčby [13].

Diskuze

Tento případ potvrzuje klíčový význam komplexního molekulárního testování u pacientů s NSCLC, které má zásadní vliv na volbu léčebného postupu i prognózu pacienta. Testování genetických alterací vč. fúzí genu *RET* je dnes standardní součástí diagnostického

algoritmu pokročilého neskvamózního NSCLC doporučovaného mezinárodními guidelines [14].

Fúze genu *RET* se vyskytují přibližně u 1–2 % plicních adenokarcinomů a častěji jsou diagnostikovány u pacientů bez kuřácké anamnézy. V minulosti byly terapeutické možnosti u RET-pozitivního NSCLC omezené a multikinázové inhibitory s anti-RET aktivitou vykazovaly pouze omezenou účinnost a vyšší toxicitu [15]. Zásadní změnu v léčbě přineslo zavedení selektivních inhibitorů RET – tyrozinkinázy selperkatinibu a pralsetinibu, které prokázaly vysokou účinnost, vč. intrakraniální aktivity [7,8]. Léčebná odpověď pozorovaná u naší pacientky je v souladu s těmito výsledky.

Specifickým aspektem prezentovaného případu je pozdější identifikace fúze s genem *RET* metodou NGS. Odklad testování souvisel s postupným zaváděním této diagnostické metody do klinické praxe v České republice a také s limitovaným histologickým materiálem, který musel být získán opakovanou biopsií v době progresu onemocnění. V současnosti je testování pomocí NGS k dispozici již v době stanovení diagnózy neskvamózního NSCLC [13].

Dlouhodobá kontrola onemocnění selperkatinibem po dobu více než 4 let ve 4. linii léčby ukazuje, že i u těžce předlčených pacientů může cílená inhibice aktivovaného receptoru RET zásadně změnit průběh onemocnění. V současné

době je u pacientů s pokročilým NSCLC s přestavbou genu *RET* doporučeno zahájení terapie RET inhibitory v 1. linii léčby [13].

Závěr

Prezentovaná kazuistika dokumentuje význam komplexního molekulárního testování u pacientů s pokročilým NSCLC. Identifikace fúze fúzního genu *KIF5B::RET* umožnila zahájení cílené léčby selperkatinibem, která vedla k rychlé a hluboké léčebné odpovědi vč. kompletní regrese metastáz v CNS. Dlouhodobá kontrola onemocnění potvrzuje vysokou účinnost selektivních inhibitorů RET. Tato kazuistika připomíná význam molekulárního testování v rámci diagnostického algoritmu NSCLC a jeho zásadní dopad na další léčebnou strategii.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Brno: Masarykova univerzita 2005. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A et al. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol* 2021; 12(4): 217–237. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.217.
3. Lin C, Wang S, Xie W et al. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Biol Ther* 2015; 16(7): 1019–1028. doi: 10.1080/15384047.2015.1046649.
4. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 173–186. doi: 10.1038/nrc3680.
5. Ackermann CJ, Stock G, Tay R et al. Targeted therapy for RET-rearranged non-small cell lung cancer: clinical development and future directions. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 7857–7864. doi: 10.2147/OTT.S171665.

6. Negrao MV, Skoulidis F, Montesin M et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer* 2021; 9(8): e002891. doi: 10.1136/jitc-2021-002891.
7. Dilon A, Oxnard GR, Tan DS et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813–824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653.
8. Gainor JF, Curigiano G, Kim DW et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 959–969. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
9. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(3): 321–346. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP.
10. Dilon A, Oxnard G, Wirth L et al. PL02.08 registration results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of LOXO-292 in patients with RET fusion-positive lung cancers. *J Thoracic Oncol* 2019; 14(10): S6–S7. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.059.
11. Gautschi O, Park K, Solomon BJ et al. Selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: final safety and efficacy, including overall survival, from the LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2025; 43(15): 1758–1764. doi: 10.1200/JCO-24-02076.
12. European Medicines Agency. Retsevmo – selpercatinib. [online]. [cit. 2021-8-29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-retsevmo_en.pdf.
13. Linkos. Modrá kniha České onkologické společnosti (31. aktualizace). [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
14. Suay G, Aparisi F, Juan-Vidal O. European Society of Medical Oncology (ESMO) guidelines for oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a personalized treatment for each patient. *Chin Clin Oncol* 2024; 13(3): 46. doi: 10.21037/cco-23-100.
15. Subbiah V, Cote GJ. Advances in targeting RET-dependent cancers. *Cancer Discov* 2020; 10(4): 498–505. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1116.

Pregnancy-associated *EGFR*-mutant lung adenocarcinoma in a TB-endemic region – diagnostic bias and therapeutic barriers

S těhotenstvím související adenokarcinom plic s mutací *EGFR* v oblasti s endemickým výskytem tuberkulózy – diagnostická zkreslení a terapeutické překážky

Hafiz M.^{1,2}, Icksan A. G.³, Andarini S.^{1,4,5}, Karim N. M.⁶, Harlivasari A. D.², Syuaib F. I.^{4,5}, Widyawati R.⁷, Herdawati T.⁷

¹ Lung Cancer Center, MRCCC Siloam Hospitals Semanggi, Jakarta, Indonesia

² Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Budhi Asih General Hospital, Jakarta, Indonesia

³ Department of Radiology, Universitas PRIMA, Medan, Indonesia

⁴ Division of Thoracic Oncology, Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia

⁵ Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

⁶ Department of Radiology, Budhi Asih General Hospital, Jakarta, Indonesia

⁷ Department of Anatomical Pathology, Budhi Asih General Hospital, Jakarta, Indonesia

Introduction

Non-small cell lung cancer (NSCLC) in young, non-smoking women is frequently associated with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. Globally, the therapeutic landscape for *EGFR*-mutated NSCLC has shifted decisively toward frontline next-generation targeted therapies. Based on landmark data from the FLAURA and FLAURA2 trials reflected in contemporary European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines, frontline osimertinib, administered as a monotherapy or in combination with platinum-pemetrexed chemotherapy, is now established as the preferred first-line therapy due to its superior efficacy and central nervous system penetration. More recently, the MARIPOSA trial demonstrated improved progression-free survival (PFS) with amivantamab plus lazertinib compared with osimertinib, further expanding frontline treatment options for *EGFR*-mutated NSCLC [1–3]. Historically, treatment relied on first-generation *EGFR* tyrosine ki-

nase inhibitors (TKIs), such as erlotinib or gefitinib. While these agents offered significant clinical benefits over conventional chemotherapy, they inevitably led to acquired resistance, most commonly mediated by secondary T790M mutation [4,5]. However, access to third-generation *EGFR*-targeted therapies remains uneven across many low- and middle-income countries (LMICs). In Indonesia, financial constraints, reimbursement limitations, and drug availability continue to influence treatment selection. Consequently, sequencing first-generation *EGFR*-TKIs followed by subsequent therapy at disease progression remains a pragmatic reality in routine clinical practice [6,7].

Pregnancy-associated lung cancer (PALC) is rare and frequently diagnosed at an advanced stage. Respiratory symptoms are often dismissed as physiological changes of pregnancy, and concerns regarding fetal radiation exposure frequently delay mandatory diagnostic investigations. In tuberculosis (TB)-endemic regions such as Indonesia,

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

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

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

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



Dr. Muhammad Hafiz, SpP

Lung Cancer Center
MRCCC Siloam Hospitals Semanggi
Jl. Garnisun Dalam No. 2-3 Semanggi
12930 Jakarta
Indonesia
e-mail: mhafiz.alkaf@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 2. 6. 2026

Accepted/Přijato: 12. 8. 2026

doi: 10.48095/ccko2026372

these challenges may be further compounded. Persistent respiratory symptoms in young patients are often initially

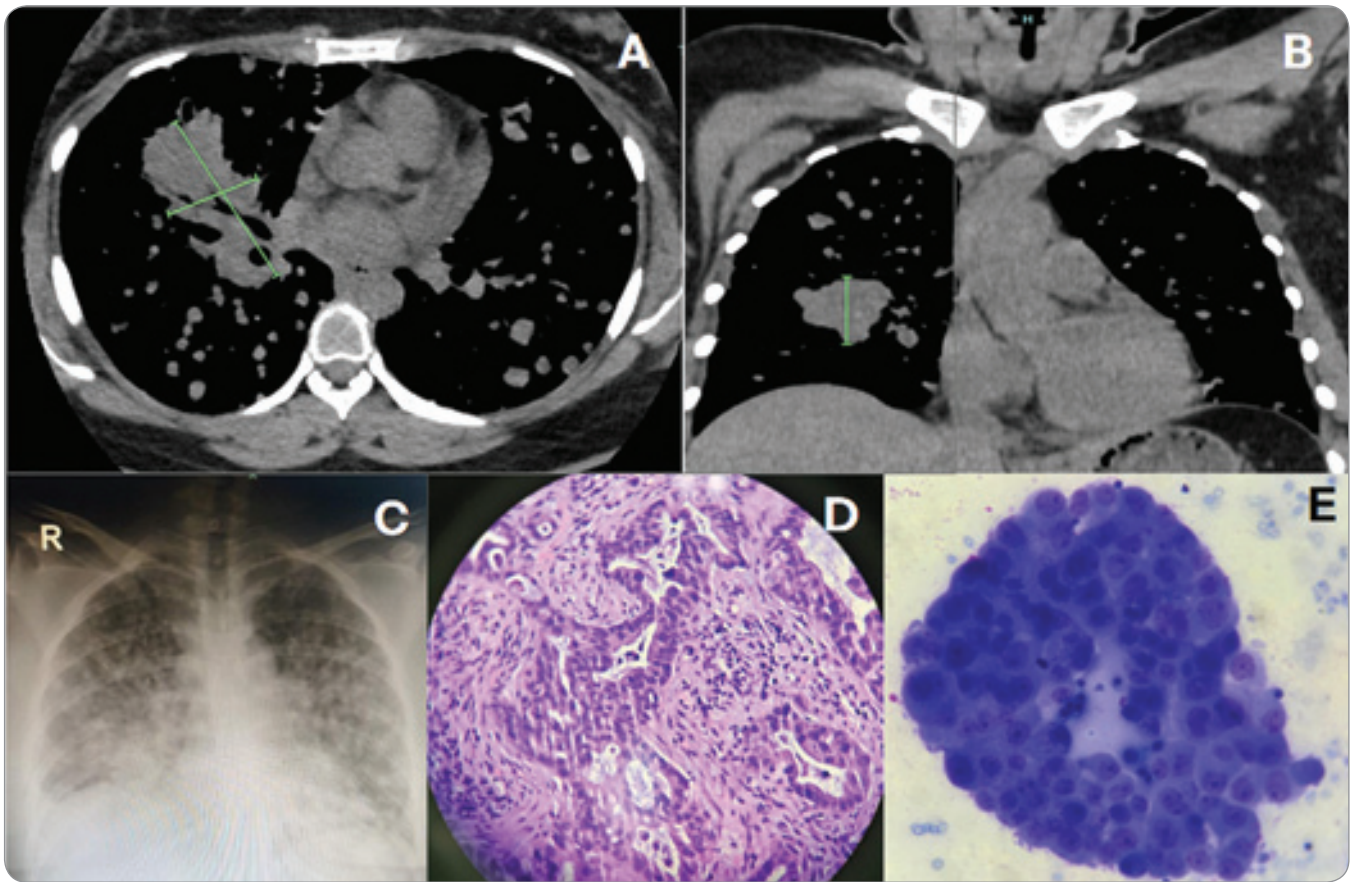


Fig. 1. Baseline diagnostic workup.

A, B) Axial and coronal chest CT images demonstrating the primary right lung mass; C) baseline chest radiograph showing multiple bilateral pulmonary nodules; D, E) histopathology and cytology findings confirmed adenocarcinoma.

attributed to pulmonary TB, creating a diagnostic anchoring bias that delays oncologic evaluation, staging, and molecular profiling [8,9]. We report a case of pregnancy-associated *EGFR*-mutant lung adenocarcinoma that illustrates both diagnostic delays related to TB-associated anchoring bias and a resource-constrained treatment pathway necessitated by limited local access to contemporary targeted therapies.

Case presentation

A 28-year-old non-smoking woman, with no prior medical history, presented in November 2023 with worsening dyspnea and a persistent cough 2 months in duration. She had initially been treated empirically for clinical pulmonary TB for over a month at a primary care facility without clinical improvement. At presentation, she was at term gestation, tachypneic with bilateral lung crackles,

and had an oxygen saturation of 94% on room air. Computed tomography (CT) of the chest revealed a spiculated solid peri-bronchial mass involving segments IV and VI of the right lung, measuring $7.54 \times 3.9 \times 3.4$ cm, alongside numerous pulmonary nodules in both lungs (Fig. 1A and 1B). A prior chest radiograph demonstrated consolidation in the right perihilar region and multiple bilateral nodules (Fig. 1C). Bronchoscopy was safely performed during the peripartum period, followed by successful delivery of a healthy infant, who was subsequently formula-fed and remains healthy to date. Histopathology and cytology (Fig. 1D and 1E) revealed non-small cell carcinoma consistent with adenocarcinoma. Molecular analysis confirmed an *EGFR* exon 19 deletion. Contrast-enhanced brain CT demonstrated two enhancing metastatic nodules with perifocal edema measuring

2.3×2.2 cm and 2.4×2.9 cm (Fig. 2A and 2B), consistent with stage IV disease.

The patient initiated erlotinib (150 mg daily) 1 week after delivery to allow adequate post-surgical wound healing. Treatment was initiated promptly after delivery because of the advanced stage of disease. She received concurrent whole-brain radiotherapy (WBRT) administered over 10 fractions (total dose 30 Gy) using three-dimensional conformal radiotherapy. A follow-up chest radiograph obtained after 3 months demonstrated marked regression of the primary lung mass and complete disappearance of the bilateral pulmonary nodules (Fig. 3A). According to RECIST version 1.1, measurable residual disease demonstrated an approximately 70.8% reduction in the sum of the diameters compared with baseline, which was consistent with a deep partial response (Fig. 3B). Follow-up brain CT demonstrated a stable hypodense area

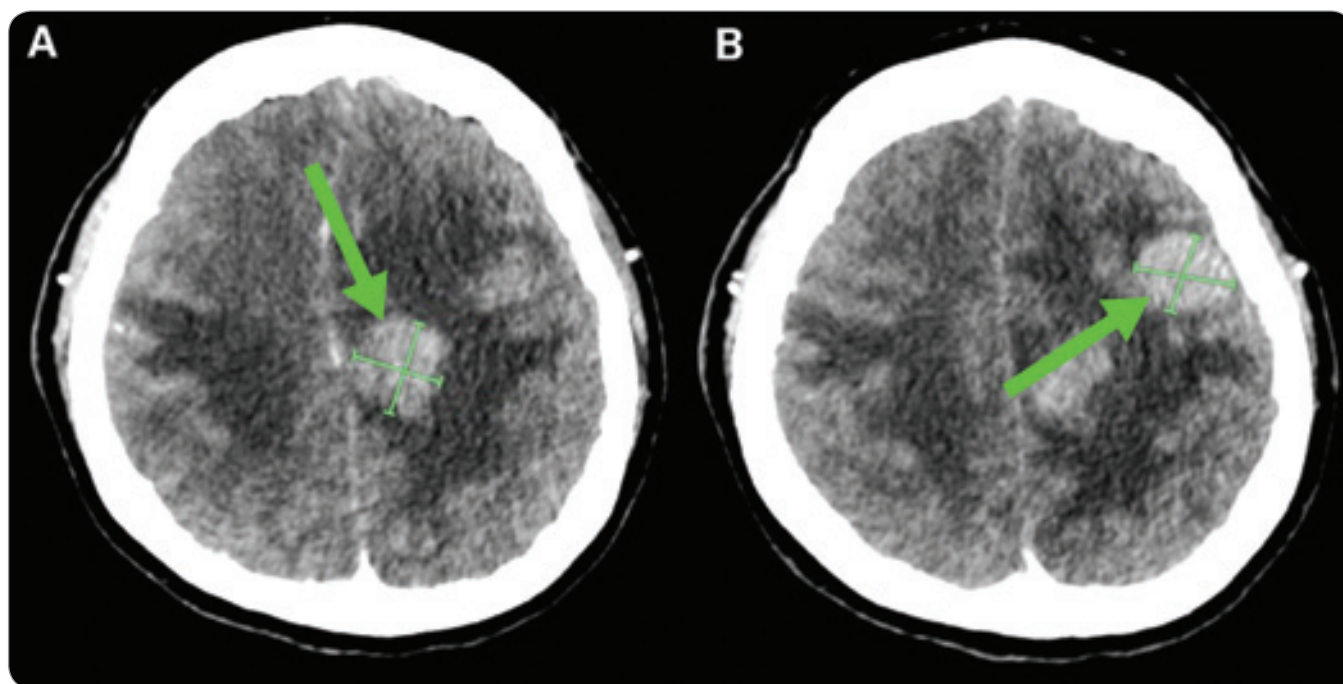


Fig. 2. Baseline brain imaging.

Contrast-enhanced brain CT demonstrating two metastatic nodules with prominent peritumoral vasogenic edema.

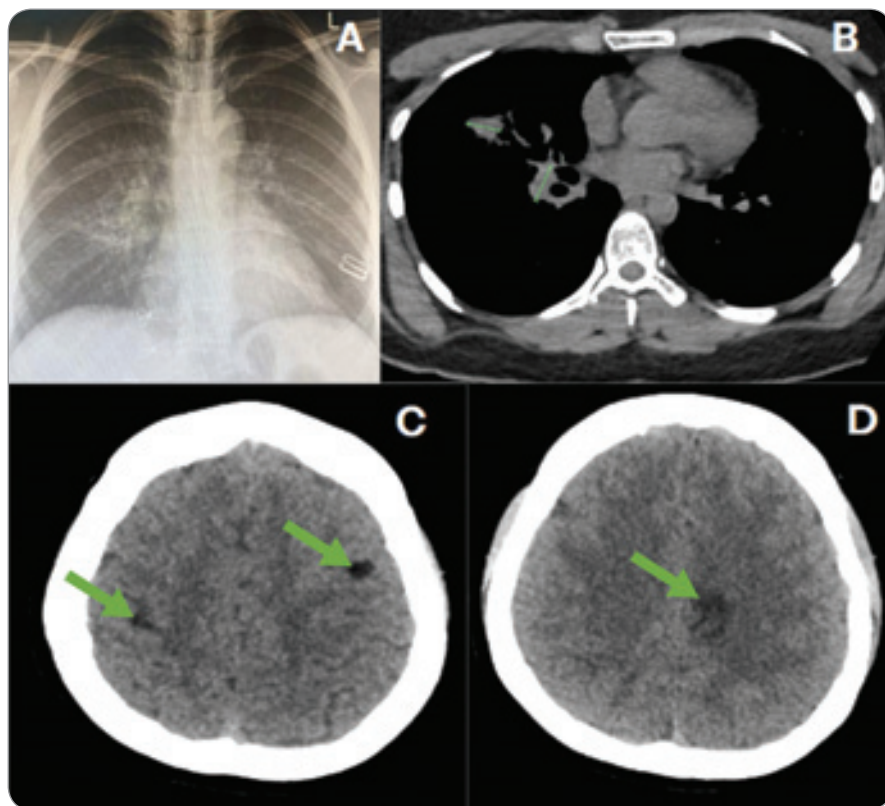


Fig. 3. Early treatment response 3 months post-therapy (February 2024).

A) A follow-up chest radiograph demonstrating a marked reduction in bilateral pulmonary nodules; B) axial chest CT showing a 70.8% reduction in target lesion size, consistent with a deep partial response according to RECIST 1.1 criteria; C, D) follow-up brain CT demonstrating stable treated lesions and complete resolution of surrounding edema.

without surrounding cerebral edema (Fig. 3C and 3D).

The patient experienced a favorable clinical course, achieving a PFS of 24 months on first-line erlotinib. In January 2026, routine follow-up imaging revealed enlargement of the primary lung mass to $7.1 \times 5.5 \times 3.3$ cm (Fig. 4A and 4B) representing an approximate 68% increase from the nadir, confirming progressive disease. Tissue re-biopsy demonstrated persistence of the original *EGFR* exon 19 deletion together with acquisition of the *EGFR* T790M mutation. Because third-generation TKI therapy was financially inaccessible and not covered by local public insurance frameworks, a resource-constrained treatment strategy was adopted. This consisted of continuing erlotinib combined with carboplatin (AUC 5) and paclitaxel (175 mg/m^2), administered every 3 weeks for four cycles. Treatment was well tolerated, with only grade 1 diarrhea reported. A follow-up chest CT in June 2026 demonstrated radiologically stable disease (Fig. 4C and 4D). Written informed consent for publication was obtained from the patient. A treatment timeline is provided (Scheme 1).

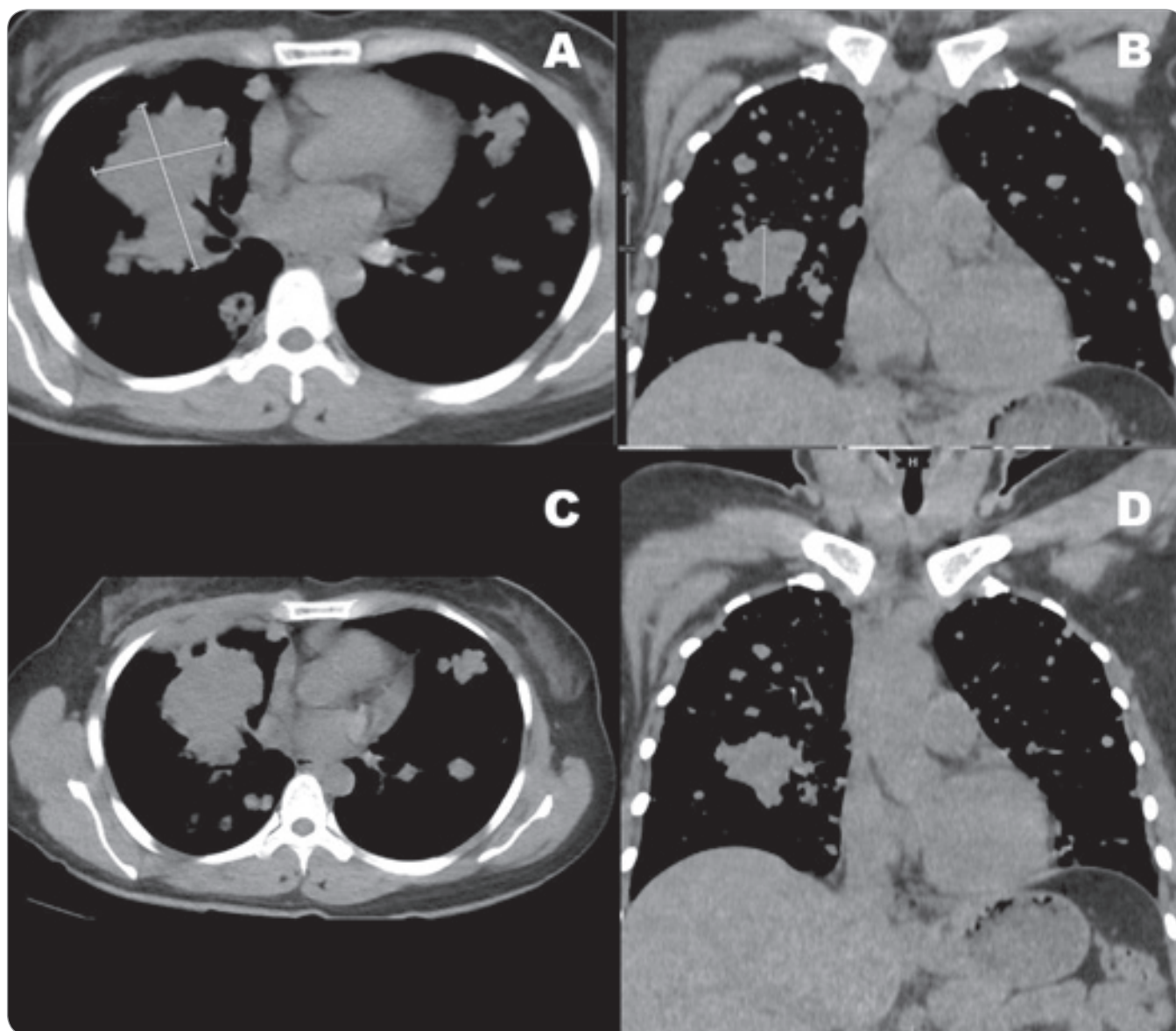


Fig. 4. Disease progression and stabilization.

A, B) Chest CT performed in January 2026 demonstrated enlargement of the primary lung mass; C, D) follow-up chest CT performed in June 2026 demonstrated stable disease.

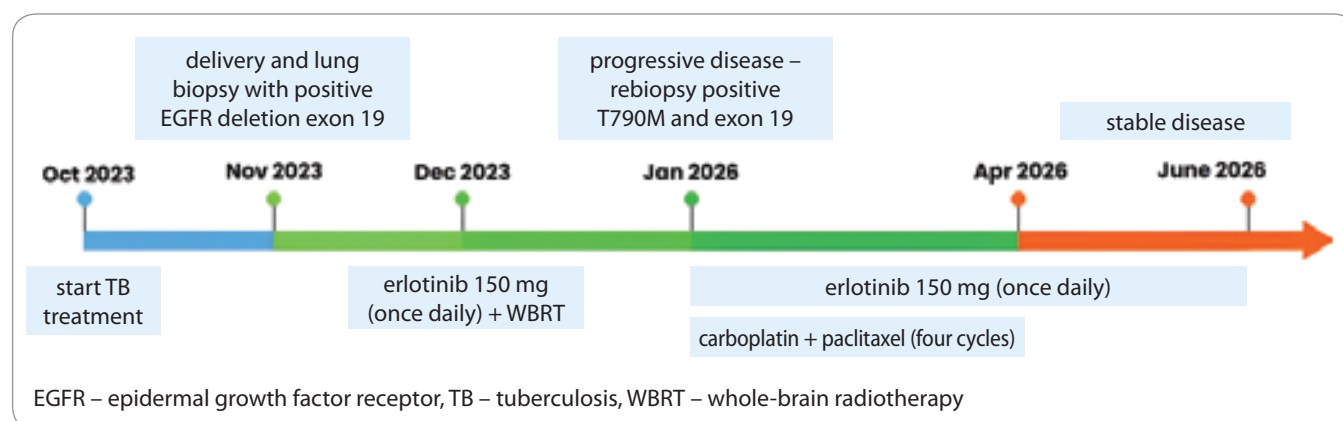
Discussion

A key clinical message from this case is the diagnostic delay resulting from anchoring bias in a TB-endemic setting. Anchoring bias occurs when clinicians rely excessively on an initial diagnostic impression and fail to sufficiently adjust their assessment in response to subsequent findings [10]. In TB-endemic regions, young, non-smoking adults presenting with constitutional symptoms, cough, and pulmonary infiltrates are often initially suspected of having pulmonary TB, creating a profound diag-

nostic preoccupation that delays the recognition of malignancy [11]. Because advanced lung adenocarcinoma and pulmonary TB share overlapping clinical and radiological features, including pleural involvement, consolidation, and pulmonary nodules, malignancy may not be immediately considered. In the present case, the initial diagnostic anchoring resulted in empirical anti-TB treatment and delayed definitive oncologic evaluation. These findings highlight the importance of maintaining a broad differential diagnosis and pursuing tissue confirmation

when patients fail to demonstrate early clinical or radiological improvement after initiating anti-TB therapy.

Beyond the diagnostic challenges, this case illustrates the impact of limited access to contemporary targeted therapies in resource-constrained healthcare systems. Current ESMO clinical practice guidelines recommend frontline third-generation *EGFR*-TKIs such as osimertinib as the preferred treatment for patients with advanced *EGFR*-mutated NSCLC. However, implementing these recommendations remains challenging



Scheme 1. Treatment timeline from initial anti-TB therapy through EGFR-targeted treatment, disease progression, re-biopsy, and subsequent chemotherapy.

in many LMICs, where financial constraints, reimbursement limitations, and restricted access to molecular diagnostics influence treatment decisions. Consequently, treatment pathways involving first-generation EGFR-TKIs followed by subsequent therapy at progression continue to be encountered in routine clinical practice. The management strategy described in this report therefore reflects the realities of resource-constrained settings rather than a preferred contemporary treatment standard.

PALC, defined as lung cancer diagnosed during pregnancy or within 1 year postpartum, is an exceptionally rare clinical entity and is frequently diagnosed at an advanced stage [12]. Consistent with previously reported cohorts, our patient was a young, non-smoking woman with adenocarcinoma harboring an actionable *EGFR* mutation. Prior studies demonstrated a high prevalence of targetable driver alterations among patients with PALC, with *EGFR* mutations and anaplastic lymphoma kinase rearrangements accounting for the vast majority of cases [13]. This distinct molecular profile underscores the importance of rapid, comprehensive molecular profiling in this population, as identifying actionable genomic alterations dramatically influences both maternal survival and therapeutic decisions [14]. Molecular reassessment at progression remains essential even when access to recommended second-line therapies is restricted. In our patient, a repeat biopsy

confirmed the persistence of the original *EGFR* exon 19 deletion together with the acquisition of the T790M mutation, illustrating clonal evolution during EGFR-targeted therapy. Following disease progression, erlotinib was continued concurrently with carboplatin and paclitaxel. While the clinical rationale was to maintain pressure on potentially sensitive systemic clones in the absence of osimertinib, the clinical significance of this approach must be interpreted cautiously. The phase III IMPRESS trial demonstrated no PFS benefit from continuing a first-generation EGFR-TKI alongside chemotherapy. Therefore, efficacy conclusions cannot be drawn from this single patient observation, and this treatment course should be regarded as a descriptive account of management under resource constraints rather than a therapeutic recommendation [15]. Similarly, while the patient achieved a prolonged 24-month PFS on erlotinib, the potential contribution of upfront WBRT to systemic disease kinetics remains speculative. Although WBRT provides vital intracranial control, its role in extending systemic PFS cannot be definitively established.

Conclusion

This case underscores the significant diagnostic and therapeutic challenges of managing pregnancy-associated lung adenocarcinoma in a resource-constrained, TB-endemic setting. In these environments, diagnostic anchoring bias toward infectious etiologies can

critically delay oncologic evaluation in young, non-smoking adults presenting with persistent respiratory symptoms. Early tissue diagnosis and comprehensive molecular profiling are essential to identify actionable driver mutations, because optimal clinical outcomes depend on reliable access to contemporary targeted therapies. The clinical course described in this report reflects the pragmatic realities of cancer care in many LMICs, where financial barriers, reimbursement limitations, and restricted drug availability may influence treatment selection. Sequential use of a first-generation EGFR-TKI followed by concurrent TKI-chemotherapy upon disease progression was necessitated by limited access to recommended third-generation therapies rather than contemporary best practice. In alignment with the negative findings of the landmark IMPRESS trial, no efficacy conclusion can be drawn regarding this combination. Ultimately, this case highlights the critical need to maintain clinical vigilance for malignancy in patients with non-resolving respiratory symptoms, perform molecular reassessment at progression to identify resistance mechanisms such as *EGFR* T790M, and actively address disparities in access to effective targeted therapies.

Acknowledgments

The authors sincerely thank the patient and her family for their cooperation, trust, and permission to share this clinical history for medical education. We also acknowledge the multidisciplinary clinical and nursing teams at MRCCC Siloam Hospitals Semanggi and Budhi Asih General Hos-

pital for their dedicated care and support throughout the patient's diagnostic and therapeutic journey.

Informed consent

Written informed consent was obtained directly from the patient for the publication of this case report and any accompanying clinical images.

Author contributions

All authors contributed to the conception, preparation, revision, and final approval of the manuscript.

References

1. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K et al. Survival with osimertinib plus chemotherapy in *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2026; 394(1): 27–38. doi: 10.1056/nejmoa2510308.
2. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(4): 339–357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
3. Cho BC, Lu S, Felip E et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated *EGFR*-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024; 391(16): 1486–1498. doi: 10.1056/nejmoa2403614.
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380–2388. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
6. Ocran Mattila P, Ahmad R, Hasan SS et al. Availability, affordability, access, and pricing of anti-cancer medicines in low- and middle-income countries: a systematic review of literature. *Front Public Health* 2021; 9: 628744. doi: 10.3389/fpubh.2021.628744.
7. Bamodu OA, Chung CC. Cancer care disparities: overcoming barriers to cancer control in low- and middle-income countries. *JCO Glob Oncol* 2024; 10: e2300439. doi: 10.1200/GO.23.00439.
8. Amanda G, Susanto AD, Soehardiman D et al. Adenocarcinoma of the lung with positive epidermal growth factor receptor mutation in pregnancy. *Lung India* 2017; 34(6): 548–551. doi: 10.4103/0970-2113.217574.
9. Zhou JP, Wang Y, Lin YN et al. Clinical features and management of lung cancer during pregnancy: a narrative review based on reported cases. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2023; 4(1): 544–550. doi: 10.1089/whr.2023.0085.
10. Tversky A, Kahneman D. Judgment under uncertainty: heuristics and biases. *Science* 1974; 185(4157): 1124–1131. doi: 10.1126/science.185.4157.1124.
11. Revannasiddaiah S, Madabhavi I, Thakur P et al. Undue delay in the diagnosis of lung cancer due to the clinician's preoccupation with pre-existing tuberculosis. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr1020114932. doi: 10.1136/bcr.2011.4932.
12. Boussios S, Han SN, Fruscio R et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer* 2013; 82(3): 499–505. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.09.002.
13. Yang L, He YT, Kang J et al. Clinical features and intervention timing in patients with pregnancy-associated non-small-cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2021; 13(7): 4125–4136. doi: 10.21037/jtd-21-234.
14. Simons E, Camidge DR. Lung cancer oncogene-directed therapy, fertility, and pregnancy. *J Thorac Oncol* 2024; 19(6): 866–876. doi: 10.1016/j.jtho.2024.01.003.
15. Mok TS, Kim SW, Wu YL et al. Gefitinib plus chemotherapy versus chemotherapy in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer resistant to first-line gefitinib (IMPRESS): overall survival and biomarker analyses. *J Clin Oncol* 2017; 35(36): 4027–4034. doi: 10.1200/JCO.2017.73.9250.

Diagnostic anchoring in metastatic adenocarcinoma – Was the turning point too late?

Dear Editor,
we read with great interest the case report by Pešek et al. published in the August 2026 issue of *Klinická onkologie* entitled “FGFR2 fusion as the key to targeted therapy – a case report with a diagnostic turning point.” The authors appropriately emphasized the importance of repeated biopsy and molecular profiling when clinical behavior is inconsistent with the initial diagnosis. We would like to highlight an additional important lesson from the first case – the possibility of diagnostic anchoring at initial presentation [1].

The patient presented with metastatic adenocarcinoma with multiple pulmonary nodules and dominant hepatic lesions. Most importantly, the authors noted that the pulmonary lesions appeared radiologically more suggestive of metastases, while large liver lesions dominated abdominal imaging. Nevertheless, a primary lung adenocarcinoma was diagnosed based on extensive immunohistochemistry and thyroid transcription factor-1 (TTF-1) positivity.

This underscores an important caveat in TTF-1 interpretation. Although TTF-1 supports pulmonary adenocarcinoma, its expression is not exclusive to lung primaries. Diagnostic performance varies according to tumor type and antibody clone, and TTF-1 positivity has been reported in extrapulmonary adenocarcinomas [2–4]. Consequently,

a positive lineage marker should complement, rather than override, the overall clinical and radiologic presentation.

In this case, the distribution of disease at presentation should arguably have prompted consideration of an extrapulmonary primary, given the liver-dominant disease and metastatic appearance of the pulmonary lesions. A broader differential diagnosis and appropriately directed immunohistochemical panel might therefore have been considered before establishing primary lung cancer as the leading diagnosis. The subsequent liver re-biopsy demonstrated adenocarcinoma of pancreatobiliary origin leading to complete revision of the diagnosis.

We therefore suggest that this episode reflects not only a “diagnostic turning point,” but also diagnostic anchoring – when an initial impression continues to influence subsequent interpretation despite discordant evidence. In metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin, the presumed site is most robust when continuously tested against the entire disease pattern rather than inferred from a single immunohistochemical marker. When radiologic distribution, clinical behavior, and pathology are discordant, early multidisciplinary reassessment and repeat biopsy can help realign treatment with actual tumor biology.

We commend Pešek et al. for demonstrating the value of re-biopsy and



Dr. Muhammad Hafiz, SpP
Lung Cancer Center
MRCCC Siloam Hospitals Semanggi
Jl. Garnisun Dalam No. 2-3 Semanggi
12930 Jakarta
Indonesia
e-mail: mhafiz.alkaf@gmail.com

molecular profiling. Their case also reminds us that revisiting the presumed primary site early may be just as vital as identifying an actionable molecular alteration. Recognizing when to pause and reassess may be the most valuable diagnostic turning point.

References

1. Pešek M, Drösslerová M, Vaněček T et al. FGFR2 fusion as the key to targeted therapy – a case report with a diagnostic turning point. *Klin Onkol* 2026; 39(4): 287–293. doi: 10.48095/ccko2026287.
2. Turner BM, Cagle PT, Sainz IM et al. Napsin A, a new marker for lung adenocarcinoma, is complementary and more sensitive and specific than thyroid transcription factor 1 in the differential diagnosis of primary pulmonary carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(2): 163–171. doi: 10.5858/arpa.2011-0320-OA.
3. Ordóñez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 20(5): 429–444. doi: 10.1097/PAI.0b013e31825439bc.
4. Compérat E, Zhang F, Perrotin C et al. Variable sensitivity and specificity of TTF-1 antibodies in lung metastatic adenocarcinoma of colorectal origin. *Mod Pathol* 2005; 18(10): 1371–1376. doi: 10.1038/modpathol.3800422.



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; 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. **Uroteliální karcinom (UC):** v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s MIUC s expresí PD-L1 $\geq 1\%$; v kombinaci s cisplatinou a gemcitabinem v první linii u dospělých s nereskovatelným nebo metastazujícím UC; v monoterapii lokálně pokročilého nereskovatelného 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 nereskovatelným 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 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 nereskovatelným 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 prvních 4 dávek, 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 prvních 4 dávek, 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 prvních 4 dávek, 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 prvních 4 dávek, dále buď 600 mg s.c. každé 2 týdny, nebo 1200 mg s.c. každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny. **HCC:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, 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 do progresu nebo recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až po dobu 13 cyklů. **Obecně:** léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud 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 systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. Další zvláštní upozornění viz SmPC. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích, lymfopenie, anémie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, bolest hlavy, dyspnoe, kašel, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa, vyrážka, svědění, muskuloskeletální bolest, artralgie, únava, pyrexie, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, kreatininu, lipázy, amylázy, a dále také hyponatremie, hypoalbuminémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hypokalemie a hyperkalemie. **Více podrobností k NÚ, zvláště v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, viz SmPC. Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávaní:** 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 EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/005-006. **Datum první registrace:** 19. 06. 2015. **Datum poslední revize textu:** 07/2026.

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, uroteliální karcinom v kombinaci s chemoterapií (udržovací fáze) a v adjuvanci. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz.

Reference: 1. Opdivo® 300 mg a 600 mg injekční roztok (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2026.

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

Voranigo®
vorasidenib tablety

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.

SERVIER
moved by you

Zkrácená informace o přípravku Voranigo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Voranigo 10 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg vorasidenibu (jako hemihydrát vorasidenib-hemicitrátu). Voranigo 40 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 40 mg vorasidenibu (jako hemihydrát vorasidenib-hemicitrátu). **INDIKACE*:** 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. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Léčbu má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před užitím přípravku Voranigo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 nebo IDH2 R172 pomocí vhodného diagnostického testu. **Dávkování:** Doporučená dávka přípravku Voranigo 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 přerušte, 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 „bez sodíku“). **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* - TĚHOTENSTVÍ*:** 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 souběžně 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:** Snižování počtu trombocytů, závrata, průjem, bolesti břicha, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení gama-glutamyltransferázy, 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 žádná specifická antidotum. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** 30 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 26. 08. 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

Reference: 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 9/2026

Inhibice IDH u low-grade gliomů – horká současnost a zároveň racionální medicína

Ještě donedávna se u řady pacientů s low-grade gliomy, kteří podstoupili chirurgickou intervenci v podobě resekce nebo pouze biopsie, rozhodovalo především mezi sledováním a radioterapií či chemoterapií. S příchodem vorasidenibu, cíleného inhibitoru mutovaného enzymu IDH1/2, se však možnosti pooperační léčby významně mění a rozšiřují. Studie INDIGO prokázala významné prodloužení přežití bez radiografické progresy (progression free survival – PFS) i oddálení potřeby další léčebné intervence – a první zkušenosti z českých center ukazují, že cílená terapie vorasidenibem už není jen záležitostí klinických studií. Nejen o tom, co její nástup znamená pro léčebný algoritmus, neurochirurgii i každodenní praxi, se diskutovalo na sympoziu společnosti Servier, jež bylo součástí odborného programu 50. ročníku Brněnských onkologických dnů.

Sympoziu předsedali prof. MUDr. Aleksi Šedo, DrSc., ředitel Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NÚVR) a přednosta Ústavu biochemie a experimentální onkologie 1. LF UK, a prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., vědecký ředitel NÚVR a přednosta Kliniky dětské onkologie LF MU a FN Brno.

Hned v úvodu prof. Šedo konstatoval, že inhibice mutované izocitrátdehydrogenázy 1 či 2 (IDH1/2) je názorným příkladem toho, jak lze poznání konkrétního molekulárního mechanismu převést až do cílené léčby. „Duši akademického onkologa to velice těší – a to i z pohledu toho, co učíme studenty o precizní medicíně a molekulární onkologii,“ uvedl.

Od mutace IDH k cílené léčbě

O molekulární podstatě inhibice IDH a jejím místě v kontinuu léčby pacientů s gliomy nízkého stupně hovořil doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D., přednosta Kliniky radiační onkologie LF MU a Masarykova onkologického ústavu (MOÚ). Připomněl, že poslední klasifikace WHO z roku 2021 rozděluje difuzní gliomy adultního typu centrálního nervového systému na dvě základní skupiny podle mutačního stavu IDH. Jedná se tedy o nádory bez mutace, což jsou převážně glioblastomy, nebo o nádory s mutací IDH1/2, kdy přítomnost, resp. nepřítomnost kodece 1p/19q odlišuje oligodendrogliomy (stupně 2 nebo 3) od astrocytomů (stupně 2, 3 nebo 4). Pokud se týká low-grade gliomů, v České republice činila v letech 2019–2024 incidence pacientů s astrocytomech či oli-

godendrogliomem 2. stupně v průměru 87 případů ročně.

Novou naději pro léčbu těchto nemocných, jejichž management péče je často nesnadný, podle doc. Kazdy přinesl inhibitor IDH1/2 vorasidenib. „Evropskou lékovou agenturou byl schválen v září 2025 a od 1. února 2026 je dostupný i v České republice, a to na základě žádosti o mimořádnou úhradu podle § 16,“ upřesnil. Jako monoterapie je vorasidenib indikován k léčbě převážně postkontrastně se nesytícího astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s mutací IDH1 R132 nebo IDH2 R172 u pacientů ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, kteří podstoupili pouze chirurgický zákrok a bezprostředně nepotřebují radioterapii ani chemoterapii.

„S tím úzce souvisí význam molekulární diagnostiky. Imunohistochemické vyšetření přítomnosti mutovaného proteinu IDH1 by mělo být rutinní součástí diagnostického posouzení difuzních gliomů. Pokud je výsledek negativní, je u nádorů 2. stupně doporučeno sekvenování kodonu 132 genu IDH1 a kodonu 172 genu IDH2,“ vysvětlil doc. Kazda a dodal, že za fyziologických podmínek se enzym IDH podílí na metabolismu v citrátovém cyklu a na tvorbě α -ketoglutarátu (α -KG). Mutace přitom tuto fyziologickou funkci enzymu neblokuje, nicméně mutovaný IDH získává navíc novou enzymatickou aktivitu a přeměňuje α -KG na onkometabolit 2-hydroxyglutarát (2-HG). Jeho nadprodukce vede ke kompetitivní inhibici enzymů závislých na α -KG, mezi něž patří mj. enzymy zajišťující demetylaci

histonů. Důsledkem je hypermetylovaný fenotyp a epigenetické změny podílející se na onkogenezi. Kromě toho mají změny spojené s mutací IDH za následek poruchu buněčné diferenciace a imunosupresivní nádorové mikroprostředí.

Právě do tohoto mechanismu zasahuje vorasidenib, který inhibicí mutovaných enzymů omezuje abnormální tvorbu 2-HG. V této souvislosti doc. Kazda připomněl také guidelines EANO pro diagnostiku a léčbu difuzních gliomů z roku 2021, která ještě ne-reflektují novou možnost léčby vorasidenibem, přičemž aktualizovaná verze by měla být v brzké době publikována. Stávající doporučení pracují u astrocytomů a oligodendrogliomů s rozdělením pacientů na low-risk a high-risk. „Pohled na některá kritéria se však mění. Věk již např. není jednoznačně považován za rozhodující cut-off, při volbě mezi časnou chemoradioterapií a nově také vorasidenibem hrají roli také rozsah resekce, reziduální onemocnění či nádorová nálož,“ uvedl doc. Kazda.

INDIGO – vorasidenib prodloužil PFS a oddálil potřebu další intervence

Účinnost vorasidenibu v dávce 40 mg 1× denně byla ověřena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III INDIGO (Mellinghoff et al., NEJM 2023). Zařazeno do ní bylo 331 pacientů, kteří byli stratifikováni podle stavu kodece 1p/19q a velikosti nádoru. Mezi vstupní kritéria patřily mimo jiné věk nejméně 12 let a hmotnost alespoň 40 kg, diagnóza

astrocytomu nebo oligodendrogliomu 2. stupně s potvrzenou mutací IDH1 či IDH2, dostupným stavem kodelece 1p/19q a měřitelným postkontrastně se nesytícím onemocněním. Pacienti museli mít za sebou alespoň jeden chirurgický výkon – biopsii, subtotální či makroskopickou totální resekci gliomu – a nesměli být předlčení chemoterapií ani radioterapií. Poslední operace mohla proběhnout nejméně rok a nejvýše 5 let před randomizací a pacient podle názoru zkoušejícího nesměl potřebovat okamžitou chemoterapii nebo radioterapii. Požadován byl rovněž dobrý výkonnostní stav.

„Pokud jde o charakteristiky souboru jedinců léčených vorasidenibem, medián věku činil 40,5 roku, přičemž nejmladšímu pacientovi bylo 21 let. Převážná část nemocných měla nádor o velikosti min. 2 cm,“ komentoval doc. Kazda.

Primárním cílem studie INDIGO bylo PFS. V prezentovaných datech nebyl medián PFS ve skupině léčené vorasidenibem dosažen, zatímco v placebové skupině činil 11,4 měsíce (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,35). Po 12 měsících bylo bez progresu 77,3 % pacientů s vorasidenibem oproti 47,3 % s placebem, po 24 měsících 58,8 vs. 26,2 % (Mellinghoff et al., SNO 2024). „Takový rozdíl v křivkách přežití můžeme v neuroonkologii označit za bezprecedentní,“ podotknul doc. Kazda s tím, že důležitým end-pointem byla i doba do další léčebné intervence. Také zde byl zaznamenán výrazný rozdíl – po 2 letech nepotřebovalo další léčebnou intervenci 80,3 % pacientů léčených vorasidenibem oproti 41,4 % v placebové skupině (při podávání vorasidenibu opět nebyl dosažen medián, v případě placeba činil 20,1 měsíce; HR 0,25). Z výsledků dále mj. vyplynulo, že terapie vorasidenibem byla spojena také se stabilizací objemu nádoru a jeho zmenšováním v čase (Cloughesy et al., Lancet Oncol 2025).

Bezpečnostní profil vorasidenibu zůstává při dlouhodobém podávání příznivý a dobře zvládnutelný, přičemž nebyly zaznamenány žádné nové bezpečnostní signály. Pozornost je třeba věnovat především jaterním enzymům, jejichž zvýšení se objevovalo zejména v prvních 12 měsících terapie (Clou-

ghesy et al., ASCO 2026). „Lze tedy shrnout, že dlouhodobé sledování studie INDIGO potvrzuje trvalou a konzistentní účinnost vorasidenibu. Přínos pro PFS je zachován napříč podskupinami pacientů, bez ohledu na výchozí objem nádoru či rychlost jeho růstu před zahájením léčby,“ konstatoval doc. Kazda.

Závěrem upozornil, že vorasidenib se již promítl do českých léčebných doporučení a je součástí aktuálního algoritmu Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP. I ten se však bude muset aktualizovat ve světle očekávaných nových doporučení EANO. „Klinická role vorasidenibu musí být u gliomů s mutací IDH ještě přesněji definována,“ naznačil doc. Kazda. Důležitá proto zůstává podrobná diskuze s pacientem a multidisciplinární rozhodování.

Nová léčba neznamená méně chirurgie

Pohled neurochirurga nabídl prof. MUDr. David Netuka, Ph.D., přednosta Neurochirurgické a neuroonkologické kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha. Příchod cílené terapie vorasidenibem podle něj nejen že rozšiřuje možnosti, ale získává také první pozici v rámci pooperačního rozhodování, které již není pouze mezi sledováním a radioterapií či chemoterapií. „Mutace IDH1/2 se stává pomyslnou bránou k léčbě. Adekvátnost odebraného vzorku nádorové tkáně proto získává přímý terapeutický význam,“ zdůraznil tím, že u každého podezření na low-grade gliom je třeba ještě před operací plánovat i to, odkud bude tkáň pro další vyšetření odebrána.

Také prof. Netuka se krátce vrátil k výsledkům studie INDIGO. Připomněl, že v poslední publikované analýze s více než 3letým sledováním dosáhl medián PFS u jedinců léčených vorasidenibem 44,1 měsíce (Cloughesy et al., ASCO 2026). Pozornost věnoval i výsledkům, které přesahují samotné PFS a mají bezprostřední význam pro pacienty. Léčba vedla ke snížení míry volumetrického růstu nádoru ve srovnání s placebem a současně k lepší kontrole epileptických záchvatů, které představují možnou příčinu invalidity, omezení a zátěže spojené s medikací. V explorativní analýze pacientů, kteří během léčby zazname-

nali alespoň jeden záchvat, činila jejich četnost 13,2 na osobu a rok při terapii vorasidenibem oproti 64,9 při podávání placeba, to znamená asi 5× méně (Wick et al., ASCO 2026, abstrakt 2043). Data zároveň neukázala nepříznivý vliv léčby vorasidenibem na kvalitu života související se zdravím ani na neurokognitivní funkce.

Jak dále poznamenal prof. Netuka, dostupnost cílené léčby ovšem význam neurochirurgie nijak nesnižuje. „Terapie vorasidenibem nenahrazuje chirurgický zákrok, jenž má být proveden kvalitně, představuje ale novou možnost pro pooperační období, které jsme dříve velmi často vyplňovali pouze sledováním,“ komentoval. Aktivní neurochirurgický přístup a využívání dostupných metod umožňují dosáhnout co největšího rozsahu bezpečné resekce – ať už jde o multimodální monitorování během výkonu, intraoperační zobrazování nebo o awake resekce.

Rozsah resekce však musí být vždy poměřován zachováním neurologických funkcí. Právě u pacientů s low-grade gliomy, kteří mohou s onemocněním žít dlouhou dobu, nabývá tento princip mimořádného významu. „Nikdy proto nevyměňujte funkci za objem,“ shrnul jednoduše prof. Netuka s tím, že preferovaným postupem by měla být maximální bezpečná resekce, která současně poskytne dostatečné množství reprezentativní nádorové tkáně pro molekulární vyšetření vč. sekvenování a testování mutací IDH. Samotnou biopsii by u pacientů, u nichž je bezpečná resekce možná, nedoporučoval.

Důraz prof. Netuka kladl i na standardizované volumetrické hodnocení reziduálního nádoru pomocí magnetické rezonance (MR). To by mělo zahrnovat časné pooperační vyšetření, kontrolu po 3 měsících a následné pravidelné kontroly v průběhu dalšího sledování.

Nejprve operace, potom inhibitor

„Důležitou otázkou je také načasování léčby. Registrační studie INDIGO a schválená indikace se vztahují k podávání vorasidenibu po chirurgickém výkonu. Pokud je tedy pacient indikován k plánované resekci, neměla by být odkládána,“ upo-

zornil přednášející a dodal, že terapii vorasidenibem lze zahájit po zhojení operační rány a ve chvíli, kdy jsou k dispozici výsledky potřebných molekulárních vyšetření.

Ani při progresi by podle prof. Netuky neměla být automaticky dalším krokem chemoradioterapie. Každý případ má být znovu projednán v multidisciplinárním týmu a je třeba zvážit možnost dalšího chirurgického výkonu. Ten může nejen redukovat nádorovou masu, ale rovněž přinést nový materiál k histologickému a molekulárnímu posouzení případných změn nádoru.

Že se vorasidenib již stává součástí reálné klinické praxe, doložil prof. Netuka daty z vlastního pracoviště. V roce 2024 zde bylo operováno 28 pacientů s gliomem 2. stupně pro primární onemocnění a osm pro recidivu, v roce 2025 pak 22, resp. 12 pacientů. V době konání sympozia mělo osm nemocných schválenou léčbu vorasidenibem, u dalších dvou se na rozhodnutí čekalo.

Praktické zkušenosti ilustroval prof. Netuka několika kazuistikami. U jednoho z pacientů byla po třech cyklech léčby volumetricky potvrzena regrese reziduálního low-grade gliomu. Na jiném případě naopak ukázal postupně se zvětšující pooperační reziduum *IDH*-mutovaného gliomu 2. stupně – zpětně přitom připustil, že původní resekce mohla být radikálnější. Pacient byl při následném růstu nádoru indikován k léčbě vorasidenibem. Další kazuistika se týkala pacienta s frontálně uloženým low-grade gliomem, u něhož se při první operaci v květnu 2022 podařilo dosáhnout MR radikální resekce. Při pozdější recidivě následovala re-resekce, která zároveň poskytla nový materiál pro molekulárně genetické vyšetření, a pacient poté zahájil léčbu vorasidenibem. I tento případ tak podle prof. Netuky ukazuje, že opakovaná resekce zůstává důležitou součástí léčebného rozhodování.

Tři kazuistiky s použitím vorasidenibu

První zkušenosti s podáváním vorasidenibu u low-grade gliomů následně přiblížily tři klinické případy z tuzemských pracovišť.

Případ pacientky s nádorem mozkového kmene

Jak uvedl doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, na jeho pracovišti bylo takto léčeno prozatím pět pacientů indikovaných neurochirurgickou komisí. U čtyř byla terapie vorasidenibem schválena na základě první žádosti, u jednoho bylo nutné doplnit informace požadované zdravotní pojišťovnou. Tři nemocní již podstoupili kontrolní MR vyšetření a u všech bylo zaznamenáno stabilní onemocnění.

„Jednou z našich prvních pacientek byla 45letá žena, do té doby zdravá s výjimkou prodělané apendektomie. Od března 2025 se u ní objevovala dysfonie, přibližně o 5 měsíců později se přidala lehká nestabilita stoje a chůze s mírným tahem doprava. Neurolog popsal velmi lehkou pravostrannou symptomatologii a frustriční léze hlavových nervů, takže bylo indikováno MR vyšetření,“ komentoval doc. Lakomý s tím, že byl prokázán poměrně pokročilý, pravděpodobně gliózní proces v oblasti mozkového kmene, s přesahem do krční míchy až k úrovni obratlového těla C2, o velikosti do 30 × 24 × 58 mm.

V prosinci 2025 pacientka podstoupila otevřenou biopsii. Histologické vyšetření nebylo zpočátku zcela jednoznačné, proto bylo doplněno celogenomové metylační profilování. Výsledkem byla diagnóza difuzního low-grade gliomu adultního typu, konkrétně astrocytomu stupně 2 s mutací *IDH1* a metylací *MGMT*. Nález na kontrolním MR vyšetření letos v březnu byl bez dynamických změn, počátkem dubna byl pak případ projednáván na neurochirurgické komisí. *„Vzhledem k tomu, že šlo o poměrně rozsáhlý proces, ale nesyťící se, a že pacientka byla po dobu 6 měsíců klinicky stabilní, rozhodli jsme se požádat o vorasidenib na § 16, s cílem oddálit nasazení radioterapie či chemoterapie a zachovat co nejdéle dobrou kvalitu života,“* popsal doc. Lakomý.

Léčba vorasidenibem byla zahájena v dubnu 2026. Hepatotoxicity ani gastrointestinální toxicity zaznamenány nebyly. Po třetím cyklu ukázalo kontrolní MR vyšetření stabilizaci onemocnění. Současně se pacientka zlepšila klinicky – ustoupily potíže s řečí i nejistota

při chůzi. *„Nyní se cítí velice dobře a s dobrou tolerancí nadále pokračuje v léčbě vorasidenibem,“* shrnul doc. Lakomý.

Případ pacienta s pomalu progredujícím nádorem

Další kazuistiku pacienta s low-grade gliomem prezentovala MUDr. Simona Paulíková, Ph.D., z Kliniky onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové. Jednalo se o muže narozeného v roce 1988, který neměl závažnější interní komorbiditu, nekuřil, sportoval a jeho celkový stav byl dobrý. První léze inzulárně vpravo u něj byla zachycena přibližně v 15 letech, následně však i vlivem své non-compliance na dlouhou dobu ze sledování vypadl.

„Do naší FN se znovu dostal až v lednu 2021 po epileptickém záchvatu. MR vyšetření tehdy ukázalo objemnou pravostrannou frontotemporální lézi,“ uvedla MUDr. Paulíková s tím, že začátkem března pacient podstoupil parciální resekci tumoru. Po operaci zůstalo reziduum o rozměrech přibližně 15 × 50 × 35 mm mediálně a dorzálně od resekční dutiny. Pooperačně byla zaznamenána ischemie v povodí arteria cerebri media, ale bez významného klinického korelátu. Pacient se dobře zotavil, neměl parézu ani poruchy řeči. Histologicky byl diagnostikován astrocytom stupně 2 s mutací *IDH1*, rozšířená molekulární analýza tehdy provedena nebyla.

V letech 2021–2023 zůstával MR nález stabilní. Pacient prodělal opakované epileptické záchvaty, částečně v souvislosti s nedostatečnou adherencí k antiepileptické léčbě. Po její úpravě se podařilo záchvaty dostat pod kontrolu. Od října 2023 ovšem bylo možné na MR sledovat pomalou progresi rezidua, která pokračovala v průběhu let 2024 a 2025 stále bez známek maligní transformace.

„Nicméně letos v lednu jsem pacienta převzala do své ambulance a v multidisciplinárním týmu jsme diskutovali nad tím, jaká by měla být jeho optimální léčebná strategie. Samozřejmě jsme zvažovali reoperaci, radioterapii s chemoterapií i to, zda pouze pokračovat ve sledování. Nově se však nabízela také možnost inhibice IDH,“ naznačila MUDr. Paulíková a dodala, že pro aktivní léčbu vorasidenibem hovořila dokumentovaná radiologická progresse

a významné reziduum po předchozí parciální resekci. Zároveň šlo o mladého, pracujícího pacienta s dlouhodobě indolentním biologickým chováním nádoru, bez známek maligní transformace a bez předchozí radioterapie a chemoterapie.

„Žádost o mimořádnou úhradu léčby vorasidenibem pojišťovna schválila v dubnu letošního roku a pacient ji doposud snáší velmi dobře,“ konstatovala přednášející. *„Kontrolní MR vyšetření na konci srpna prokázalo stacionární nález, pacient je bez epileptických záchvatů a pokračuje v léčbě.“*

Na pracovišti MUDr. Paulíkové bylo o úhradu vorasidenibu prozatím zažádáno u čtyř nemocných. U dvou již byla schválena a u dalších dvou se čeká na výsledek odvolání proti negativnímu rozhodnutí zdravotní pojišťovny.

Případ dospívající dívky

Závěrečná část sympozia patřila prof. Štěrbovi, který krátce představil vlastní zkušenost s léčbou dospívající pacientky s low-grade gliomem. V době diagnózy jí bylo 12 let a v srpnu 2022 podstoupila subtotální resekci supratentoriálního nádoru s reziduem vlevo frontálně v eloventní oblasti. Histologicky se jednalo o astrocytom stupně 2 adultního typu s mutací IDH1, bez dalších aditivních rizikových faktorů.

„Pacientka byla dále sledována, nicméně přibližně po 3,5 letech došlo k nárůstu nádoru. Ačkoliv se podle kritérií RANO-LGG jednalo ještě o stabilní onemocnění, klinicky již byla patrna symptomatická progresse v neurochirurgicky rizikové oblasti. Proto byla zahájena léčba vorasidenibem, která zatím funguje nesmírně dobře,“ ko-

mentoval prof. Štěrba s tím, že při posledním hodnocení v srpnu 2026 bylo onemocnění stabilní, bez dalšího růstu.

V závěru prof. Šedo shrnul prezentované kazuistiky konstatováním, že vorasidenib již není v České republice pouze tématem klinických studií, ale jednoznačně vstupuje do běžné klinické praxe a v režimu mimořádné úhrady podle § 16 jím bylo léčeno více než 35 jedinců s low-grade gliomy. *„Jednoznačně tak máme možnost našim pacientům nabídnout léčbu, která představuje skutečně horkou současnost a zároveň vysoce účinnou racionální medicínu,“* uzavřel prof. Šedo.

Ing. Jana Tlapáková

Redakce kongresového zpravodajství
Care Comm s.r.o.

Léčba nádorů GIT v éře precizní medicíny

Dvě odlišné diagnózy, kolorektální karcinom (colorectal carcinoma – CRC) a cholangiokarcinom (cholangiocarcinoma – CCA), ale jeden společný jmenovatel, kterým je posun od léčby v místě nádoru k terapii řízené jeho biologickými charakteristikami. To bylo téma jednoho ze satelitních symposií podpořených společností Servier v programu letošních 50. Brněnských onkologických dnů.

Spolupředsedající prof. MUDr. Igor Kiss, Ph.D., MBA, přednosta Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ Brno, zrekapituloval, že zprvu jedinou léčebnou modalitou u CRC, který je nejčastějším nádorem gastrointestinálního traktu (GIT), byla iniciální chirurgická resekce. Na konci 50. let minulého století začala dlouhá éra 5-fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem, testovaly se různé varianty chromodulace, kontinuální či bolusové aplikace. V 90. letech prokázaly protinádorový efekt oxaliplatin a irinotekan, jež byly začleněny do režimů FOLFOX a FOLFIRI. Po roce 2000 byly již k dispozici možnosti biologické léčby inhibitory VEGF a EGFR a portfolio terapeutických cílů se postupně rozšiřuje podle identifikace molekulárních biomarkerů mutačního stavu *RAS/BRAF*, *HER2*, *NTRK*, *KRAS G12C* (do budoucna i *KRAS G12D*) či mikrosatelitové nestability/deficitu opravy chybného párování bází (MSI/dMMR).

„U CCA který naopak patří do kategorie velmi vzácných nádorových onemocnění, jsme velmi dlouhou dobu měli možnost pouze systémové terapie, což v podstatě pro 1. linii paliativní léčby platí dodnes – dominuje kombinace cisplatiny a gemcitabinu, jako nový standard lze přidat imunoterapii durvalumabem,“ připomněl prof. Kiss. Dále uvedl, že ve vyšších liniích již je v současné době možnost výběru léčby cílené na mutaci *IDH1*, fúzi *FGFR2*, mutace *BRAF^{V600E}*, *HER2* či *NTRK*, případně imunoterapie u nádorů s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H).

To je podle prof. Kisse i důvod, proč pacienty s CCA, kteří jsou kandidáty systémové léčby, testovat co nejdříve, ideálně hned při diagnóze, ještě před zahájením iniciální léčby. Protože i když cílená terapie u nich standardně přichází v úvahu až ve 2. a vyšších liniích, může být lékař na správnou volbu připraven předem. „Navíc tak budeme mít možnost pacienty podle molekulárních charakte-

ristik zařazovat i do klinických studií, které ověřují cílenou léčbu již v 1. linii,“ zdůraznil prof. Kiss s tím, že doporučení, které biomarkery je třeba u jednotlivých diagnóz rutinně testovat, lze najít v Modré knize České onkologické společnosti ČLS JEP.

Jak vyplynulo z jeho úvodního vystoupení, precizní medicína neznamená jen „najít mutaci“, ale správně použít tuto informaci v čase. Protože základní otázka dnes již nezní „jaký lék?“, ale především „komu?“, „kdy?“, „v jaké sekvenci?“ a „s jakým dopadem v reálné praxi?“

Optimalizace léčebné strategie u mCRC – Jak vybrat pro pacienta nejlepší cestu?

Zahraniční host, prof. Dr. Dominik Paul Modest, PhD, ředitel Charité Comprehensive Cancer Center, Charité-Universitätsmedizin Berlin, SRN, úvodem svého sdělení zdůraznil, že pro pacienty s CRC má současná medicína k dispozici více léčebných linií, než je tomu u jakéhokoliv jiného nádoru GIT. „Např. nemocní s karcinomy horní části GIT, pankreatu či žlučových cest obvykle projdou 1–2 léčebnými liniemi, absolvování 3. linie je poměrně vzácné. U CRC je situace zcela odlišná. Více než polovina pacientů nejen že dosáhne na 3. linii léčby, ale významná část z nich pak pokračuje i ve vyšších liniích,“ uvedl prof. Modest a dále zdůraznil:

„Může se zdát neobvyklé, že bez ohledu na možnou přítomnost různých molekulárních změn volíme pro většinu pacientů s mCRC ve 3. linii jednotnou léčebnou kombinaci trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem, jde však o velmi konzistentní a logické doporučení,“ zdůraznil prof. Modest.

Trifluridin/tipiracil účinkuje kombinovaným mechanismem. Trifluridin se inkorporuje do DNA rychle se dělících nádorových buněk, čímž indukuje zlomy a spouští apoptózu, zatímco tipiracil blokuje rychlou degradaci trifluridinu a zajišťuje jeho terapeuticky účinnou plazmatickou koncentraci.

Přesvědčivá data o účinnosti trifluridin/tipiracilu s přidáním bevacizumabu, monoklonální protilátky, která se specificky váže na vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), u pacientů s mCRC ve 3. linii přinesla již studie fáze II (Pfeiffer *et al.*, *Lancet Oncol* 2020) – medián přežití bez progresu (progression free survival – PFS) onemocnění byl oproti trifluridin/tipiracilu samotnému prodloužen z 2,6 na 4,6 měsíce (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,45; $p = 0,0015$) a medián celkového přežití (overall survival – OS) se prodloužil z 6,7 na 9,4 měsíce (HR 0,55; $p = 0,028$).

„Logickým dalším krokem proto bylo provedení randomizované studie fáze III. A nutno předznamenat, že se jednalo o jeden z poměrně vzácných případů, kdy studie fáze III poskytla téměř přesně stejné výsledky jako předchozí studie fáze II. To nebývá obvyklé,“ připomněl prof. Modest.

Do zmíněné studie fáze III SUNLIGHT bylo zařazeno 492 pacientů s histologicky potvrzeným mCRC, výkonnostním stavem ECOG 0–1, po dvou předchozích léčebných režimech a se známým mutačním stavem RAS. Byli randomizováni k podávání trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem, nebo v monoterapii. „Zařazení do studie SUNLIGHT bylo velmi striktně omezeno počtem předchozích terapií, šlo tedy o první skutečnou studii 3. linie u mCRC. Současně to byla v dané indikaci první studie ve vyšší linii, která měla aktivní komparátor. Do té doby jsme používali jako kontrolu placebo,“ vyzdvihl prof. Modest.

Ve studii SUNLIGHT (Prager *et al.*, *N Engl J Med* 2023) prodloužilo přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu medián OS (primární cíl) ze 7,5 na 10,8 měsíce (HR 0,61; $p < 0,001$). Medián PFS byl prodloužen z 2,4 na 5,6 měsíce (HR 0,44; $p < 0,001$). Výsledky byly konzistentní bez ohledu na to, zda pacienti již byli v minulosti exponováni bevacizumabu, nebo ne.

„Důležitou otázkou byla kvalita života, protože pokud k léčebnému režimu přidáváme další léčivo, zpravidla očekáváme zvýšení toxicity, a s ním i zhoršení kvality života. Ve studii SUNLIGHT tomu ale tak nebylo,“ uvedl dále prof. Modest. Hodnocení kvality života pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 ukázalo v průběhu léčby jen malé změny v kognitivním, emočním, fyzickém, pracovním a sociálním fungování i v celkovém zdravotním stavu. Přidání bevacizumabu k trifluridin/tipiracilu tedy pacientům s mCRC prodloužilo OS i PFS onemocnění, aniž by s sebou neslo klinicky významné zhoršení kvality života.

Na co kritéria RECIST nedosáhnou

Podle prof. Modesta ale zbývalo ještě zodpovědět jednu důležitou otázku – proč byl ve studii SUNLIGHT překvapivě malý rozdíl v četnosti dosažení objektivních odpovědí (objective response rate – ORR) 6,1 vs. 1,2 %, tedy jen 4,9 procentního bodu, ačkoliv dosažená míra kontroly onemocnění (disease control rate – DCR) dosáhla 69,5 vs. 41,9 %, což představuje rozdíl 27,6 procentního bodu, a výsledky přežití byly velmi přesvědčivé.

Podobný nesoulad však není podle prof. Modesta v léčbě mCRC neobvyklý. Klasické hodnocení odpovědi podle kritérií RECIST totiž rozděluje velmi rozdílné biologické situace do několika relativně širokých kategorií. Zmenšení součtu rozměrů cílových lézí o 29 % je stále klasifikováno jako stabilní onemocnění, zatímco redukce o 60 i 90 % spadá shodně do kategorie parciální odpovědi. Obdobně může být za stabilní onemocnění podle RECIST považována i situace, kdy velká léze naroste např. o 15 %, přestože je z klinického hlediska zřejmé, že stabilní není.

Samotná ORR proto podle prof. Modesta nemusí dostatečně vystihovat skutečný rozsah protinádorového účinku ani jeho vztah k dlouhodobým výsledkům léčby. Hodnocení odpovědi je třeba doplnit o další ukazatele, jako jsou časné zmenšení nádoru (early tumor shrinkage – ETS) a hloubka odpovědi (depth of response – DoR). Ta vyjadřuje maximální procentuální změnu součtu největších průměrů cílových lézí oproti výchozímu stavu a sleduje změnu nádorové masy jako kontinuální parametr.

ETS naproti tomu hodnotí míru časné regrese nádoru, zpravidla po 6–8 týdnech léčby, přičemž v jednotlivých studiích se použité hranice ETS lišila. Oba parametry byly u mCRC opakovaně spojeny s OS a mohou zachytit biologickou citlivost nádoru k léčbě lépe než samotná kritéria RECIST. Vysvětlují i situace, kdy účinnější léčba vede k hlubší regresi nádoru a prodloužení přežití, aniž by se tento efekt stejně výrazně projevil v ORR nebo dokonce v PFS (Heinemann V et al., *Eur J Cancer* 2015).

Význam DoR byl podle prof. Modesta dobře dokumentován již ve studiích 1. linie. Ve studii FIRE-3 u pacientů s RAS-nemutovaným mCRC byla léčba cetuximabem + FOLFIRI spojena s vyšším mediánem DoR oproti režimu bevacizumab + FOLFIRI, a to 48,9 vs. 32,2 % ($p < 0,0001$). Medián OS dosáhl ve stejném pořadí 33,1 vs. 25 měsíců, což podpořilo hypotézu, že hlubší regrese nádoru může souviset s delším přežitím (Stintzing S et al., *Lancet Oncol* 2016). Podobné výsledky přinesla analýza studie TRIBE I, která prokázala vztah mezi DoR a PFS, přežitím po progresi i OS. S rostoucí hloubkou nádorové regrese se přežití pacientů obecně prodlužovalo (Cremolini C et al., *Ann Oncol* 2015). DoR lze tedy považovat za jednu ze složek časné protinádorové účinnosti, která se následně může promítnout do dlouhodobého výsledku léčby.

Jak uvedl prof. Modest, nepatí to jen pro 1. linii léčby. Pacienti ze studie BOND léčeni ve 2. a 3. linii, u nichž byla již v 6. týdnu zaznamenána radiologická regrese nádoru přesahující 10 %, dosahovali výrazně lepšího OS než nemocní bez takto ETS. Prognostický význam tedy může mít i relativně malá časná regrese (Piessevaux H et al., *Ann Oncol* 2009; Heinemann V et al., *Eur J Cancer* 2015).

Přestože ETS nebylo ve studii SUNLIGHT plánovaným cílovým ukazatelem, *post hoc* analýza umožnila jeho podrobné vyhodnocení. A vyšlo najevo, že kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem vedla již časné ke zmenšení nádorové masy (tumor shrinkage – TS) u podstatně vyššího počtu pacientů než podávání trifluridin/tipiracilu samotného. Většina regresí však nedosáhla 30% hranice požadované podle RECIST pro částečnou odpověď, takže tito pa-

cienti byli nadále vedeni jako nemocní se stabilním onemocněním.

Již samo TS má přitom pro další prognózu pacienta značný význam, i když je kritéria RECIST nedokážou dostatečně zohlednit. Ve studii SUNLIGHT bylo pozorováno zmenšení nádoru u 48,5 % pacientů léčených kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem (oproti 21,1 % pacientů s trifluridin/tipiracilem samotným, rozdíl 27,4 procentního bodu), což se do hodnocení ORR podle kritérií RECIST nepromítlo – rozdíl mezi kombinací a trifluridin/tipiracilem v monoterapii, jak už bylo řečeno, jen 4,9 procentního bodu. TS je tak mimo jiné i dobrým argumentem, jak uklidnit pacienta, který má při restagingu stabilní onemocnění a je znepokojen tím, že se jeho nádor nijak nelepší.

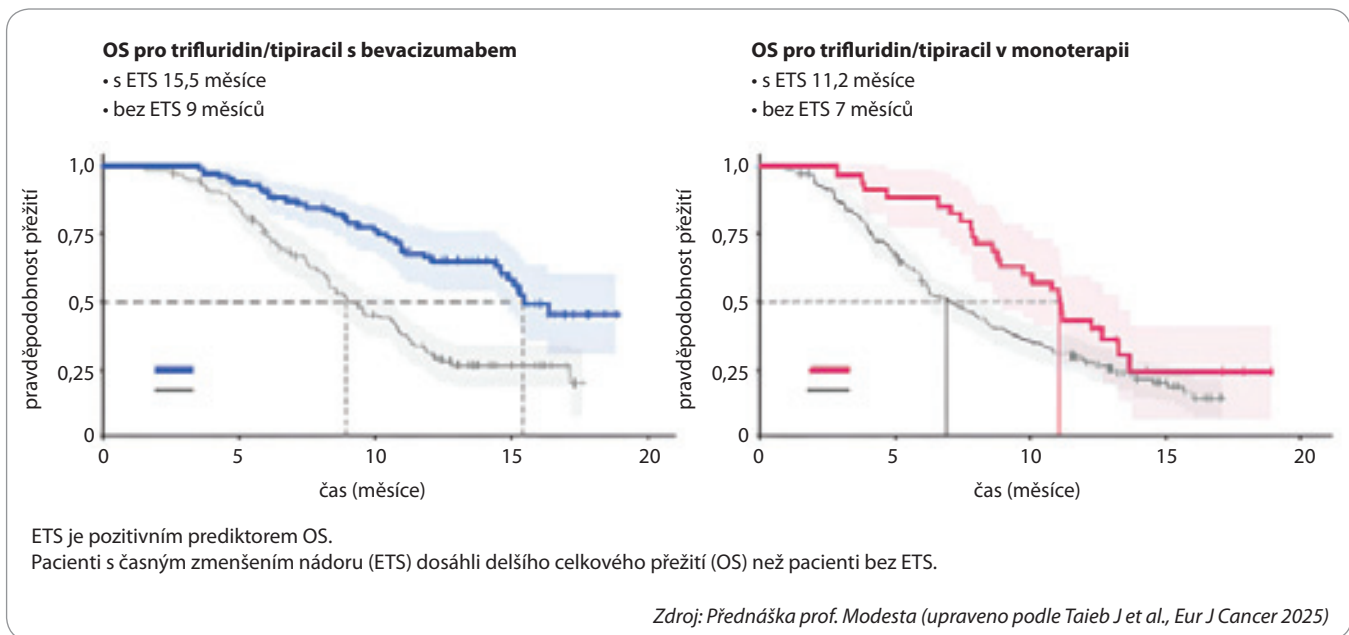
U pacientů, u nichž došlo k ETS, byla mediánová doba trvání TS delší u kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem než u trifluridin/tipiracilu samotného (3,8 vs. 2,1 měsíce; HR 0,34; $p < 0,0001$) (Taieb J et al., *Eur J Cancer* 2025).

Právě zde se podle prof. Modesta skrývá vysvětlení zdánlivého rozporu mezi nízkou mírou ORR a výrazným přínosem trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem z hlediska PFS a OS ve studii SUNLIGHT. *Post hoc* analýza současně potvrdila výraznou souvislost mezi ETS a OS. U pacientů léčených trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem, kteří dosáhli ETS, činil medián OS 15,5 měsíce oproti 9 měsícům u nemocných bez ETS (HR 0,39) (obr. 1).

„Výsledky tedy ukazují, že koncept známý ze studií 1. linie – tedy vztah mezi časností a hloubkou regrese nádoru a dlouhodobým přežitím – zůstává relevantní také ve 3. linii léčby mCRC. Kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem vedla u více pacientů k ETS, odpověď byla hlubší a její trvání delší. Relativně nízká ORR podle RECIST tak zřejmě podhodnocuje skutečnou časnou protinádorovou aktivitu uvedeného léčebného režimu,“ konstatoval prof. Modest.

Co to prakticky znamená pro 3. linii léčby mCRC

Prof. Modest uvedl, že je dostatek důvodů nevolit ve 3. linii léčby mCRC monoterapii. Zároveň upozornil, že výsledky jednotlivých studií nelze přímo porovnávat, protože se lišily zařazené populace



Obr. 1. SUNLIGHT – zmenšení nádoru (post-hoc analýza).

i míra jejich předléčenosti. Ve studii SUNLIGHT, která hodnotila léčbu specificky ve 3. linii, prodloužila kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem medián OS o 3,3 měsíce oproti aktivní kontrole, nikoliv placebo (HR 0,61). Fruchintinib ve studii FRESCO-2 prodloužil medián OS oproti placebo o 2,6 měsíce (HR 0,66), byl však hodnocen u výrazně předléčených pacientů po třech a více předchozích liniích, kteří již byli léčeni trifluridin/tipiracilem nebo regorafenibem. Trifluridin/tipiracil v monoterapii ve studii RE-COURSE prodloužil medián OS oproti placebo o 1,8 měsíce (HR 0,68) a regorafenib ve studii CORRECT o 1,4 měsíce (HR 0,77). „Jde samozřejmě o výsledky různých studií, nikoliv o přímé head-to-head srovnání, nicméně i z něj vyplývá preference kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem,“ uvedl prof. Modest, který by si osobně např. fruchintinib ponechal v záloze až do případné 4. linie, jak doporučují guidelines ESMO.

Během léčby trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem se ve studii SUNLIGHT samozřejmě vyskytly nežádoucí účinky, z velké části ale jen laboratorní povahy, převážně šlo o hematologickou toxicitu. Frekvence symptomatických nežádoucích účinků, které významně zhoršují kvalitu života, byla relativně nízká (25 %) – nejnižší v nepřímém srovnání

studií s fruchintinibem, regorafenibem i trifluridin/tipiracilem v monoterapii.

Prof. Modest se krátce zastavil i u dalších možností 3. linie léčby mCRC: „Osobně jsem využíval poměrně často rechallenge, tedy opětovné nasazení anti-EGFR terapie, a dlouho jsem byl přesvědčen, že jedním z hlavních přínosů bude vysoká četnost objektivních odpovědí. Nyní však máme k dispozici výsledky tří randomizovaných studií FIRE-4, PARERE a CITRIC, z nichž vyplývají dva důležité poznatky. Za prvé, četnost objektivních odpovědí je poměrně nekonzistentní, ale i tak je zřetelně nižší než 20–30 %, které jsme předpokládali. A za druhé se v uvedených studiích přesvědčivě neprokázal přínos v celkovém přežití. To neznamená, že by rechallenge anti-EGFR nebyl aktivní léčebnou možností. Její účinnost však není tak vysoká, jak jsme si mysleli, proto se domnívám, že pro většinu pacientů zůstává preferovanou volbou kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem, a to i v situaci, kdy by bylo možné uvažovat i o opětovném nasazení anti-EGFR léčby,“ uvedl prof. Modest, a pokračoval: „Pak tu samozřejmě máme skupinu mCRC s mutací KRAS G12C. Jejich cílenou léčbu ověřila např. studie CodeBreak 300, v níž sotorasib v kombinaci s panitumumabem zlepšil PFS, tento přínos se však nepodařilo převést do statisticky přesvědčivého prodloužení OS. Vývoj inhibitorů KRAS

G12C ale samozřejmě pokračuje, v dohledné době očekáváme také možnosti cílení na KRAS G12D.“

Na závěr prof. Modest zdůraznil význam prospektivních studií, které přinášejí důležité informace o tom, nakolik jsou poznatky ze studií přenositelné do reálné klinické praxe. Z hlediska trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem ve 3. linii léčby mCRC označil za velmi zajímavé výsledky italské studie FLOWER (Trovato G et al., ESMO Gastrointest Oncol 2026), která poprvé v dostatečně velkém souboru téměř 300 pacientů ukázala, že medián OS, medián PFS i četnost objektivních odpovědí jsou v reálné praxi de facto stejné jako v randomizované studii. V celé léčené populaci činil medián OS 11,9 měsíce, medián PFS 5,3 měsíce, ORR 7,4 % a DCR 54,2 %. U pacientů s předchozí expozicí bevacizumabu byly mediány OS a PFS numericky kratší než u pacientů bez předchozí expozice – 11,9 vs. 15,0 měsíce pro OS a 5,2 vs. 6,2 měsíce pro PFS; rozdíly nebyly statisticky významné. Nežádoucí účinky jakéhokoliv stupně se vyskytly u 81,8 % pacientů, stupně 3–4 u 52,2 %; nejčastější závažnější toxicitou byla neutropenie (35,4 %), zatímco nehematologická toxicita byla převážně mírná.

„Ve 3. linii léčby mCRC tedy máme v podobě kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem k dispozici účinný, velmi

dobře tolerovatelný režim, který se etabloval jako standard a lze jej použít u velké části pacientů bez ohledu na řadu molekulárních charakteristik jejich nádoru,” uzavřel prof. Modest.

Reálná data z MOÚ – trifluridin/tipiracil s bevacizumabem mění prognózu pacientů s mCRC

MUDr. Peter Grell, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ, prezentoval soubor 45 pacientů s mCRC léčených na jeho pracovišti nejméně po dvou předchozích liniích léčby. První z nich zahájil léčbu kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem v únoru 2024 a medián sledování činí 13,8 měsíce. Medián věku pacientů byl 58 let, všichni byli ve výkonnostním stavu ECOG 0 (51 %) nebo 1 (49 %). Jaterní metastázy mělo 69 %, plicní 64 % a jiná metastatická ložiska 44 % pacientů. Medián počtu předchozích terapeutických linií byl 2, s rozmezím 2–5. Léčbu ukončilo 80 % pacientů, převážně pro progresi onemocnění, a 58 % z nich následně dostávalo další terapii. *„Ve srovnání s populací ve studii SUNLIGHT tedy byli naši pacienti o něco mladší, s menším podílem jaterních metastáz a nádorů s mutací RAS, zato s vyšším podílem rektálních karcinomů a částečně s vyšší mírou předléčivosti. Výkonnostní stav a délka trvání metastatického onemocnění byly podobné.”*

Míra ORR v souboru MOÚ dosáhla 13,3 %, což je více než ve studii SUNLIGHT, u jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní remise. Míra kontroly onemocnění byla 46,7 %. Medián PFS dosáhl 5,2 měsíce, zatímco mediánu OS dosud nebylo dosaženo a míra ročního přežití činila 67 % (pro srovnání ve studii SUNLIGHT 43 %).

V MOÚ byly provedeny i analýzy jednotlivých podskupin, které je ovšem, jak upozornil MUDr. Grell, nutno brát s určitou opatrností vzhledem k tomu, že se jedná o malý soubor.

Podle předchozí expozice bevacizumabu

Z 45 pacientů jich osm, tedy 18 %, nebylo v minulosti exponováno bevacizumabu. Medián PFS u nich činil 7,9 měsíce oproti 4,5 měsíce u předléčených (HR 0,48; $p = 0,051$), výsledek byl shodný se studií SUNLIGHT. Mediánu OS nebylo v nepředléčené skupině dosaženo, zatímco u pacientů po předchozí léčbě bevacizumabem činil 15,6 měsíce; rozdíl nebyl statisticky významný (ve studii SUNLIGHT bylo ve stejném pořadí dosaženo mediánu OS 15,1 vs. 9 měsíců).

Podle mutace RAS

Mutaci RAS mělo v celém souboru přítomnu 56 % a mutaci KRAS G12 36 % pacientů. Mediánu OS nebylo dosaženo ani ve skupině s mutací RAS, ani bez ní a mezi skupinami nebyl prokázán významný rozdíl. Při rozdělení podle mutace KRAS G12 nebyl medián OS u pacientů bez mutace dosažen, s mutací činil 13,9 měsíce; rozdíl nebyl statisticky významný. MUDr. Grell nabídl opět i srovnání se studií SUNLIGHT, v níž činil medián OS u pacientů bez mutace KRAS G12 11,27 měsíce a s mutací 9,36 měsíce.

Podle výskytu neutropenie

Neutropenie stupně 2–4 se při léčbě trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem vyskytla u 27 z 45 pacientů, tedy u 60 %, přičemž byl zaznamenán jeden případ febrilní neutropenie. Pacienti s neutropenií stupně 2–4 měli delší medián PFS než pacienti s neutropenií stupně 0–1 (7,3 vs. 3,6 měsíce; HR 0,20; $p = 0,0001$). Také OS bylo příznivější – mediánu nebylo ve skupině s neutropenií stupně 2–4 dosaženo, zatímco u neutropenie stupně 0–1 činil 9,8 měsíce (HR 0,09; $p < 0,0001$). Výskyt neutropenie a výše jejího stupně je tedy důležitým prediktorem účinnosti léčby trifluridin/tipiracilem s bevacizumabem

a podobná asociace mezi neutropenií a delším přežitím byla pozorována také ve studii SUNLIGHT.

Výsledky nepřímého historického srovnání

MUDr. Grell prezentoval i výsledky porovnání aktuálního souboru s historickou kohortou 233 pacientů s mCRC léčených v MOÚ v letech 2016–2021 trifluridin/tipiracilem v monoterapii. *„Je potřeba říct, že šlo o trochu jinou populaci pacientů – byli více předléčení a byli v horším výkonnostním stavu. Nicméně i toto nepřímé historické srovnání prakticky kopíruje data ze studie SUNLIGHT,”* uvedl MUDr. Grell. Jak již bylo řečeno, medián PFS v aktuálním souboru s kombinací činil 5,2 měsíce, v historické kohortě s monoterapií 3,3 měsíce (HR 0,57; $p = 0,0002$). Mediánu OS s kombinací nebylo dosaženo, zatímco u monoterapie v historickém souboru činil 9,7 měsíce (HR 0,48; $p < 0,0001$).

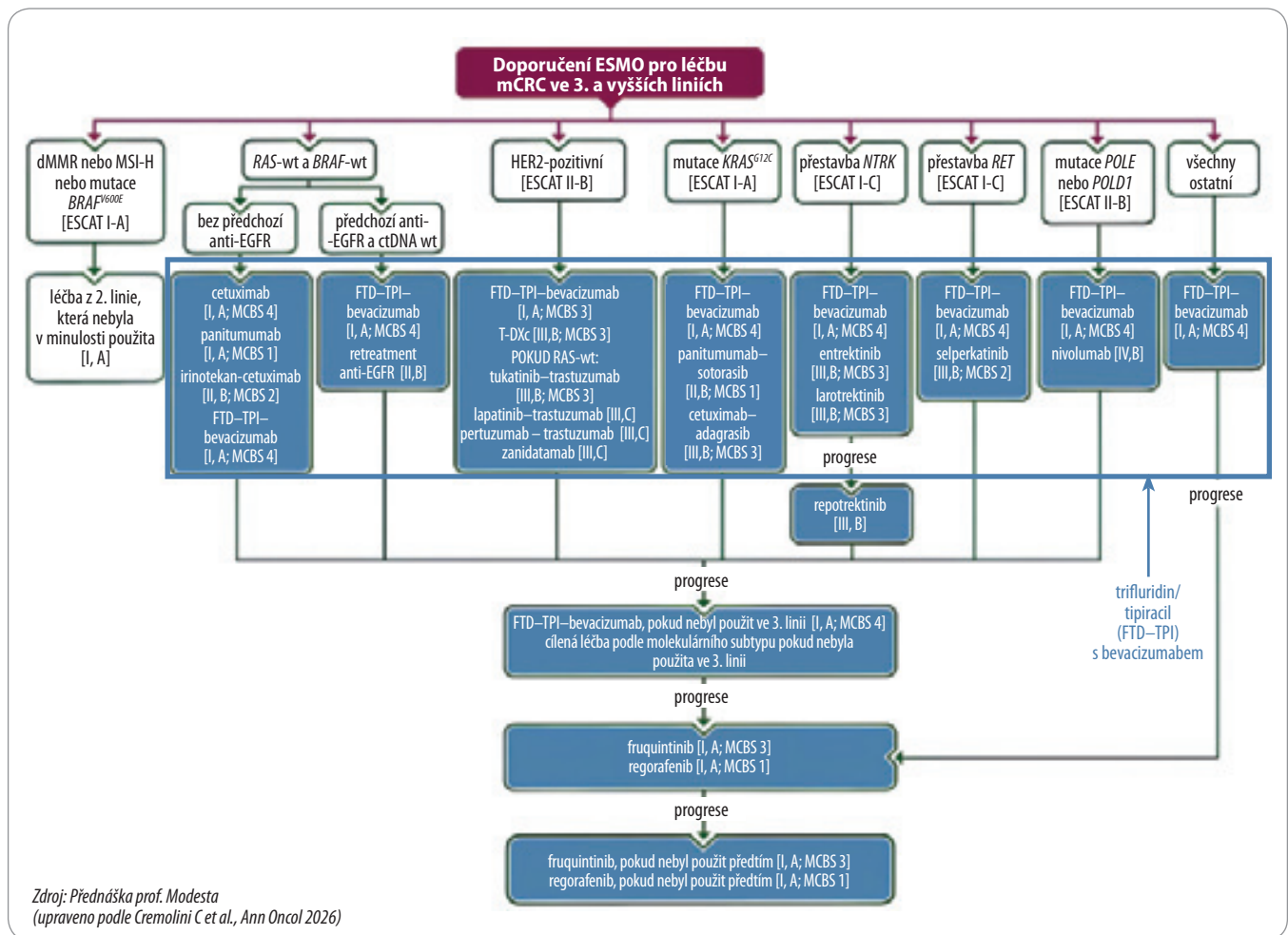
MUDr. Grell stručně připomněl také řadu dalších studií trifluridin/tipiracilu v kombinaci s bevacizumabem v reálné klinické praxi u mCRC z Itálie, Španělska, Japonska, Číny, USA, Saúdské Arábie, Rakouska, Koreje a Tchaj-wanu.

Publikované mediány OS se pohybovaly přibližně od 8,4 do 17 měsíců a mediány PFS přibližně od 4,1 do 7,0 měsíce; v některých studiích nebyl jeden z těchto ukazatelů uveden.

Závěrem tedy mohl MUDr. Grell konstatovat, že data z MOÚ i dalších center potvrzují výsledky studie SUNLIGHT v podmínkách reálné klinické praxe. Z léčby profitují různé podskupiny pacientů, bez ohledu na přítomnost mutace (K)RAS i na předchozí expozici bevacizumabu. Podle platných doporučení ESMO je kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem ve 3. linii léčby mCRC preferovanou volbou (obr. 2).

- Kombinace trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem je standardem léčby mCRC ve 3. linii bez ohledu na molekulární profil nádoru.
- Jedná se o jediný režim ve 3. linii ověřený v randomizované studii fáze III proti aktivnímu komparátoru, nikoliv pouze proti placebu.
- ETS je prediktorem lepších výsledků OS, a to i ve 3. linii léčby. Při léčbě kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem dosahuje ETS více nemocných než při monoterapii.
- Zkušenosti z MOÚ i ze zahraničních pracovišť potvrzují, že výsledky klinických studií 3. linie léčby mCRC kombinací trifluridin/tipiracilu s bevacizumabem jsou v praxi přenositelné na běžnou, méně selektovanou populaci pacientů.

Ze závěrečného shrnutí spolupředsedajícího doc. MUDr. Michala Vočky, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha.



Obr. 2. Doporučení ESMO pro léčbu mCRC ve 3. a vyšších liniích.

IDH1-mutovaný CCA – vzácná diagnóza vyžadující řešení na míru

Jak již bylo předesláno v úvodu, další část sympozia byla věnována jiné diagnóze, která je od CRC diametrálně odlišná, ale poskytuje velký prostor pro využití postupů a možností precizní onkologie. MUDr. Michal Eid, Ph.D., z Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno, připomněl, že CCA jsou sice vzácné, představují < 1 % všech nádorových onemocnění, jejich prognóza je však poměrně infaustní. Přibližně 70 % pacientů je diagnostikováno až v pokročilém, již neresekabilním stadiu. Ani po chirurgickém výkonu nejsou výsledky uspokojivé – míra recidivy dosahuje přibližně 60 % a 5leté přežití je < 10 %. Současně však až 50 % CCA nese nějakou z molekulárních alterací, na které se lze terapeuticky zaměřit.

„Pokud pacient s CCA progreduje na provoliniové léčbě, jejímž standardem je dnes kombinace gemcitabinu s cisplatinou a durvalumabem nebo pembrolizumabem, a pokud u něj detekujeme nějakou targetabilní aberaci, pak můžeme v případě mutace IDH1 využít ivosidenib, u fúze/přeskupení FGFR2 pemigatinib, u mutace BRAF^{V600E} trametinib plus dabrafenib, u MSI-H/dMMR pembrolizumab, u mutace HER2 trastuzumab s pertuzumabem a u fúze NTRK larotrektninib a entrektinib,“ zkapituloval MUDr. Eid. Pokud není sekvenováním nové generace (NGS) žádný cíl detekován, podává se ve 2. linii léčby CCA na základě výsledků studie ABC 06 chemoterapeutický režim FOLFOX. U pacientů s targetabilními aberacemi je ale v porovnání s cílenou léčbou přibližně 2–4násobně méně účinná. Proto je mimořádně důležité, aby všichni pacienti s CCA měli k dis-

pozici výsledky molekulárně genetického testování provedeného nejlépe již při stanovení diagnózy. „Bohužel, studií ABC 06 někdy argumentují zdravotní pojišťovny, když pro své pacienty s CCA žádáme o úhradu cílené léčby. Důvodem zamítnutí je, že ve 2. linii přece máme FOLFOX jako alternativu...“ upozornil MUDr. Eid.

Mutace IDH1 jako terapeuticky ovlivnitelný cíl

Mutace IDH1 v kodonu R132 se vyskytují přibližně u 10–20 % intrahepatálních CCA. Mutovaný enzym IDH1 produkuje onkometabolit R-2-hydroxyglutarát (R-2-HG), který inhibuje dioxygenázy závislé na α -ketoglutarátu. Důsledkem je abnormální hypermetylace DNA a histonů, deregulace genové exprese a zablokování buněčné diferenciace. R-2-HG může rovněž nepříznivě ovlivňovat protinádorovou imunitní odpověď.

Inhibice mutovaného IDH1 snižuje tvorbu R-2-HG a obnovuje diferenciální nádorových buněk. Klinicky tento koncept potvrdil inhibitor mutovaného IDH1 ivosidenib ve studii ClarIDHy (Abou-Alfa *et al.*, *Lancet Oncol* 2020; Zhu *et al.*, *JAMA Oncol* 2021).

ClarIDHy byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III. Zařazeno do ní bylo 185 pacientů s pokročilým nebo metastatickým CCA s mutací *IDH1*, kteří progredovali po jedné nebo dvou předchozích liniích léčby. Byli randomizováni k podávání ivosidenibu, nebo placeba. V případě progresu byl povolen přechod na ivosidenib, kterého využilo 70 % pacientů z placebového ramene.

Primárním cílem bylo PFS. Ivosidenib prodloužil jeho medián oproti placebu z 1,4 na 2,7 měsíce a snížil riziko progresu nebo úmrtí o 63 % (HR 0,37; $p < 0,0001$). Míra PFS po 6 měsících při léčbě ivosidenibem činila 32 % a po 12 měsících 22 % oproti 0 % v placebovém rameni v obou časových bodech. Medián OS při léčbě ivosidenibem dosáhl 10,3 měsíce, zatímco v placebovém rameni (po adjustaci na přechod mezi rameny) 5,1 měsíce. Ivosidenib tak snížil riziko úmrtí o 51 % (HR 0,49; $p < 0,001$).

Post hoc analýza studie ClarIDHy ukázala, že 16 % pacientů pokračovalo v léčbě ivosidenibem déle než 1 rok. Nejlepší dosaženou odpovědí byla částečná odpověď nebo stabilizace onemocnění. Dlouhodobý přínos léčby ivosidenibem nebyl závislý na konkrétním podtypu mutace *IDH1* ani na dalších sledovaných charakteristikách. Kromě samotného průkazu mutace *IDH1* proto zatím není znám spolehlivý prediktivní marker, který by předem identifikoval pacienty, kteří budou mít z léčby ivosidenibem dlouhodobý prospěch.

Jak dále uvedl MUDr. Eid, přenositelnost výsledků do běžné klinické praxe následně hodnotí multicentrická, otevřená, jednoramenná studie fáze IIIb ProviDHe, která navazuje na ClarIDHy. Jejím cílem je získat další údaje o bezpečnosti a účinnosti ivosidenibu u dříve léčených pacientů s CCA a mutací *IDH1* v podmínkách běžné klinické praxe.

MUDr. Eid prezentoval předběžné výsledky účinnosti studie ProviDHe vycházejí

z uzávěrky 17. ledna 2025 a údaje o bezpečnosti z uzávěrky 4. listopadu 2024.

V souboru 262 hodnocených pacientů ve studii ProviDHe činil medián PFS podle hodnocení zkoušejících 4,7 měsíce. Bez progresu zůstávalo po 3 měsících 64,2 %, po 6 měsících 40,1 % a po 12 měsících 28,2 % pacientů.

Medián OS u 262 hodnocených pacientů dosáhl 15,5 měsíce. Po 3 měsících přežívalo 88,3 %, po 6 měsících 80,3 % a po 12 měsících 60 % pacientů.

Kontroly onemocnění, tedy kompletní nebo částečné odpovědi či stabilizace, dosáhlo s ivosidenibem 51,5 % pacientů. Míra dosažení objektivní odpovědi činila 5,7 % a stabilizace onemocnění 45,8 %. U pacientů s objektivní odpovědí byl medián jejího trvání 10,1 měsíce (Bridge-water, Presentation at ESMO GI Annual Meeting 2025).

Bezpečnostní profil odpovídal dříve známým údajům o ivosidenibu. Mezi nejčastější nežádoucí účinky související s léčbou patřily nauzea a průjem, shodně u 9,4 % pacientů, únava u 9 %, astenie u 7,6 %, snížená chuť k jídlu u 6,7 % a prodloužení intervalu QTc u 6,3 % pacientů. Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály (Rimassa *et al.*, CCF Annual Conference 2025).

Zkušenosti s ivosidenibem v ČR

Jak uvedl MUDr. Eid, od listopadu 2023 do konce července 2026 bylo v České republice ivosidenibem léčeno 21 pacientů s CCA, a to v režimu mimořádné úhrady podle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Tři pacienti na léčbě setrvali rok a déle. V českém souboru byl ivosidenib podán ve 2. linii u 78 % a ve 3. nebo další linii u 22 % pacientů (pro srovnání ve studii ClarIDHy byly odpovídající podíly 52 a 48 %). Průměrná hodnota PFS u českých pacientů s CCA léčených ivosidenibem je 6,1 měsíce.

Kazuistika

MUDr. Eid poté představil případ ženy narozené v roce 1973, až dosud zdravé, veterinární lékařky a rekreační sportovkyně. Jeho průběh dobře ilustruje nejen současné možnosti cílené léčby, ale i složitou cestu pacientů k ní, proto vám je nabízáme ve formě časové osy:

■ Duben 2023

- První návštěva lékaře pro tlakové bolesti v levém hypochondriu.
- Ultrazvukové vyšetření – vícečetná ložiska v pravém jaterním laloku a nehomogenní oblast v segmentu III.
- Laboratorní vyšetření – v normě.
- Vyšetření nádorových markerů – AFP 31 µg/l, ostatní nádorové markery negativní.
- Vyšetření CT – objemné ložisko velikosti 14 × 7,5 × 7 cm v levém jaterním laloku a vícečetná metastatická ložiska v pravém laloku.

■ Květen 2023

- Biopsie pod CT kontrolou potvrdila diagnózu CCA.
- Zahájena 1. linie léčby kombinací gemcitabinu, cisplatiny a durvalumabu.

■ Červen 2023

- Sekvenováním nové generace prokázána mutace *IDH1* R132C.

■ Červenec 2023

- Stabilní onemocnění při restagingu.

■ Říjen 2023

- Částečná odpověď při restagingu.
- Léčba pokračuje durvalumabem v monoterapii.

■ Duben 2024

- Progrese onemocnění při restagingu (po 1. linii léčby trvající 11,4 měsíce).
- Žádost o úhradu ivosidenibu podle § 16, ZAMÍTNUTA.

■ Květen 2024

- Zahájena reindukce gemcitabinem a cisplatinou.

■ Červen 2024

- Odvolání proti zamítnutí úhrady ivosidenibu, ZAMÍTNUTO.

■ Červenec 2024

- Progrese onemocnění při restagingu.
- Rodina pacientky založila veřejnou sbírku na zaplacení léčby ivosidenibem.

■ Srpen 2024

- Zahájena léčba ivosidenibem v režimu samoplátkyně.

■ Říjen 2024

- Stabilizace onemocnění při restagingu.
- Druhá žádost o úhradu ivosidenibu podle § 16, ZAMÍTNUTA.

■ Říjen 2024–září 2025

- Pokračuje léčba ivosidenibem v režimu samoplátkyně.
- Stabilní onemocnění při restagingu každé 3 měsíce.

▪ Říjen 2025

- Pokračuje léčba ivosidenibem v režimu samoplátkyně.
- Třetí žádost o úhradu ivosidenibu podle § 16, SCHVÁLENA.

▪ Říjen 2025–červen 2026

- Pokračuje léčba ivosidenibem hrazená z veřejného zdravotního pojištění.
- Stabilní onemocnění při restagingu každé 3 měsíce.

▪ Červen 2026

- Mírná metabolická a morfologická progresse uzlin supraklavikulárně a v mediastinu (8 mm a 14 mm v krátké ose), ostatní nález bez progresse.
- Karnofského index výkonnosti 100 %, pacientka nadále sportuje a je asymptomatická.
- Laboratorní nálezy i nádorové markery v normě.

▪ Září 2026 (v době konání sympozia)

- Uplynulo 40 měsíců od diagnózy CCA a **25 měsíců na terapii ivosidenibem.**

„Samozřejmě se musím zabývat úvahami, jak u pacientky v budoucnu pokračovat v případě progresse. Přicházela by v úvahu chemoterapie režimem FOLFOX ve 3. linii a rebiopsie nádoru, jejímž cílem by bylo pátrat po získané rezistentní mutaci nebo po nějaké jiné terapeuticky ovlivnitelné alteraci, která by nám umožnila další cílenou léčbu,“ dodal MUDr. Eid.

Závěrem zrekapituloval, že rozvoj precizní medicíny přináší nové molekulární cíle a léčebné možnosti. Pravděpodobnost zachytu terapeuticky významné alterace CCA při vyšetření NGS dosahuje až 50 %. Přestože je samotný CCA vzácným nádorem, mutace *IDH1* patří mezi jeho nejčastější molekulární alterace a vyskytuje se přibližně v 15–20 % případů, zejména intrahepatálního CCA.

Jan Kulhavý

Redakce kongresového zpravodajství

Care Comm s.r.o.

- U všech již předlčených pacientů s *IDH1*-mutovaným CCA má být zvažena cílená léčba inhibitory *IDH1* ivosidenibem s prokázaným prodloužením OS.

- Základní podmínkou léčby ivosidenibem je včasná znalost mutačního stavu nádoru, ideálně hned po stanovení diagnózy.

- Část pacientů zůstává na léčbě ivosidenibem déle než 1 rok. Tyto dlouhodobě profitující nemocné však zatím nelze předem spolehlivě identifikovat.

Ze závěrečného shrnutí spolupředsedajícího doc. MUDr. Michala Vočky, Ph.D., přednosta Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN Praha.

Zkrácená informace o přípravku Tibsovo®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg ivosidenibu. **INDIKACE*:** V kombinaci s azacitidinem k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (IDH1) R132, kteří nejsou způsobilí k standardní indukční chemoterapii. V monoterapii k léčbě dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cholangiokarcinomem s mutací IDH1 R132, kteří již byli léčeni alespoň jednou předchozí linií systémové terapie. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků. Před zahájením léčby přípravkem Tibsovo musí být u pacientů potvrzena mutace IDH1 R132 pomocí vhodného diagnostického testu. Před zahájením léčby musí být provedeno EKG, kompletní krevní obraz a biochemické vyšetření krve. QT interval korigovaný na srdeční frekvenci (QTc) má být před zahájením léčby kratší než 450 ms. *Doporučená dávka u AML:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně 1.–28. den každého cyklu. Léčba ivosidenibem má být zahájena 1. den cyklu v kombinaci s azacitidinem v dávce 75 mg/m² tělesného povrchu podávané intravenózně nebo subkutánně, jednou denně 1.–7. den každého 28denního cyklu. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni minimálně 6 cyklů. *Doporučená dávka u cholangiokarcinomu:* 500 mg ivosidenibu (dvě 250 mg tablety) užívaná perorálně jednou denně. Pacienti by neměli nic jíst 2 hodiny před a 1 hodinu po užití tablet. Úprava dávkování je doporučena při současném podávání středně silných nebo silných inhibitorů CYP3A4, diferenciačním syndromu, leukocytóze, prodloužení intervalu QTc a výskytu nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšších. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 nebo dabigatranu. Vrozený syndrom dlouhého intervalu QT. Náhlá smrt nebo polymorfni komorová arytmie v rodinné anamnéze. Interval QT/QTc > 500 ms, bez ohledu na metodu korekce. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** *Diferenciační syndrom u pacientů s AML:* Bez léčby může být diferenciační syndrom život ohrožující nebo smrtelný. Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech diferenciačního syndromu, musí být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře a aby u sebe neustále měli výstražnou kartu pacienta. Přerušete léčbu přípravkem Tibsovo, pokud závažné známky/symptomy přetrvávají déle než 48 hodin po nasazení systémových kortikosteroidů. *Prodloužení intervalu QTc:* Jakékoli abnormality mají být neprodleně řešeny. V případě symptomů nasvědčujících prodloužení intervalu QTc má být provedeno EKG vyšetření. V případě těžkého zvracení a/nebo průjmu musí být provedeno posouzení abnormalit sérových elektrolytů. Pacienti mají být informováni o riziku prodloužení intervalu QT, jeho projevech a symptomech) a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře. Pokud není možné použít vhodnou alternativu léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QTc interval, jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A4, pacienti mají být léčeni s opatrností a pečlivě sledováni. Pacienti s městnavým srdečním selháním nebo abnormalitami elektrolytů nebo pokud je podávání furorenidu klinicky indikováno ke zvládnutí příznaků diferenciačního syndromu mají být během léčby ivosidenibem pečlivě sledováni. Léčba přípravkem Tibsovo má být trvale ukončena, pokud se u pacientů objeví prodloužení intervalu QTc se známkami nebo symptomy život ohrožující arytmie. Ivosidenib by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří mají hladinu albuminu pod normálním rozmezím nebo mají podváhu. *Těžká porucha funkce ledvin:* Používejte s opatrností a pečlivě sledujte. *Porucha funkce jater:* U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh B a C) používejte s opatrností a pečlivě sledujte. Používejte s opatrností u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A). *Pomocné látky:* laktóza a sodík (méně než 1 mmol sodíku, v podstatě „bez sodíku“). **INTERAKCE*:** Kontraindikováno: silné induktory CYP3A4; dabigatran. *Nedoporučuje se:* Středně silné nebo silné inhibitory CYP3A4; léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují interval QTc; současnému podávání substrátů OAT3 nebo citlivých substrátů OATP1B1/1B3; substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem nebo substráty CYP2C19; itakonazol nebo ketokonazol; substráty UGT. *Opatření:* hormonální antikoncepční přípravky. **FERTILITA*, TĚHOTENSTVÍ*:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ*:** Během léčby přípravkem Tibsovo a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce je třeba přerušit kojení. **ANTIKONCEPCE*:** Ženy ve fertilním věku by měly před zahájením léčby přípravkem Tibsovo podstoupit těhotenský test a během léčby se mají chránit před otěhotněním. Ženy ve fertilním věku a muži s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Tibsovo a nejméně 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Ivosidenib může snižovat systémové koncentrace hormonálních antikoncepčních přípravků, a proto se doporučuje souběžné používání bariérové metody antikoncepce. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U některých pacientů užívajících ivosidenib byla hlášena únava a závratě. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** **U AML:** *Velmi časté:* Diferenciační syndrom, leukocytóza, trombocytopenie, neutropenie, nespavost, bolest hlavy, závratě, zvracení, bolest končetin, artralgie, bolest zad, prodloužení intervalu QT na EKG. *Časté:* Leukopenie, periferní neuropatie, orofaryngeální bolest. **U cholangiokarcinomu:** *Velmi časté:* Anémie, snížená chuť k jídlu, periferní neuropatie, bolest hlavy, ascites, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, vyrážka, únava, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. *Časté:* Cholestatická žloutenka, hyperbilirubinémie, pád, prodloužení intervalu QT na elektrokardiogramu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížení počtu leukocytů, snížení počtu trombocytů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Ivosidenib je inhibitor mutovaného enzymu IDH1. Mutantní IDH1 přeměňuje alfa-ketoglutarát (α-KG) na 2-hydroxyglutarát (2-HG), který blokuje buněčnou diferenciaci a podporuje tumorigenezi u hematologických i nehematologických malignit. Kromě schopnosti snižovat 2-HG a obnovovat teplotní podmínky uchovávání, uchovávat v dobře uzavřené lahvičce, ochrana před vlhkostí. **BALENÍ*:** 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 24.2.2026. Registrační číslo: EU/1/23/1728/001. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na 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.

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.annonc.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.2025.43.16.3578; 4. Trivato G et al. Abstract 93P. ESMO GI 2024. [https://www.annalsofclinicaloncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534\(2024\)2900243-6](https://www.annalsofclinicaloncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534(2024)2900243-6); 5. A Seeber 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 látek a anti-EGFR látek. 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 PŮSOB PODÁNÍ:** Dávkování: Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávka přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávky jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: je povoleno snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje úvodní dávka 20 mg/m² dvakrát denně. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti je povoleno jedno snížení dávky na minimální dávku 15 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušování dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky viz Souhrn údajů o přípravku. Při použití přípravku Lonsurf v kombinaci s bevacizumabem k léčbě metastazujícího CRC je dávka bevacizumabu 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou za 2 týdny**. **KONTRAINDIKACE:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Útlum kostní dřeně: Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmům a další 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 počít dítě, se doporučuje, aby před zahájením léčby přípravkem Lonsurf vyhledali reprodukční poradenství ohledně kryokonzervace vajíček nebo spermií**. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava, stomatitida. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce, febrilní neutropenie, lymfopenie, hypalbuminemie, dysgezie, závratě, bolest hlavy, hypertenze, dušnost, bolest břicha, zácpa, ulcerace v ústech, orální poruchy, hyperbilirubinémie, vyrážka, artralgie, myalgie, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. Méně časté: Infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, gingivitida, herpes zoster, kandidózní infekce, bakteriální infekce, neutropenická seps, infekce horních cest dýchacích, konjunktivitida, nádorová bolest, pancytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, monocytóza, dehydratace, hyperglykémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatermie, hyponatriemie, hypokalcemie, dna, úzkost, insomnie, periferní neuropatie, neurotoxita, parestezie, letargie, vertigo, angina pectoris, arytmie, palpitace, hypotenze, zrudnutí, plicní embolie, dysfonie, epistaxe, rinorea, kašel, gastrointestinální krvácení, ileus, kolitida, gastritida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, glossitida, onemocnění zubů, říhání, flatulence, hepatotoxicita, syndrom palmárné-plantární erytrodysestezie, kopřivka, akné,

hyperhidróza, porucha nehtů, bolest kostí, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, renální selhání, porucha mikce, hematurie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, nepříjemné 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, hyperestezie, hypoestezie, synkopa, katarakta, suché oči, rozostřené vidění, diplopie, snížení zrakové ostrosti, ušní diskomfort, embolie, orofaryngeální bolest, pleurální výpotek, ascites, akutní pankreatitida, subileus, zápach z úst, buňkání 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 proteinu, hlášený případ intersticiálního plicního onemocnění. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-Hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-Hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. Datum poslední revize textu: 07/2023. Registrační číslo: EU/1/16/1096/001-006. Držitel registračního rozhodnutí: Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France, www.servier.com. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v 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-lu-hrazenych-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 léčivém přípravku Lonsurf

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Brain metastasis-associated fibroblasts shape the tumour microenvironment to enhance cancer cell invasion

Výmolová B, Pfeiferová L, Smetana TK, ... Bušek P & Šedo A.

Brain Pathol 2026. [In print]. doi: 10.1111/bpa.70129.



Mozkové metastázy představují častou a život ohrožující komplikaci solidních nádorů. Jejich nejčastějším zdrojem je karcinom plic. Fibroblasty asociované s nádorem (cancer-associated fibroblasts – CAFs) se významně podílejí na progresi řady extrakraniálních malignit, jejich přítomnost a funkce v mikroprostředí mozkových nádorů však dosud nejsou dostatečně objasněny.

Autoři studie izolovali a charakterizovali buňky podobné fibroblastům ze 13 lidských mozkových metastáz různého původu. Tyto fibroblasty asociované s mozkovými metastázami (brain metastases CAFs – BrM-CAFs) exprimovaly typické markery CAF a ve srovnání s normálními fibroblasty vykazovaly nižší proliferaci a vyšší míru senescence. Jejich transkriptom prokázal zvýšenou expresi genů souvisejících s extracelulární matrix (ECM), vč. genů kódujících různé typy kolagenu, fibronektinu a enzymy podílející se na remodelaci ECM. *In vitro* BrM-CAFs produkovaly fibrilární ECM a ve tkáních mozkových metastáz jejich množství korelovalo s ukládáním kolagenu I a fibronektinu. Transkriptomické, proteomické a sekretomové analýzy dále ukázaly, že BrM-CAFs produkují řadu cytokinů, chemokinů a růstových faktorů podporujících buněčnou motilitu. Kondicionované médium z BrM-CAFs podporovalo migraci monocytů, buněk nádorových linií a buněk primokultur odvozených z mozkových metastáz karcinomu plic získaných od pacientů. Migrace monocytů byla částečně omezena inhibicí signalizace CCL2/CCR2, zatímco blokáda CXCL12, CXCL16 nebo CX3CL1 tlumila migraci nádorových buněk indukovanou BrM-CAFs. Kromě těchto účinků na migraci vedla expozice BrM-CAFs ke zvýšení invazivity nádorových buněk, jak prokázaly transwell assay a testy využívající heterotypické 3D sféroidy. Naproti tomu byl jejich vliv na proliferaci nádorových buněk omezený a nesvědčil pro podporu jejich růstu. Zároveň však bylo působení BrM-CAFs spojeno se zvýšenou expresí genů stimulovaných interferony v nádorových buňkách.

Výsledky studie tak podporují roli BrM-CAFs při utváření mikroprostředí mozkových metastáz, a to prostřednictvím remodelace ECM a sekrece promigračních mediátorů, čímž přispívají k migraci monocytů a nádorových buněk a zvýšení jejich invazivity. Autoři uzavírají, že BrM-CAFs představují aktivní stromální složku ovlivňující biologii mozkových metastáz, což otevírá prostor pro další studium jejich biologického, diagnostického a terapeutického významu.

Spatial comparison and prognostic significance of macrophages in matched primary colorectal cancer and liver metastases: a retrospective study

Ali E, Ye W, Pavlov S, ..., Liška V, Hemminki K & Trailin A.

Sci Rep 2026. [In print]. doi: 10.1038/s41598-026-59458-y.



Analýza prostorového rozložení a prognostického významu makrofágů asociovaných s nádorem (tumor-associated macrophages – TAMs) v primárním kolorektálním karcinomu (primary colorectal cancer – pCRC) a odpovídajících jaterních metastázách (liver metastases – LM) může přispět k lepšímu porozumění imunologickým mechanismům nádorového onemocnění a k volbě terapeutických strategií. Vzorky pCRC a LM byly retrospektivně získány od pacientů, kteří podstoupili kurativní resekci obou nádorů, konkrétně od 55 pacientů se synchronními LM a 44 pacientů s metachronními LM. Provedeno bylo imunohistochemické barvení a následně byly v různých oblastech zájmu u pCRC i LM kvantifikovány pan-makrofágy (CD68⁺), M1 (CD80⁺) a M2 TAMs (CD163⁺ a CD206⁺). Hustoty TAMs a jejich vzájemné poměry byly hodnoceny ve vztahu k celkovému přežití v obou skupinách a k době do vzniku LM ve skupině s metachronními metastázami.

Ve skupinách se synchronními i metachronními metastázami vykazovaly nejvyšší hustotu buňky CD163⁺, zatímco buňky CD80⁺ byly ve všech sledovaných oblastech konzistentně nejméně zastoupené. Ve vnějším okraji a peritumorální zóně LM byla ve srovnání s odpovídajícími oblastmi pCRC zjištěna vyšší hustota buněk CD163⁺ a nižší hustota CD80⁺ (všechna $p < 0,05$). Zároveň se ukázalo, že CD163⁺ TAMs vykazovaly ve všech oblastech zájmu v obou skupinách vyšší hustotu než CD206⁺ TAMs (všechna $p < 0,001$). Ve skupině s metachronními metastázami korelovala vysoká hustota buněk CD80⁺ ve vnějším okraji pCRC s delším celkovým přežitím, avšak s kratší dobou do vzniku LM. Ve skupině se synchronními metastázami byl vysoký poměr

CD80/CD206 v peritumorální zóně pCRC spojen s kratším celkovým přežitím, zatímco vysoký poměr CD80/CD163 v odpovídající oblasti LM predikoval delší přežití.

Výsledky vykazují výraznou polarizaci TAMs směrem k fenotypu M2 ve skupině se synchronními i metachronními metastázami a rovněž u pCRC i LM, přičemž tento posun byl výraznější v LM. Vysoká hustota makrofágů CD80⁺ M1 ve vnějším okraji pCRC ve skupině s metachronními metastázami byla asociována s delším celkovým přežitím, ale kratší dobou do vzniku LM, což ukazuje na jejich dvojí prognostickou roli. Výsledky týkající se poměrů M1/M2 dále zdůrazňují, že prognostický význam TAMs je kriticky závislý na rovnováze mezi jednotlivými subpopulacemi makrofágů. Důležité je, že tato rovnováha se liší v závislosti na tom, zda jsou makrofágy M2 definovány expresí CD163, nebo CD206, a zda jsou makrofágy hodnoceny v primárním nádoru, nebo v mikroprostředí LM.

FAP⁺ pericyte-like cells promote monocyte differentiation into tumor-associated macrophages in glioblastoma

Houdova Megova M, Shard C, ... Busek P & Sedo A.

Exp Mol Med 2026. [In print]. doi: 10.1038/s12276-026-01827-8.



Glioblastom (GBM) je vysoce agresivní primární nádor mozku charakterizovaný výraznou lokální imunosupresí, která usnadňuje jeho progresi a podporuje rezistenci k léčbě. Fibroblastový aktivační protein (fibroblast activation protein – FAP), potenciální teranostický cíl u řady nádorových onemocnění, je u GBM upregulován a predominantně exprimován stromálními buňkami podobnými pericytům. Autoři studie se zaměřili na roli FAP⁺ buněk podobných pericytům při utváření imunitního mikroprostředí GBM prostřednictvím náboru a diferenciaci monocytů.

Analýza datových sad The Cancer Genome Atlas (TCGA), doplněná kvantitativní PCR s reverzní transkripcí a imunohistochemií, ukázala, že zvýšená exprese FAP – sloužící jako ukazatel zastoupení FAP⁺ buněk podobných pericytům – je asociována s imunitním nádorovým mikroprostředím, charakterizovaným vyšším množstvím makrofágů a jejich zvýšenou expresí polarizačních markerů M2. Prostorové analýzy zahrnující imunofluorescenci a prostorovou transkriptomiku prokázaly, že imunosupresivní makrofágy se přednostně nacházejí v blízkosti FAP⁺ pericytů.

Sekvenování RNA jednotlivých buněk identifikovalo FAP⁺ buňky jako specifickou subpopulaci perivaskulárních stromálních buněk s charakteristickým profilem exprese složek extracelulární matrix a cytokinů, vč. CCL2 a CSF1, jejichž odpovídající receptory byly exprimovány na myeloidních buňkách. Funkční testy s FAP⁺ buňkami podobnými pericytům, získanými od pacientů, potvrdily jejich schopnost atrahovat monocytů prostřednictvím solubilních mediátorů a podporovat jejich diferenciaci a polarizaci v nádorově asociované makrofágy s imunoregulačními vlastnostmi, částečně zprostředkované osou CSF1–CSF1R. Ortotopické koimplantační experimenty u myši dále potvrdily schopnost těchto buněk zvyšovat myeloidní infiltraci *in vivo*. V souladu s uvedenými biologickými účinky koreloval transkripční profil FAP⁺ pericytů s horším celkovým přežitím pacientů s GBM.

V souhrnu tedy výsledky ukazují, že populace FAP⁺ buněk podobných pericytům funguje jako modulátor imunitního prostředí GBM a podporuje vznik mikroprostředí příznivého pro nádor tím, že stimuluje diferenciaci cirkulujících monocytů v imunoregulační makrofágy. Zacílení na tuto populaci stromálních buněk by proto mohlo u GBM představovat nový terapeutický přístup k přeprogramování imunitní odpovědi asociované s nádorem.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze Shromáždění členů České onkologické společnosti (ČOS) konaného 9. 9. 2026 v rámci BOD a ze schůze výboru ČOS konané 15. 9. 2026 v MOÚ naleznete na **www.linkos.cz**.

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

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



Florence
450 Kč/rok (6 čísel)



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



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



Klin Onkol
540 Kč/rok (6 čísel)



Ceska Gynekol
550 Kč/rok (6 čísel)



**Čes a slov
Psychiatr**
(6 čísel)



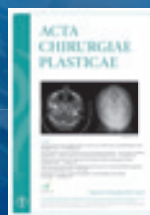
Rozhl Chir
1 440 Kč/rok (12 čísel)



**Transfuzie
Hematol Dnes**
550 Kč/rok (4 čísla)



**Otorinolaryngol
Foniatr**
825 Kč/rok (4 čísla)



Acta Chir Plast
957 Kč/rok (4 čísla)



Rehabil Phys Med
600 Kč/rok (4 čísla)

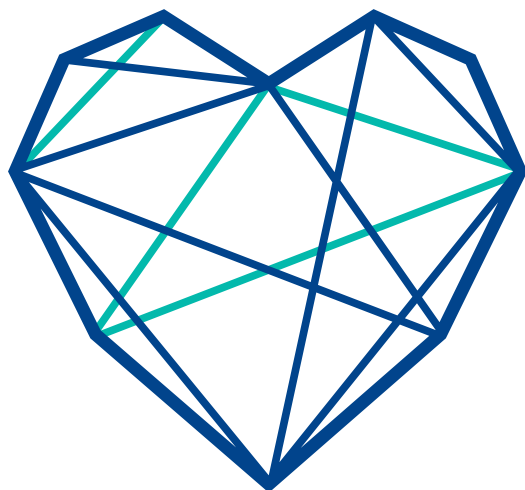


Ces Urol
(4 čísla)

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



Care Comm
we care...



Care Comm

we care...

Vaše vydavatelství odborných titulů



carecomm.cz

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

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

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: Mgr. Adéla Holčáková, e-mail: adela.holcakova@carecomm.cz, tel. +420 773 337 425.

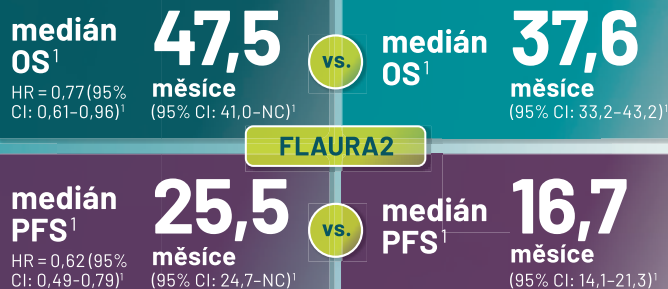
Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <https://redakce.carecomm.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail adela.holcakova@carecomm.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno.

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

Toto číslo vychází 15. 10. 2026

Přípravek

TAGRISSO® je indikován v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny pro léčbu první linie dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, jejichž nádory mají deleci v exonu 19 EGFR nebo substituční mutaci v exonu 21 (L858R)¹



BEZPEČNOST VE STUDII FLAURA2

- **Bezpečnostní profil** ve skupině TAGRISSO® + chemoterapie odpovídal stanoveným bezpečnostním profilům jednotlivých léčivých přípravků.^{1,2,4,5}
- Většina nežádoucích účinků pozorovaných ve skupině TAGRISSO® + chemoterapie byla **mírná až středně závažná**. **Velmi časté byly:** snížená chuť k jídlu, průjem, stomatitida, vyrážka, suchá kůže, paronychie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, neutropenie.^{1–5}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TAGRISSO®

Název přípravku: TAGRISSO 40 mg potahované tablety, TAGRISSO 80 mg potahované tablety. **Složení a léčivá forma:** Jedna tableta obsahuje 40 mg osimertinibu (jako osimertinib mesilát) nebo 80 mg osimertinibu (jako osimertinib mesilát). **Indikace:** Přípravek TAGRISSO je indikován v monoterapii: • k adjuvantní léčbě po úplné resekci nádoru u dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) ve stadiu IB–IIIA, jejichž nádory mají deleci v exonu 19 receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) nebo substituční mutaci v exonu 21 (L858R), • léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým, neresekabilním NSCLC, jejichž nádory mají deleci exonu 19 EGFR nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R) a jejichž onemocnění během nebo po chemoradiační terapii na bázi platiny neprogredovalo, • k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s aktivními mutacemi EGFR, • k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M; v kombinaci s pemetrexedem a chemoterapií na bázi platiny; • pro léčbu první linie dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, jejichž nádory mají deleci v exonu 19 EGFR nebo substituční mutaci v exonu 21 (L858R). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Přípravek TAGRISSO se užívá perorálně. Je možné upravit dávkování z důvodu nežádoucí toxicity: přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně (viz SPC). Při kombinaci léčby je možné dávku pemetrexedu, cisplatiny nebo karboplatiny upravit v souladu s jejich SPC. Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Opatrnost má být věnována při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stadiem selhání ledvin. Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká tečkovaná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSO. **Zvláštní upozornění:** **Intersticiální plicní nemoc (ILD):** U pacientů s akutními projevy a/nebo nevysvětlitelným zhoršováním respiračních symptomů je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSO na dobu do vyšetření symptomů. Pokud je potvrzena diagnóza ILD, má se přípravek vysadit a případně zahájit vhodnou léčbu. Opětovné zahájení léčby má být zvaženo pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik pro pacienta. **Radiační pneumonitida:** Radiační pneumonitida je obvykle pozorována až rok poté, co pacienti podstupují radiační terapii do plic. **Prodloužení QTc intervalu a změny srdeční kontrakility:** TAGRISSO se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů nebo užívajících léčivé přípravky prodloužující QTc interval se má zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. TAGRISSO se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfní komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie. U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvážit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní příznaky/symptomy během léčby, je třeba zvážit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF. **Keratitida:** Pacienti s příznaky a symptomy s podezřením na keratitidu mají být okamžitě odesláni k oftalmologovi. **Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR):** Pokud se objeví známky a příznaky s podezřením na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), má být léčba přípravkem TAGRISSO ihned přerušena. Pokud jsou SJS nebo TEN diagnostikovány, má být léčba ihned ukončena. **Aplastická anémie:** Před zahájením léčby mají být pacienti informováni o známkách a příznacích aplastické anémie a pokud se vyvinou známky a příznaky naznačující aplastickou anémii, je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby. U pacientů s potvrzenou aplastickou anémií má být přípravek vysazen. **Věk a tělesná hmotnost:** U starších pacientů (> 65 let) nebo u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) může být zvýšené riziko vzniku nežádoucích účinků stupně 3 nebo vyšší. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování. **Reaktivace viru hepatitidy B (HBV):** U pacientů, u nichž dojde v průběhu léčby přípravkem TAGRISSO k reaktivaci HBV, má být léčba přípravkem TAGRISSO pozastavena a pacienti mají být léčeni v souladu s místními institucionálními pokyny. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné induktry CYP3A4 mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, souběžné podávání s přípravkem TAGRISSO by mělo být vyloučeno. Středně silné induktry CYP3A4 mohou snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit. Látky modifikující žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO. Osimertinib je *in vitro* kompetitivním inhibitorem transportéru BCRP a může zvýšit expozici substrátů BCRP. Pacienti užívající souběžně LP s dispozíci závislou na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Pacienti, kteří souběžně užívají léčivé přípravky s dispozíci závislou na P-gp a s úzkým terapeutickým indexem (např. digoxin, dabigatran, aliskiren), mají být pečlivě sledováni na příznaky změněné snášenlivosti v důsledku zvýšené expozice souběžně podávaného léčivého přípravku. Riziko snížení expozice hormonálními antikoncepčními látkami nelze vyloučit. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nemají otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby. TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků byla stupně závažnosti 1 nebo 2. **Velmi časté:** snížená chuť k jídlu, průjem, stomatitida, vyrážka, suchá kůže, paronychie, pruritus, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie, neutropenie. **Časté:** radiační pneumonitida, ILD, epistaxe, alopecie, kopřivka, syndrom palmárnoplantární erytrodermie, hyperpigmentace kůže, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížení ejekční frakce levé komory, prodloužení QTc intervalu. **Méně časté:** keratitida, hyperpigmentace kůže, multiforní erytém a kožní vaskulitida, srdeční selhání, myositida. **Vzácné/není známo:** závažné kožní nežádoucí reakce, aplastická anémie, reaktivace hepatitidy B, eozinofilní pneumonie. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační číslo:** EU/1/16/1086/001-004. **Datum revize textu SPC:** 21. 5. 2026. Výdej léčivého přípravku vázan na lékařský předpis. Přípravek je v monoterapii hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 – Jinonice, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

© AstraZeneca 2026. Registrovaná ochranná známka TAGRISSO je majetkem AstraZeneca plc.

DFS = přežití bez nemoci; **EGFRm** = mutace receptoru pro epidermální růstový faktor; **EGFR-TKI** = inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor; **NSCLC** = nemalobuněčný karcinom plic; **OS** = celkové přežití; **PFS** = přežití bez progresu onemocnění; **TKI** = inhibitor tyrozinkinázy. **REFERENCE:** 1. SPC TAGRISSO. www.sukl.cz. 2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(2): 113–125. 3. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020; 382(1): 41–50. 4. Mok Tony S, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376: 629–640 (2017). 5. Planchard David et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023; 389: 1935–1948 (2023). 6. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady LP TAGRISSO sp. zn. SUKL318214/2024, č. j. sukl308289/2025. Dostupné na stránce <https://sukl.gov.cz>.



LIBTAYO® je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže (mCSCC nebo laCSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování.¹

LIBTAYO® je v monoterapii indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s CSCC s vysokým rizikem recidivy po operaci a ozařování (výběrová kritéria viz bod SPC 5.1).¹

LIBTAYO® je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím bazocelulárním karcinomem (laBCC nebo mBCC), u kterých došlo k progresi nebo jsou intolerantní k inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHI).¹

Pro více informací stran nežádoucích účinků si, prosím, prostudujte SPC.

Reference: 1. Libtayo EMA SmPC https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_cs.pdf

Zkrácená informace o přípravku: **Název přípravku:** LIBTAYO 350 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Účinná látka:** cemiplimab. **Složení:** 1 ml koncentrátu obsahuje 50 mg cemiplimabu. Jedna injekční lahvička obsahuje 350 mg cemiplimabu v 7 ml. **Léková forma:** Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). **Indikace:** * **Spinocelulární karcinom:** jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže (mCSCC nebo laCSCC), kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování a k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s CSCC s vysokým rizikem recidivy po operaci a ozařování. **Bazocelulární karcinom:** jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím bazocelulárním karcinomem (laBCC nebo mBCC), u kterých došlo k progresi nebo jsou intolerantní k inhibitoru signální dráhy Hedgehog (HHI). **Nemalobuněčný karcinom plic:** jako monoterapie v první linii léčby dospělých pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD-L1 (u $\geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají: lokálně pokročilý NSCLC nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC. V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 (u $\geq 1\%$ nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají: lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci, nebo metastazující NSCLC. **Karcinom děložního hrdla:** jako monoterapie k léčbě dospělých pacientek s rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla a progresí onemocnění v průběhu chemoterapie na bázi platiny nebo po této chemoterapii. **Dávkování a způsob podání:** * **Lokálně pokročilý nebo metastazující CSCC, NSCLC, BCC a recidivující nebo metastazující karcinom děložního hrdla:** Doporučená dávka je 350 mg cemiplimabu, podávaná každé 3 týdny (Q3W) formou intravenózní infuze po dobu 30 minut. Léčba může pokračovat až do progresse onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity. **Adjuvantní léčba vysokého rizikového CSCC:** Doporučená dávka podávaná formou intravenózní infuze po dobu 30 minut, je 350 mg cemiplimabu každé 3 týdny po dobu 12 týdnů následovaných 700 mg každých 6 týdnů, nebo 350 mg každé 3 týdny. Léčba může pokračovat až do recidivy onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo po dobu až 48 týdnů celkové léčby. **Testování PD-L1 u pacientů s NSCLC:** U pacientů s NSCLC má být léčba zavážena na základě nádorové exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem. **Úpravy dávky:** Snížení dávky se nedoporučuje. Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být žádoucí odložení další dávky nebo přerušení podávání přípravku. **Doporučené úpravy léčby nežádoucích účinků** jsou uvedeny v SPC. **Zvláštní populace:** **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku LIBTAYO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. **Starší pacienti:** U starších pacientů není doporučena úprava dávkování. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování. **Porucha funkce jater:** U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek LIBTAYO studován. Stejnou infuzní linkou se nesmí současně podávat jiné léčivé přípravky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** * **Sledovatelnost:** pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, má být přehledně zaznamenán název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitní zprostředkované nežádoucí účinky:** U cemiplimabu byly pozorovány závažné a fatální imunitní zprostředkované nežádoucí účinky. Tyto imunitní zprostředkované nežádoucí účinky mohou postihnout jakýkoliv orgánový systém. U pacientů léčených cemiplimabem nebo jinými inhibitory PD-1/PD-L1 se mohou současně vyskytnout imunitní zprostředkované nežádoucí účinky postihující více než jeden orgánový systém, jako myozitida a myokarditida nebo myasthenia gravis. U pacientů s již existujícím autoimunitním onemocněním (AID) údaje z observačních studií naznačují, že riziko imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků po léčbě inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce může být zvýšené ve srovnání s rizikem u pacientů bez již existujícího AID. Často docházelo ke vzplanutí AID, ale většina byla mírná a zvládnutelná. U pacientů léčených inhibitory PD-1 byla hlášena reakce transplantovaného solidního orgánu. Léčba cemiplimabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce. U těchto pacientů je nutné zvážit přínos léčby cemiplimabem oproti riziku možné organové rejekce. U pacientů léčených jinými inhibitory PD-1/PD-L1 byly po uvedení přípravku na trh hlášeny v souvislosti s alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk případy reakce štepů proti hostitelu. V souvislosti s léčbou cemiplimabem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). V případě známek a příznaků SJS nebo TEN je třeba odeslat pacienta k vyšetření a terapii na specializované oddělení a upravit pacientovi léčbu. Byla rovněž hlášena hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Pokud je HLH potvrzena, má být podávání cemiplimabu ukončeno a zahájena léčba HLH. U ostatních inhibitorů PD-1/PD-L1 byla hlášena neinfekční cystitida. Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mají zvládnout úpravou léčby cemiplimabem, hormonální substituční terapií (je-li klinicky indikována) a kortikosteroidy. Při podezření na imunitně zprostředkované nežádoucí účinky se mají pacienti provést odpovídající vyšetření k potvrzení imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a k vyloučení dalších možných příčin, včetně infekce. V závislosti na závažnosti nežádoucího účinku má být další dávka cemiplimabu odložena nebo má být léčba trvale ukončena. **Přehled imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků je uveden v SPC. Reakce spojené s podáním infuze:** Cemiplimab může způsobit těžké nebo život ohrožující reakce spojené s podáním infuze. U pacientů mají být sledovány známky a příznaky reakcí spojených s podáním infuze a mají být léčeny úpravou terapie cemiplimabem a kortikosteroidy. V případě lehkých nebo středně těžkých reakcí spojených s podáním infuze má být podávání cemiplimabu přerušeno nebo se má snížit rychlost infuze. U těžkých (stupeň 3) nebo život ohrožujících (stupeň 4) reakcí má být infuze zastavena a léčba cemiplimabem má být trvale ukončena. **Pacienti vyřazení z klinických studií:** Pacienti, kteří měli aktivní infekce nebo byli imunokompromitováni, měli autoimunitní onemocnění v anamnéze, stav výkonnosti ECOG (PS) ≥ 2 nebo intersticiální plicní onemocnění v anamnéze, nebyli do studie zařazeni. Vzhledem k chybějícím údajům má být u této populace pacientů cemiplimab používán s opatrností po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika pro pacienta. **Pomocné látky:** Léčivý přípravek obsahuje prolin, který může být škodlivý pro pacienty s hyperprolinémií. I. nebo II. typu a polysorbát 80, který může způsobit alergické reakce. **Karta pacienta:** Všichni lékaři předepisující přípravek LIBTAYO se musí seznámit s edukačními materiály a informovat pacienty o kartě pacienta, která vysvětluje, co mají dělat v případě, že se u nich objeví jakýkoliv příznak imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků a reakcí spojených s podáním infuze. Každý pacient obdrží od svého lékaře kartu pacienta. **Interakce:** S cemiplimabem nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie (FK) lékových interakcí. Před zahájením léčby cemiplimabem je třeba se vyhnout použití systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, s výjimkou fyziologické dávky systémových kortikosteroidů vzhledem k jejich možnému ovlivnění farmakodynamické aktivity a účinnosti cemiplimabu. Použití systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv je však možné po zahájení léčby cemiplimabem k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** * Ženy ve fertilním věku musí během léčby cemiplimabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce cemiplimabu používat účinnou antikoncepci. Studie na zvířatech prokázaly, že inhibice cesty PD-1/TDP-L1 může vést ke zvýšenému riziku imunitně zprostředkovaného odmítnutí vyvíjejícího se plodu s následkem jeho úmrtí. Cemiplimab je IgG4, který prochází placentární bariérou, a proto potenciálně může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Podávání cemiplimabu se nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřeváží možné riziko. Není známo, zda se cemiplimab vylučuje do lidského mateřského mléka, riziko pro kojené novorozence/děti proto nelze vyloučit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Cemiplimab nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po léčbě cemiplimabem byla hlášena únava. **Nežádoucí účinky:** * **Cemiplimab monoterapie:** Velmi časté ($\geq 1/10$): Infekce horních cest dýchacích, Anémie, Snížená chuť k jídlu, Kašel, Nausea, Průjem, Zácpa, Bolest břicha, Vyrážka, Prurit, Muskuloskeletální bolest, Únava. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): Infekce močových cest, Reakce spojené s podáním infuze, Hypotyreóza, Hypertyreóza, Bolest hlavy, Periferní neuropatie, Hypertenze, Dyspnoe, Pneumonie, Zvracení, Kolitida, Stomatitida, Hepatitida, Aktinická keratóza, Nefritida, Pyrexie, Edém, Zvýšení alaninaminotransferázy, Zvýšení aspartátaminotransferázy, Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, Zvýšení kreatininu v krvi. Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Trombocytopenie, Sjögrenův syndrom, Tyreoiditida, Hypofyzitida, Adrenální insuficience, Myokarditida, Perikarditida, Gastritida, Pankreatitida, Artritida, Myozitida, Svalová slabost, Polymyalgia rheumatica, Zvýšený thyreotropní hormon v krvi, Zvýšené transaminázy, Zvýšený bilirubin v krvi. Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Diabetes mellitus 1. typu, Meningitida, Encefalitida, Myasthenia gravis, Paraneoplastická encefalomyelitida, Chronická zánětlivá demyelinizující polyradikuloneuropatie, Keratitida, Uveitida, Snížený thyreotropní hormon v krvi. Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Hemofagocytující lymfohistiocytóza, Reakce transplantovaného solidního orgánu, Neinfekční cystitida. **Nežádoucí účinky cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií** jsou uvedeny v SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Po otevření: Po otevření se léčivý přípravek musí ihned naředít a použít pro infuzi. **Obsah balení:** Přípravek LIBTAYO se dodává v 10 ml číré injekční lahvičce. Krabice obsahuje 1 injekční lahvičku. **Registrační číslo:** EU/1/19/1376/001. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irsko. **Datum první registrace:** 28. června 2019. **Datum posledního prodloužení registrace:** 1. července 2022. **Datum revize textu:** 12/2025_v3

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Cemiplimab je hrazen: 1) u dospělých s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, kteří nejsou kandidáti pro kurativní operaci nebo ozařování, 2) u dospělých pacientek s rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního hrdla a progresí onemocnění v průběhu/po chemoterapii na bázi platiny. Podrobné informace o přípravku naleznete v platném Souhrnu údajů o přípravku, který je dostupný na <https://www.ema.europa.eu/>. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Další informace jsou k dispozici na adrese: Medison Pharma s.r.o., Plynární 1617/10, 170 00 Praha 7

*Prosím, všimněte si změn v informacích o přípravku.

Určeno pro odbornou veřejnost.

CZ-LIB-011-04/2026-R01, datum přípravy: 04.2026

Medison Pharma s.r.o., Plynární 1617/10, 170 00 Praha 7, email: office.czech@medisonpharma.com