

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

77

6

PROSINEC

2017

---

PNEUMOLOGICA

---

ET PHTHISEOLOGICA

---



*Časopis*

*České pneumologické a ftizeologické společnosti  
a Slovenskej pneumologickej a ftizeologickej  
spoločnosti*



*Vydává*

*Česká pneumologická a ftizeologická společnost*



ISSN 1213-810X  
ČÍSLO 6

STUDIA

PROSINEC 2017  
ROČNÍK 77

PNEUMOLOGICA  
ET PHTHISEOLOGICA

*Redakční rada*

**Šéfredaktor:** Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

**Zástupce šéfredaktora:** Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

**Členové:**

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.  
As. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.  
Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.  
Prof. MUDr. Peter Krištůfek, CSc.  
Doc. MUDr. Ivan Majer, CSc.  
Doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.  
Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.  
Doc. MUDr. Ján Plutinský, CSc.  
Doc. MUDr. Vladimír Pohanka, CSc.  
Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.  
Prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.  
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.  
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.  
Doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.  
Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, PhD.

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

Vydavatel: TRIOS, s. r. o., Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

**Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost**

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Vychází šestkrát ročně. Předplatné na rok 240,- Kč/9,- €

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

Sazba: Silva, s. r. o., Táborská 31, 140 16 Praha 4

Tisk: GRAFOTECHNA Plus, s. r. o., Lýskova 1594/33, 155 00 Praha 13-Stodůlky

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

Studia pneumologica et phthiseologica, Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE  
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

## Obsah

L. Valentová Bartáková, L. Fila: Transplantace plic: problematika selekce kandidátů	207
K. Stolzová, M. Pešek, F. Brůha, P. Mukenšnabl, J. Šafránek: Dispenzarizace pacientů po operaci karcinoidu plic – tři kazuistiky recidiv onemocnění	209
G. Ondrejka, O. Májek, J. Skříčková: Bronchoskopická metoda narrow band imaging v diagnostice plicních nádorů	216
M. Svatoň, M. Pešek, J. Vodička, J. Mraček, J. Baxa, B. Šašková: Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?	222
M. Žurková, V. Lošťáková, V. Kolek, Z. Tüdös, E. Kriegová, J. Kuchynka, T. Paleček, A. Slováková, M. Kamínek: Postižení srdce jako primární projev sarkoidózy	227
M. Sova, M. Novotný: Zátěž indukovaná bronchokonstrikce	235
J. Homolka: Za MUDr. Ing. Janem Křepelkou	239
Ediční plán SPP 2018	240

## Contents

L. Valentová Bartáková, L. Fila: Editorial – Lung transplantation: candidate selection	207
K. Stolzová, M. Pešek, F. Brůha, P. Mukenšnabl, J. Šafránek: Follow-up of patients after lung carcinoid surgery – three case reports of recurrences	209
G. Ondrejka, O. Májek, J. Skříčková: Narrow band imaging – a bronchoscopy method for diagnosing lung cancer	216
M. Svatoň, M. Pešek, J. Vodička, J. Mraček, J. Baxa, B. Šašková: Do brain metastases in tumors with ALK translocation always mean failed crizotinib therapy?	222
M. Žurková, V. Lošťáková, V. Kolek, Z. Tüdös, E. Kriegová, J. Kuchynka, T. Paleček, A. Slováková, M. Kamínek: Heart involvement as the primary manifestation of sarcoidosis	227
M. Sova, M. Novotný: Exercise-induced bronchoconstriction	235
J. Homolka: MUDr. Ing. Jan Křepelka in memoriam	239
Publishing plan for 2018	240

## Transplantace plic: problematika selekce kandidátů

L. Valentová Bartáková, L. Fila

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Transplantace plic (LuTX) je v současnosti zavedená metoda léčby pokročilých stadií plicního parenchymového nebo vaskulárního onemocnění u pečlivě vybraných pacientů.

Právě selekci kandidátů považujeme za klíčovou, s nepochybným dopadem na výsledky programu a přežívání pacientů po transplantaci plic.

Celosvětově se navyšuje počet transplantací plic a tento trend je patrný i v České republice. Počet LuTX u nás v posledních letech výrazně stoupl: 32 výkonů v roce 2014, 34 v roce 2015, 42 v roce 2016 a letos počet velice pravděpodobně opět překročí 40 transplantací.

S narůstajícím počtem provedených transplantací ročně se v průběhu let navyšuje počet pacientů zaslanych ke zvážení transplantace plic. Zatímco v letech 2009–2010 bylo ke zvážení zařazení do programu transplantace plic zasláno 142 kandidátů, v letech 2013–2014 to bylo 180 a v letech 2015–2016 již 215 kandidátů. Zastoupení diagnóz, pro které jsou nemocní zasláni, se v průběhu let mírně změnilo, původně dominovali pacienti s plicní fibrózou (2009–2010 plicní fibróza 77 pacientů, CHOPN 47, CF 7, ostatní diagnózy 11), následně došlo k vyrovnání zastoupení kandidátů s plicní fibrózou a CHOPN (2013–2014 plicní fibróza 76, CHOPN 77, CF 12, ostatní 15) a toto vyrovnání trvá i v letech 2015–2016 (plicní fibróza 95, CHOPN 91, CF 14, ostatní 15).

Osud pacientů zaslanych ke zvážení zařazení do programu je následující. Téměř identicky, pokud porovnáme předchozí roky a současnost, zařazujeme na čekací listinu k transplantaci plic kolem 45 % nemocných (2009–2010 44 %, 2013–2014 45 %, 2015–2016 46 %). Obdobně podobné procento (kolem 6 %) si LuTX nepřeje, cca 10 % nemocných v průběhu procesu bohužel zemře. Oproti původním rokům kontraindikujeme méně nemocných (2009–2010 23 %, 2013–2015 27 %, 2014–2015 18 %) a více jich sledujeme jako budoucí kandidáty transplantace (2009–2010 17 %, 2013–2014 15 %, 2015–2016 23 %). Tento trend je jistě žádoucí a vypovídá o vyšší informovanosti pneumologické obce a včasném zaslání kandidátů ke zvážení zařazení do programu.

Mezi důvody, pro které jsou pacienti kontraindikováni, stále přetrvává aktivní kuřáctví. V letech

2009–2010 to bylo 21 % ze všech kontraindikovaných, v letech 2015–2016 23 % všech kontraindikovaných. Nezdá se, že by odesílající pneumolog neznal tuto absolutní kontraindikaci k transplantaci plic, spíše je kuřáctví součástí určitého životního stylu, kterého se nejsou nemocní ochotni vzdát, a tuto skutečnost tají. Dalšími důvody, pro které kandidáty kontraindikujeme, jsou polymorbidita (2009–2010 a 2015–2016 shodně 22 % všech kontraindikovaných), nově diagnostikovaná malignita (shodně 14 %) a část nemocných kontraindikujeme pro nevyhovující sociální zázemí a psychoprofil (2009–2010 18 %, 2015–2016 3 % všech kontraindikovaných). Zbývající kontraindikace jdou na vrub obezity (2009–2010 6 %, 2015–2016 17 %) a kachexie (2015–2016 3 %). Právě kontraindikace pro obezitu vnímáme i vzhledem k nárůstu kontraindikovaných z tohoto důvodu za nepříznivý trend i proto, že se nepochybně jedná o ovlivnitelný faktor. Obezita a podváha jsou asociovány s vyšším rizikem úmrtí po transplantaci plic. Studie z New Yorku, při které bylo retrospektivně analyzováno 5 978 příjemců z období 1995–2003 ukázala, že ve srovnání s příjemci s normální hmotností bylo riziko smrti po LuTX o 15 % vyšší u malnutričních, o 15 % vyšší u příjemců s nadváhou a o 22 % vyšší u obézních příjemců a tento vztah perzistoval i při rozdělení dle diagnóz. Obezita i podváha jsou tedy nezávislými rizikovými faktory pro smrt po transplantaci plic [1]. Zastoupení stavu výživy u pacientů zaslanych ke zvážení zařazení do našeho programu v období 2013–2014 bylo: podvýživa 19 %, norma 22 %, nadváha 37 %, obezita 17 % a morbidní obezita 5 %. Platí tedy jednoznačně, že u pacientů s pokročilým plicním onemocněním by měla být podporována zdravá váha dlouho předtím, než přichází v úvahu transplantace plic.

V rámci platných indikačních a kontraindikačních kritérií [2] jsou jasně definovány skutečnosti, které kandidáta buď relativně, či absolutně k transplantaci plic kontraindikují. Dále je nepochybně přítomna „šedá zóna“, kdy nemocný nemá jednoznačně vyjádřenu kontraindikaci. Nicméně vnímáme, že je „křehký“ (frailty). Termínem „frailty“ označujeme stav zranitelnosti a křehkosti, který zvyšuje riziko negativního ovlivnění prognózy

pacienta (...opak vitality). Syndrom frailty zahrnuje symptomy únavy, úbytku na váze, involuce vitálních funkcí, imobility, nízkých fyzických a psychických sil apod. Jedná se o důležitý prognostický faktor. Proto narůstá snaha o diagnostiku frailty pacientů, kde jednou z možností je použití frailty deficit indexu (FDI). FDI využívá předpoklad, že křehcí pacienti akumulují funkční a na zdravotní kondici závislé deficity, a frailty je následně definováno jako poměr deficitů. Je dostupná recentní studie z Mayo Clinic, kde byl FDI využit k vyhodnocení efektu frailty (dg. pretransplantačně) na mortalitu pacientů po transplantaci plic. Bylo zhodnoceno 102 pacientů a výsledkem je závěr, že pretransplantačně diagnostikovaná frailty byla nezávisle asociovaná se sníženým přežíváním po transplantaci plic [3]. Jedná se tedy o další možný kámen do mozaiky ke zlepšení selekce kandidátů transplantace plic a výsledků programu.

Závěrem lze říci, že oblast transplantace plic patří k nejdynamičtěji se rozvíjejícím odvětvím dnešní pneumologie. Právě selekci kandidátů považujeme za klíčovou s nepochybným dopadem na výsledky programu a přežívání pacientů po transplantaci plic a rovněž na optimální alokaci orgánů.

#### LITERATURA:

1. Lederer D, Wilt J, D'Ovidio F et al. Obesity and Underweight are Associated with an Increased Risk of Death after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:887–895.
2. Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34:1–15.
3. Wilson ME, Vakil AP, Kandel P et al. Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:173–178.

# Dispenzarizace pacientů po operaci karcinoidu plic – tři kazuistiky recidiv onemocnění

K. Stolzová<sup>1</sup>, M. Pešek<sup>1</sup>, F. Brůha<sup>1</sup>, P. Mukenšnabl<sup>2</sup>, J. Šafránek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF Plzeň, <sup>2</sup>Šiklův ústav patologie, FN Plzeň,

<sup>3</sup>Chirurgická klinika, FN Plzeň

## SUMMARY

### Follow-up of patients after lung carcinoid surgery – three case reports of recurrences

The authors discuss the diagnosis of recurrent bronchial carcinoids after previous resection. The aim was to determine an optimal approach to follow-up of these patients based on identified risk factors.

**Methods and patients:** A retrospective analysis of results from follow-up of patients after resection of bronchogenic carcinoid tumors. We analyzed patients' diagnostic characteristics, types of surgery, types of tumors and recurrences. Presented are three selected case reports of patients treated for recurrence of their disease.

**Results:** Between 1998 and 2016, a total of 52 patients were diagnosed with and operated for bronchial carcinoids in our center. The sample comprised 23 males and 29 females of middle age (median age 59 years; range 17–84 years). Of those, 45 had typical carcinoids, six had atypical carcinoids and one had mixed carcinoid. Lobectomy/bilobectomy was performed in 44 patients, segmentectomy in one, bronchial resection in two, segmental resection in two and cryodestruction in three patients. Recurrences were found in six patients, of whom four had previous lobectomy, one had segmentectomy and one had cryodestruction. Typical and mixed carcinoids recurred in five and one cases, respectively.

**Patient 1 (female, b. 1981)** – 17 years of age at the time of diagnosis; underwent right upper lobectomy in 1999. More than 17 years after surgery, recurrence was diagnosed based on chest pains during respiratory tract infection. A carcinoid metastasis was surgically removed.

**Patient 2 (male, b. 1943)** – underwent right upper lobectomy for a mixed carcinoid in 2001. After five years, tumor recurrence was detected in the intermediate bronchus. Repeated surgery, middle lobectomy with resection of the intermediate bronchus, was performed. Three years later, liver metastases were detected. The patient was treated with radiofrequency ablation. However, the liver metastases progressed and the patient died in 2013.

**Patient 3 (male, b. 1927)** – underwent segmentectomy in 1999; two years later, recurrence was detected in the left bronchial stump (B6); the rest of the left lower lobe was resected. Three years later, another local recurrence was detected; conservative treatment with octreotide resulted in a considerable regression and long-term stable disease.

**Discussion:** Since there are no accurate official international guidelines, an effort was made to summarize all possible means for the follow-up of these patients and propose a suitable strategy for care in this paper. The optimal approach seems to involve regular outpatient check-ups including the 5-HIAA laboratory tests and bronchial fibroscopy twice a year postoperatively and, later, once a year or as needed based on laboratory screening. Additionally, annual CT and ultrasound scans are recommended. In case of significant suspicion, an octreotide scan is performed. To a certain extent, however, the plan should be individualized.

**Conclusion:** Lung carcinoids are tumors with low malignant potential. The prognosis of patients after radical resections without adjunctive therapy is usually very good. However, patients need long-term postoperative follow-up. Although relatively low recurrence rates are generally reported, the rate in our sample was 11.5 %. Even in case of recurrence, other effective treatment options may be considered.

*Keywords:* lung carcinoid, recurrence, follow-up, HIAA, chromogranin A, octreotide scan

## SOUHRN

Autoři se zabývají problematikou diagnostiky recidiv bronchiálních karcinoidů po předchozí resekci. Cílem práce bylo stanovit optimální postup v dispenzarizaci těchto pacientů na základě zjištěných rizikových faktorů.

**Metodika a pacienti:** Retrospektivně byly vyhodnoceny výsledky sledování souboru nemocných po resekci bronchogenního karcinoidu. Sledovali jsme diagnostické charakteristiky souboru nemocných, typy operací, typy nádorů a recidivy onemocnění. Prezentujeme tři vybrané kazuistiky nemocných, následně léčených pro recidivu onemocnění.

**Výsledky:** V období 1998–2016 jsme na naší klinice diagnostikovali a operovali bronchiální karcinoid u 52 nemocných. Soubor tvořilo 23 mužů a 29 žen středního věku (medián 59 let), v rozmezí 17–84 let. 45 nemocných mělo karcinoid typický, 6 karcinoid atypický, 1 nemocný byl operován pro karcinoid smíšený. Lobektomie/bilo-

bektomie byla provedena u 44 nemocných, segmentektomie u jednoho, resekce bronchu u dvou, segmentální resekce u dvou a kryodestrukce u tří nemocných. Recidivy nádoru byly zjištěny u 6 nemocných – u čtyř po lobektomii, u jednoho po segmentektomii a u jednoho po kryodestrukci. V pěti případech recidivoval karcinoid typický a v 1× karcinoid smíšený.

**Nemocná (žena, r. n. 1981)** – v době diagnózy 17letá, po pravostranné horní lobektomii v roce 1999. Recidiva onemocnění byla zjištěna po více než 17 letech od operace na základě příznaků bolestí na hrudi při respiračním infektu. Metastáza karcinoidu byla chirurgicky odstraněna.

**Nemocný (muž, r. n. 1943)** po pravostranné horní lobektomii pro smíšený karcinoid v roce 2001. Po 5 letech byla zjištěna recidiva nádoru v oblasti spojného bronchu, byla provedena reoperace – střední lobektomie s resekci spojných průdušek. O tři roky později byly zjištěny metastázy do jater. Nemocný byl léčen radiofrekvenční ablací, došlo ale k progresi jaterních metastáz a úmrtí pacienta (2013).

**Třetí nemocný (muž, r. n. 1927)** po segmentektomii v roce 1999, o dva roky později byla zjištěna recidiva v pahýlu resekovaného bronchu B6 vlevo, byla provedena resekce zbytku levého dolního laloku. Tři roky poté byla zjištěna další lokální recidiva, nemocný byl léčen konzervativně octreotidem, přičemž došlo k výrazné regresi a následně dlouhodobé stabilizaci nemoci.

**Diskuze:** Vzhledem k tomu, že oficiální mezinárodní postupy nejsou přesně dány, jsme se v našem sdělení snažili shrnout možné prostředky sledování těchto pacientů a navrhnout vhodnou strategii péče. Optimální se jeví pravidelné ambulantní kontroly, včetně laboratorních vyšetření hodnot 5-HIOK, BFSK pooperačně 2krát ročně, poté frekvence jednou za rok či dle laboratorního screeningu. CT a usg je vhodné doplnit 1krát ročně. Při významné suspekci pak využíváme octreotidový scan. Plán by však měl být vždy do jisté míry individuální.

**Závěr:** Karcinoidy plic jsou nádory s nízkým maligním potenciálem, prognóza nemocných po radikálních resekcích bez přídatné léčby je většinou velmi dobrá. Nemocné je přesto nutné po operacích dlouhodobě sledovat. Všeobecně je udáváno relativně nízké riziko recidiv, v našem souboru však činilo 11,5 %. I v případech recidivy přicházejí v úvahu další možnosti účinné léčby.

*Klíčová slova: karcinoid plic, recidiva, dispenzarizace, HIOK, chromogranin A, octreotidový scan*

## ÚVOD

Neuroendokrinní nádory představují heterogenní skupinu, ve které se jednotlivé typy nádorů mohou značně lišit jak svým biologickým chováním (od indolentního po velmi maligní), tak klinickými projevy, podle toho, zda jsou hormonálně funkční, či zda hormonální produkce zcela chybí. Nádory neuroendokrinních žláz jsou velmi vzácné, daleko častější jsou nádory vycházející z difúzního neuroendokrinního systému, zejména v zažívacím traktu, pankreatu, plicích, kůži, ale i v jiných systémech a orgánech. Výskyt se odhaduje asi na 3–4 případy na 100 000 obyvatel. Většina pacientů má dobrou prognózu přežití, proto je také prevalence desetinásobná proti incidenci 35–40/100 000.

Dobře a středně diferencované neuroendokrinní tumory plic představují malou, ale nezanedbatelnou skupinu plicních tumorů. Díky své poměrně příznivé prognóze a sporadickému výskytu (1–2 % plicních malignit) stály ve výzkumu a vývoji často ve stínu bronchogenního karcinomu.

Karcinoidy mohou být potenciálně maligní v závislosti na agresivitě růstu, velikosti, lokalizaci a přítomnosti vzdálených metastáz. Dle histopatologických kritérií rozdělujeme karcinoidy na typické a atypické, popřípadě formy smíšené. Mezi základní kritéria patří buněčná morfolgie, mitotický index a přítomnost či absence nekrotizace [1]. Tato kritéria podrobněji znázorňuje tabulka 1. Většina plicních karcinoidů, tedy až 80 %, je uložena

centrálně, nejčastěji v hlavních a lobárních bronších. Vzdálené metastázy jsou vzácné, nejčastěji pak postihují játra, skelet a nadledviny.

Chirurgická léčba je indikována u všech lokalizovaných operabilních karcinoidů.

Z onkologického hlediska se doporučují lobektomie a mediastinální lymfadenektomie, v některých případech u typického karcinoidu lze však přistoupit i k parenchym šetřícím zákrokům. Prognóza po radikálním odstranění je víceméně příznivá, pětileté přežití u typického karcinoidu je udáváno v 87–100 % případů, u atypického je to pak 56–75 % [3,4]. Desetileté přežití činí 85 % případů u TC, respektive 51 % u AC [2,5]. Otázkou tedy zůstává způsob, a zejména délka dispenzarizace těchto pacientů.

## METODIKA A PACIENTI

V naší retrospektivní studii hodnotíme charakteristiky souboru nemocných operovaných pro karcinoidy bronchu se zaměřením na recidivy onemocnění. Zajímaly nás možné faktory, které by mohly souviset se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění, i metody, jak je možné tyto recidivy včas odhalit a účinně léčit.

V letech 1998–2016 jsme na naší klinice zaznamenali 52 pacientů operovaných pro plicní karcinoid. Soubor tvořilo 23 mužů a 29 žen středního věku (medián 59 let), v rozmezí 17–84 let. U 45 nemocných byl diagnostikován karcinoid typický (87 %), u 6 karcinoid atypický (11 %), 1 nemocný byl operován pro karcinoid

smíšený. K recidivě nádoru došlo v šesti případech, v pěti případech recidivoval karcinoid typický a 1× karcinoid smíšený (tab. 2). V naší práci jsme se dále zaměřili na počet recidiv ve vztahu k typu operace. Lobektomie/bilobektomie byla provedena u 44 nemocných, segmentektomie u jednoho, resekce bronchu u dvou, segmentální resekce u dvou a kryodestrukce u tří nemocných.

## VÝSLEDKY

Nádor recidivoval u čtyř pacientů po lobektomii, u jednoho po segmentektomii a u jednoho po kryodestrukci (tab. 3). Pětiletá doba přežití po radikálním odstranění nádoru u našeho souboru pacientů byla 88,5 %, u typického karcinoidu 90 % a u atypického 66,6 %, což odpovídá všeobecně udávaným prognózám. Průměrná doba sledování byla 7,5 roku. Hlavními předpokládanými rizikovými faktory jsou především histopatologická kritéria a rozsah chirurgického výkonu. Na základě níže uvedených kazuistik však tyto předpoklady nelze považovat za absolutní.

### KAZUISTIKA 1 – ŽENA, R. N. 1981

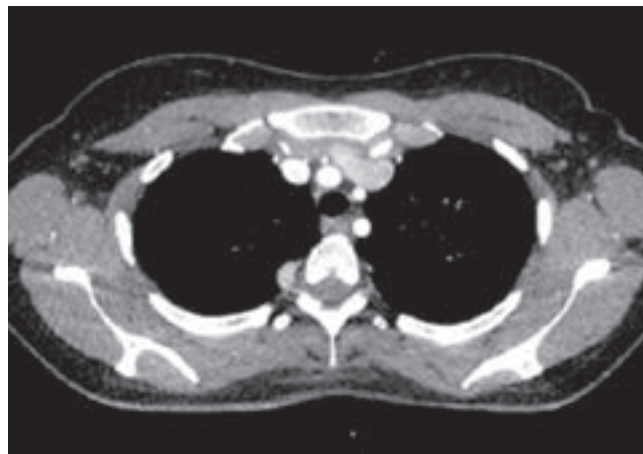
Jednalo se o 17letou pacientku, st. p. pravostranné horní lobektomii pro typický karcinoid v únoru 1999. Pooperačně byla při bronchoskopii (červen 1999) zjištěna deformace odstupů pravého středního bronchu. Pacientka byla dlouhodobě sledována, bronchoskopie mezi roky 2000–2014 byly bez známek recidivy, CT vyšetření provedené v březnu 2001 taktéž bez známek recidivy. Během těchto let byla dále léčena pro astma bronchiale, časté bronchitidy, sinusitidy, spirometrický rozvoj středně těžké ventilační poruchy. V dubnu 2016 u pacientky dochází k akutní exacerbaci AB při respiračním infektu, vzhledem k přítomnosti bodavých bolestí na hrudi byla následně doplněna CT vyšetření s nálezem ložiska velikosti 16 × 10 mm dorzálně na úrovni 3. žebra paravertebrálně, ploše nasadajícího na pleuru (bez známek postižení žebra/uzlin, obr. 1). Následně doplněný octreotidový scan (obr. 2) prokázal zvýšenou akumulaci ložiska a pacientka byla indikována k chirurgické **resekci metastázy, a to po více než sedmnácti letech od stanovení základní diagnózy**. Pacientka je nyní dále v péči naší pneumo-onkologické ambulance, dle posledního CT na podzim 2016 bez známek recidivy či generalizace.

### KAZUISTIKA 2 – MUŽ, R. N. 1943

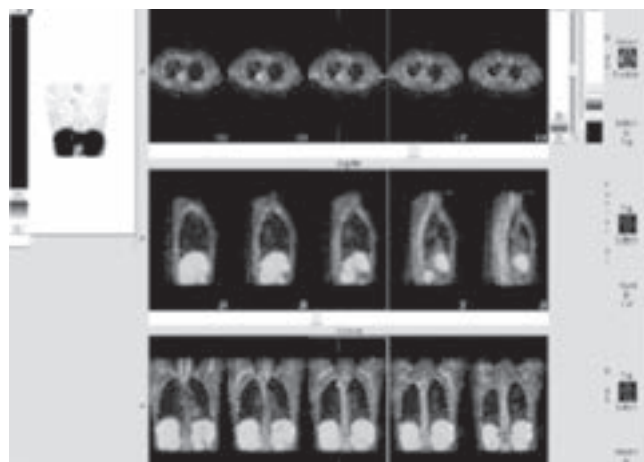
Dalším pacientem je muž po pravostranné dolní lobektomii v květnu 2001, tentokrát pro smíšený karcinoid. Po operaci byl sledován v naší ambulanci a pra-

#### Kazuistika 1

**Obrázek 1: CT plic a mediastina s nálezem recidivy na pleure**



**Obrázek 2: Octreotidový scan**



**Tabulka 1: Histopatologická kritéria**

WHO klasifikace	Diferencované NET	Diferencované NET	Nediferencované NET
Biologické chování	relativně benigní	nízká malignita	vysoká malignita
Tvorba metastáz	–	±	+
Ki-67-Index (%)	< 2	> 2	> 30
Angioinvaze	–	+	+
Velikost	< 2 cm	2–3 cm	> 3 cm



videlně byla prováděna bronchoskopická vyšetření k vyloučení lokální recidivy. Kontrolní bronchoskopie v červnu 2006 byla s nálezem granulací v pahýlu, proto byla doplněna pravostranná střední lobektomie s resekci spojného bronchu. Mezi roky 2006–2009 byl pacient dále sledován, pravidelně podstupoval bronchoskopie, CT vyšetření, usg břicha a nadklíčků – vše bez patologického nálezu, pouze v rámci laboratorního screeningu byla opakovaně zjištěna mírně zvýšená hladina HIOK. Na dalším CT (obr. 3) však bylo okrajově **zachyceno hypodenzní ložisko v jaterním segmentu S7, současně došlo k významné elevaci HIOK (269), elevaci chromograninu A, AFP.** Následně do-

## Kazuistika 2

**Obrázek 3: CT hrudníku – listopad 2009**



**Obrázek 4: PET/CT potvrzující meta hepar**



plněné PET/CT (obr. 4) a octreoscan potvrdily metastatické postižení jater, plicní obraz bez známek recidivy. Metastáza byla ošetřena pomocí RAF v únoru 2010, následně ale došlo k další recidivě s mnohočetným meta postižením jater, pacient podstoupil opakované cykly CHT v několika liniích, prognóza však byla infaustní a pacient v roce 2013 umírá.

## KAZUISTIKA 3 – MUŽ, R. N. 1927

Poslední kazuistika popisuje případ pacienta po segmentektomií v roce 1999. V rámci dispenzarizace byl dále sledován včetně laboratorního screeningu, kontrolních bronchoskopií a skiagramů hrudníku. Při bronchoskopii v únoru 2001 byly popsány granulace v pahýlu resekovaného bronchu B6 vlevo, proto byla dokončena dolní lobektomie. Další bronchoskopie cytologicky bez záchytu atypických buněk, a to až do roku 2004, kdy byly opakovaně zastíženy buňky typického karcinoidu. Podezření na recidivu podpořilo i CT vyšetření ze srpna tohoto roku, další CT provedené o jeden měsíc později ale prokázalo pouze minimální progresi nálezu a dle pneumoonkologického konzilia bylo postupováno konzervativně. V roce 2005 byl CT nález stacionární, dále však bylo nově popsáno satelitní ložisko tumorózního charakteru S10 vlevo (obr. 7). Bylo provedeno PET/CT, které neprokázalo zvýšenou metabolickou aktivitu. Přesto byl dále doplněn octreotidový scan (obr. 6), kterým byla potvrzena recidiva karcinoidu v levé plicí paramediastinálně a dále popsán NET v dutině břišní na rozhraní epi a mezogastria. Vzhledem k inoperabilně a asymptomatickému chování bylo indikováno 3x podání Sandostatinu. CT vyšetření v listopadu 2007 pak popisuje významnou regresi nálezu S10 (obr. 8), biopsie bez záchytu maligních buněk. Pacient byl dále sledován v letech 2008–2015, nález je nadále stacionární.

## DISKUZE

V rámci naší kliniky provádíme pravidelné ambulantní kontroly včetně laboratorních vyšetření hodnot kyseliny 5-HIO, event. také chromograninu A. K vyloučení lokální recidivy pacienti podstupují opakovaně bronchoskopická vyšetření, a to pooperačně 2krát ročně, poté frekvence jednou za rok či dle laboratorního screeningu. Doplnující význam má CT a usg, které je vhodné doplnit 1krát ročně. Při významné suspekci pak využíváme octreotidový scan, případně PET.

Z našich zkušeností vyplývá, že riziko recidivy bronchogenního karcinoidu zde je, a to i u pacientů s typickou formou. Současně dostupné zahraniční studie poukazují na zvýšené riziko recidivy ve spojitosti s histopatologickým typem nádoru, postižením lymfatických uzlin a přítomností vzdálených metastáz, přičemž riziko roste u karcinoidu atypického, který má také vyšší sklon k progresi. Podobné závěry jsou uváděny také ve spojitosti se střední dobou přežití [1, 4, 5]. Frekvence postižení lymfatických uzlin je 15%, respektive 8–10% u TC a 30–57% u AC. Studie zabývající se rizikovostí pa-

renchym šetřících zákroků či lokálního ošetření v případě low-grade neoplázií se ve většině případů shodují na excelentní prognóze [6]. Za radikální výkon se považuje R0 resekce a mediastinální lymfadenektomie. Neradikální výkony jsou také kladně hodnoceny z hlediska invazivity a postoperační mortality [7]. Jako velice efektivní se jeví lokální kryoterapie [8], kdy také komplikace v podobě stenózy je minimální. Podle našich výstupů se ale indikace parenchym šetřících zákroků nezdá být zdaleka tak bezpečná. K recidivě u takto ošetřených pacientů došlo ve 25 % případů, zatímco u nejčastěji prováděné lobektomie to bylo pouze v 7 %. Do kazuistické části jsme proto zařadili i pacienta po segmentektomii.

V léčbě metastatického onemocnění se uplatňuje několik modalit. Na prvním místě je nutné zmínit chemoterapii. V současnosti je stále nejčastěji využívána kombinace etoposid-cisplatina, a to i přes svoji toxicitu. Nové poznatky však ukazují i velmi dobré výsledky s perorálním užíváním capecitabinu (21 dní) společně s intravenózním podáním doxorubicinu (15 dní), obojí opakované každé čtyři týdny. Výhodou této léčebné kombinace je nižší toxicita a zároveň dobrá účinnost i přes rezistenci na terapii somatostatinovými analogy [9]. Výsledky studií v terapii capecitabem v kombinaci s oxaliplatinou (XELOX) jsou již méně pozitivní (progrese onemocnění u TC 22 %, u AC 70 % – E. Bajetta et al. 2007 [10]). Další eventualitou v léčbě metastatického onemocnění je monoterapie temozolomidem, ta je ovšem opět spojena s poměrně vysokou toxicitou [11]. Příznivých účinků můžeme dosáhnout v případě konkomitantní chemoradioterapie, respektive chemoradiochemoterapie [12]. Samotná radioterapie je stále využívána především v paliativní medicíně. Studie zabývající se úlohou

radioterapie shrnuje pojednání H. B. Mackley a G. M. Videtic [13]. Kladně jsou zde hodnoceny výsledky adjuvantní radioterapie, a to zvláště u pokročilého onemocnění s nodální invazí. V případě inoperabilního nálezu či vzdálených metastáz nabízí slibné výsledky stereotaktická radioterapie. Tato metoda umožňuje koncentrovat lokální dávku, a tím redukovat celkové účinky záření na organismus. Podávána je dávka 54 Gy ve 3 frakcích u tumorů více jak 2 cm vzdálených od proximálního bronchiálního stromu a v 5 frakcích

**Tabulka 2: Počet recidiv ve vztahu k histopatologickému typu**

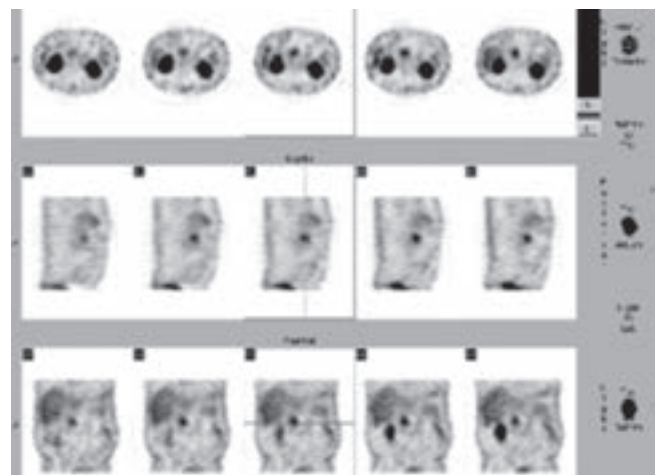
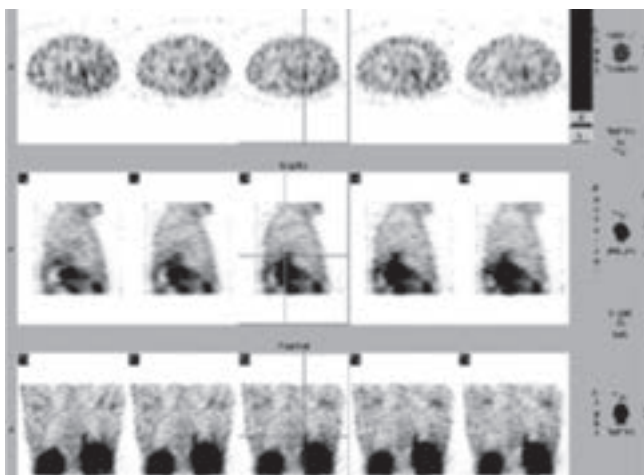
Typ nádoru	Počet operovaných	Počet recidiv
Typický	45	5
Smíšený	1	1
Atypický	6	0
Celkem	52	6

**Tabulka 3: Počet recidiv ve vztahu k typu operace**

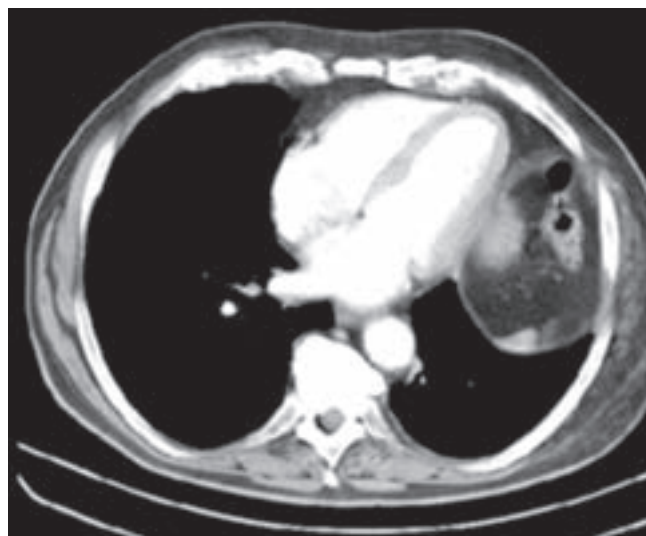
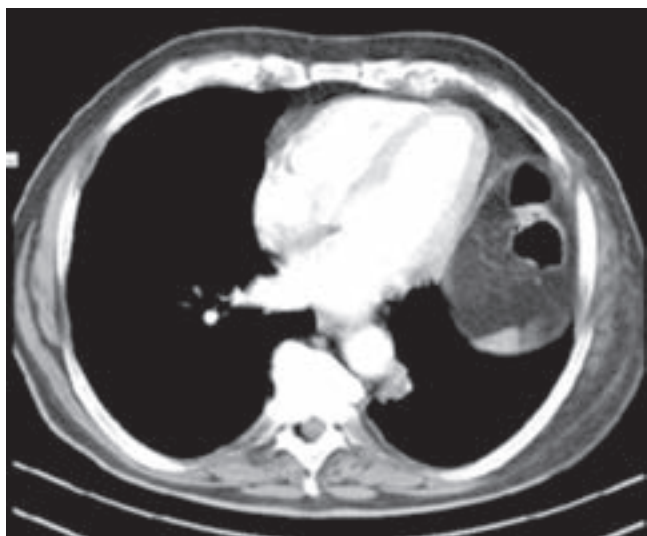
Operační řešení	Počet	Recidiva
Lobektomie	44	4
Segmentektomie	1	1
Resekce bronchu	2	0
Klínovitá resekce	2	0
Kryoterapie	3	1

### Kazuistika 3

#### Obrázky 5, 6: Octreotidový scan – prosinec 2006



Obrázky 7, 8: CT plic a mediastina – ložisko S10 před a po podání Sandostatínu



u tumorů centrálně rostoucích [14]. V léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů se nyní také uplatňuje léčivý přípravek everolimus, registrován EMA [18]. Tato látka blokuje protein zvaný „cílové místo rapamycinu u savců“ (mTOR). Jelikož se protein mTOR podílí na kontrole dělení buněk a růstu krevních cév, zabraňuje tak růstu a šíření nádorů. Je dostupný ve formě tablet, doporučená dávka přípravku je 10 mg jednou denně. Léčba by měla probíhat tak dlouho, dokud je pro pacienta přínosná. U nádorů s klinicky vyjádřeným karcinoidovým syndromem využíváme analoga somatostatínu (lanreotid: Somatuline p.r. nutnost aplikace 1 amp/10–14 dní nebo Somatuline autogel 60–120 mg/28 dní nebo octreotid: Sandostatín LAR 10–30 mg do svalů/28 dní). Po selhání léčby může být indikován interferon alfa, event. biologická léčba.

Dispenzarizace těchto pacientů i s ohledem na včasné zahájení léčby je dle našich závěrů na místě. V další části je tedy vhodné shrnout některé konkrétní prostředky využívané při sledování pacientů po operaci karcinoidu plic.

Při ambulantních kontrolách si všímáme lokálních příznaků, kterými může být hemoptýza, dušnost, recidivující plicní infekty, kašel, bolesti, teploty, či projevy obdobné asthma bronchiale, jako tomu bylo u pacientky v kazuistice 1. Podle některých studií je klinická symptomatologie přítomna u více než poloviny pacientů [2, 15]. Celkové klinické příznaky souvisejí s produkcí vazoaktivních substancí a hormonů, a to zejména serotoninu, ale i mnohých dalších, jako je ACTH, bradykinin, tachykinin, substance P, histamin, prostaglandin, kalikrein, dopamin. Tyto působky mohou zapříčinit

vazokonstrikci či vazodilataci, bronchokonstrikci, zvýšení střevní motility, agregaci trombocytů.

Pomocí laboratorní diagnostiky prokazuje zvýšenou sekreci serotoninu, respektive denního odpadu *kyseliny 5-hydroxyindolové* v moči po předchozí třídní dietě. Toto vyšetření má pouze omezenou senzitivitu (35 %), ale zato velice vysokou specifitu (100 %).

Senzitivita značně stoupá v kombinaci s vyšetřením hladin chromograninu. *Chromogranin A* je produkován endokrinními a neuroendokrinními buňkami. Detekce jeho hladiny v krvi sama o sobě je u plicních karcinomů méně přesná, senzitivita je udávána mezi 70–95 %, specifita 70–80 %. Vysoká hladina je však nezávislým prognostickým faktorem špatné prognózy u pokročilých stavů (viz kazuistika 2).

Standardním vyšetřením užívaným k vyloučení lokální recidivy je bronchoskopie. Makroskopicky se jedná o narůžovělý, ohraničený tumor, který jeví sklon ke krvácení. Cytologicky pozorujeme uniformní bazofilní buňky, typická je přítomnost neurosekrečních granul. Imunohistochemie prokazuje přítomnost tkáňových neuroendokrinních markerů – *synaptofyzin, chromogranin (dále také Leu-7, GRP, PGP-9,5, A-CAM)*.

V diagnostice dále využíváme celou řadu zobrazovacích metod (skiagram hrudníku, CT, USG, MR). Specifickým vyšetřením je imunoscintigrafie pomocí somatostatínových analogů. Nejběžněji prováděný octreotidový scan – indiem značená pentapeptidová scintigrafie – může být využíván nejen k lokalizaci, ale i terapii nádoru. Senzitivita je 80–90 %. O něco nižší senzitivita (70 %) je udávána u meta-jodbenzylguanidinu (MIBG). Limitované možnosti vzhledem k nízké proliferativitě u těchto nádorů prokazuje vyšetření pomocí PET, ale některé nově

užívané látky (6-fluordopamin, 68-GA DOTATATE) jsou naopak s výhodou využívány při detekci malých lézí či metastatického postižení uzlin.

Optimální strategie není stanovena vzhledem k malému množství důkazů o přínosu pooperačního sledování. Dispenzarizace je jistě vhodná u typického karcinoidu s uzlinovým postižením a karcinoidu atypického. Doporučováno je provádění pravidelných ambulantních kontrol, dále CT vyšetření každých 6 měsíců po dobu dvou let, poté 1krát ročně [16,17]. Octreoscan je doporučován pouze při významné suspekci metastáz. Pro sledování aktivity pokročilého onemocnění je pak vhodné pravidelné hodnocení hladin chromograninu A. Doba sledování těchto pacientů není definována, udává se však, že téměř ke všem recidivám dochází během 10 let po operaci.

Prostředky sledování jsou k dispozici a volba optimální strategie by neměla být vážným problémem. Ne zcela jasnou však zůstává doba dispenzarizace těchto pacientů, která může být vzhledem k našim výsledkům zásadní.

## ZÁVĚR

Karcinoid plic je nádor ve většině případů radikálně chirurgicky léčitelný. Přesto je k němu nutné z hlediska dispenzarizace přistupovat jako k plicní malignitě, a to tím spíše, že i včas odhalené recidivy je možné léčit. Na základě našich zkušeností můžeme říci, že otázka dispenzarizace pacientů po operaci bronchogenního karcinoidu je do značné míry individuální. Přestože je riziko recidiv relativně malé, nemocní by měli být sledováni alespoň po dobu deseti let. Nejčastější lokalizací recidiv bývají recidivy lokální, méně časté bývá pozdní metastatické postižení jater. Obezřetnosti je třeba zejména u nemocných s postižením lymfatické soustavy a vyšším histopatologickým stupněm nádoru. V tomto případě je nutno pomýšlet na dispenzarizaci nemocného nejen v období následujících deseti let, ale i v obdobích pozdějších.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AB	– asthma bronchiale
BFSK	– fibrobronchoskopie
CT	– počítačová tomografie
PET	– pozitronová emisní tomografie
USG	– ultrasonografie
MR	– magnetická rezonance
RAF	– radiofrekvenční ablace
CHT	– chemoterapie
5-HIOK	– 5-hydroxyindoloctová kyselina
MIBG	– metajodbenzylguanidin
AFP	– alfafetoprotein
ACTH	– adrenokortikotropní hormon

## LITERATURA

1. Sang YH, Lee JJ et al. Lung parenchymal invasion in pulmonary carcinoid tumors: histologic feature suggesting the diagnosis of atypical carcinoid and poor prognosis. *Lung Cancer* 2013; 80:146–152.
2. Machuca TN, Cardoso PF, Camargo SM et al. Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience. *Lung Cancer* 2010; 70:158.
3. Fiala P, Petrásková K, Černohorský S et al. Bronchial carcinoid tumors: long-term outcome after surgery. *Neoplasma* 2003; 50:60.
4. Ferguson MK, Landreneau RJ, Hazelrigg SR et al. Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:156.
5. Fink G, Krelbaum T, Yellin A et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119:1647.
6. Brokx HA, Paul MA, Postmus PE, Sutedja TG. Long-term follow-up after first-line bronchoscopic therapy in patients with bronchial carcinoids. *Thorax* 2015; 70:468.
7. Lucchi M, Melfi F, Ribecchini A et al. Sleeve and wedge parenchyma-sparing bronchial resections in low-grade neoplasms of the bronchial airway. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:373.
8. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D et al. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006; 130:1405.
9. Masi G et al. Refractory neuroendocrine tumor – response to liposomal doxorubicin and capecitabine. *Macmillan* 2009; 670–674.
10. Bajetta E et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemoter Pharmacol* 2007; 59: 637–642
11. Crona J et al. Effect of Temozolomide in patients with Metastatic bronchial Carcinoids. *Neuroendocrinology* 2013; 98:151–155.
12. Wirth LJ et al. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44:213–220.
13. Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20:1537.
14. Rovel J et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of primary bronchial carcinoid tumor. *Clinical Lung cancer* 2015; 11–14.
15. Filosso PL, Oliaro A, Ruffini E et al. Outcome and prognostic factors in bronchial carcinoids: a single-center experience. *J Thorac Oncol* 2013; 8:1282.
16. [https://www.uptodate.com/contents/bronchial-neuroendocrine-carcinoid-tumors-epidemiology-risk-factors-classification-histology-diagnosis-and-staging?source=search\\_result&search=bronchial%20neuroendocrine%20carcinoid&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/bronchial-neuroendocrine-carcinoid-tumors-epidemiology-risk-factors-classification-histology-diagnosis-and-staging?source=search_result&search=bronchial%20neuroendocrine%20carcinoid&selectedTitle=2~150)
17. [https://www.uptodate.com/contents/bronchial-neuroendocrine-carcinoid-tumors-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&search=bronchial%20neuroendocrine%20carcinoid&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/bronchial-neuroendocrine-carcinoid-tumors-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=bronchial%20neuroendocrine%20carcinoid&selectedTitle=1~150)
18. [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001038/WC500089454.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001038/WC500089454.pdf)

Došlo: 30. 3. 2017

Adresa:  
MUDr. Kateřina Stolzová  
Klinika pneumologie a ftizeologie,  
FN a LF UK Plzeň  
Edvarda Beneše 1128/13  
305 99 Plzeň-Bory  
e-mail: stolzovak@fnplzen.cz

# Bronchoskopická metoda narrow band imaging v diagnostice plicních nádorů

G. Ondrejka<sup>1</sup>, O. Májek<sup>2</sup>, J. Skříčková<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení pneumologie a ftizeologie, Nemocnice Nový Jičín;

<sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno;

<sup>3</sup>Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

## SUMMARY

### Narrow band imaging – a bronchoscopy method for diagnosing lung cancer

A total of 500 patients underwent bronchoscopy examinations using the narrow band imaging (NBI) mode and, subsequently, the white light (WL) mode. Examinations were indicated by abnormal CT or X-ray findings (n = 420; 84.0 %), hemoptysis (n = 33; 6.6 %), follow-up after chemotherapy and radiotherapy (n = 21; 4.2 %), follow-up after neoadjuvant chemotherapy (n = 14; 2.8 %) and follow-up after surgery for lung cancer (n = 12; 2.4 %). Pathological findings in the NBI mode were classified into 4 groups: (1) a pattern of dotted vessels with a tortuous course, (2) a pattern of abrupt-ending vessels with disturbed architecture, (3) an avascular pattern typical for necrosis and (4) a pattern of complex vascular networks. Pathological findings in the WL mode were assessed according to the generally valid criteria for pathological malignant processes. From each site of pathological findings in both modes, a biopsy was obtained for histological examination. Histological examination results were evaluated with respect to relative sensitivity and relative rates of false-positive results as compared with WL. Statistical significance was determined using McNemar's test. Abnormal bronchoscopy findings were recorded in a total of 382 patients (76.4 %). Positive findings in both the NBI and WL modes were detected in 331 patients (66.2 %). Discordant NBI-/WL+ and NBI+/WL- findings were observed in 29 cases (5.8 %) and 22 cases (4.4 %), respectively. Relative sensitivity and relative rates of false-positive results of NBI as compared with WL were analyzed for histological findings of malignancies of severe dysplasia. The relative sensitivity of NBI vs WL was 1.06 (p < 0.01; sensitivity of NBI is significantly higher). The relative rate of false-positive results of NBI vs WL was 0.91 (p = 0.01; the rate of false-positive results of NBI is significantly lower).

The analysis showed statistically significantly improved accuracy of examination as compared with WL. NBI examination is good at distinguishing a necrotic avascular area in a tumor from viable tissue, resulting in more accurate determination of the most suitable site for biopsy.

*Keywords: lung cancer, bronchoscopy, narrow band imaging*

## SOUHRN

V souboru 500 pacientů bylo realizováno bronchoskopické vyšetření v NBI modu a následně v bílém světle (WL). Indikací k vyšetření byl patologický CT nebo rtg nálezy ve 420 případech (84,0 %), hemoptýza v 33 (6,6 %), follow-up po operaci pro plicní nádor 12 (2,4 %), follow-up po chemoterapii a po radioterapii v 21 (4,2 %) a follow-up po neoadjuvantní chemoterapii v 14 (2,8 %) případech. Patologické nálezy v NBI modu byly rozděleny do 4 skupin: 1. obraz "tečkovaných" cév s klikatým průběhem (dotted vessels with tortuous course), 2. obraz abruptovaných cév (abrupt-ending vessels) s narušenou architektonikou, 3. avaskulární obraz typický pro nekrózu a 4. obraz uniformně zmnožených cév. Patologické nálezy v bílém světle byly hodnoceny dle obecně platných kritérií svědčících pro patologický maligní proces. Z místa každého patologického nálezu v obou modech byla provedena biopsie k histologickému vyšetření. Výsledky histologických vyšetření byly hodnoceny s ohledem na relativní senzitivitu a relativní míru falešně pozitivních výsledků oproti WL. Statistická významnost byla určena prostřednictvím McNemarova testu. Patologický bronchoskopický obraz byl nalezen celkově u 382 pacientů (76,4 %). Pozitivní nálezy v NBI i WL modu byl detekován u 331 pacientů (66,2 %). Nesouhlasný nálezy NBI-/WL+ byl zjištěn u 29 případů (5,8 %) a NBI+/WL- u 22 případů (4,4 %). Byla provedena analýza relativní senzitivity a míry falešně pozitivních výsledků NBI oproti WL pro histologické nálezy zhoubného nádoru nebo těžké dysplazie. Relativní senzitivita NBI oproti WL je 1,06 (p < 0,01; senzitivita NBI je významně vyšší). Relativní míra falešně pozitivních výsledků NBI oproti WL je 0,91 (p = 0,01; míra falešně pozitivních výsledků je u NBI významně nižší).

Provedené statistické hodnocení ukazuje statisticky významné zvýšení přesnosti vyšetření ve srovnání s WL. NBI vyšetření dobře odlišuje nekrotickou avaskulární oblast v tumoru od viabilní tkáň. To vede k přesnějšímu určení nejvhodnějšího místa k odběru bioptického materiálu.

*Klíčová slova: karcinom plic, bronchoskopie, narrow band imaging*

## ÚVOD

Bronchoskopie je jednou z nejdůležitějších vyšetřovacích metod v pneumologii. V posledních letech dochází k velkému technologickému pokroku. Rozvíjí se nové, zdokonalené metody zobrazování. Cílem těchto nových metod je získání co nejpodrobnější informace o struktuře bronchiální sliznice, o tvaru a charakteru cévních struktur v bronchiální sliznici a rovněž o strukturách subslizničních. Jednou z těchto nových metod je narrow band imaging (bronchoskopie v úzkém svazku světla, NBI) [1].

NBI je nová technologie zobrazení kapilární kresby a větších cév v sliznici. Bronchiální sliznice je osvětlená kombinací úzkého spektra modrého, zeleného a červeného světla o vlnové délce 415, 540 a 600 nm. Hloubka průniku světla do sliznice závisí na jeho vlnové délce. Fotony v modré a zelené části spektra pronikají do menší hloubky a jsou selektivně absorbované hemoglobinem – zobrazují se kapiláry a malé cévy uložené v menší hloubce sliznice. Fotony červeného světla pronikají do větší hloubky mimo absorpční pásmo hemoglobinu a zobrazují se hluboko uložené větší cévy. Cévy obsahující krev se zobrazují tmavě, ostatní struktury sliznice jsou světlé. To umožňuje vizualizaci cév ve sliznici a odlišení zánětu od patologické vaskularizace tumoru [2].

Zvýraznění cévních struktur je docíleno využitím speciálního RGB (red, green a blue) rotačního optického filtru, který je umístěn do cesty bílého světla, jehož zdrojem je xenonová lampa. Sliznice je osvětlena úzkými paprsky o dané vlnové délce. Obraz je snímán CCD čipem a syntetizován ve videoprocesoru. Následně je zobrazen LCD monitorem [3].

Význam NBI technologie spočívá především ve zlepšení vizualizace změn ve struktuře, architektone a četnosti cév v bronchiální sliznici. Angiogeneze hraje významnou roli v růstu maligního nádoru. Nově vzniklé cévy se svou morfologií a četností liší od normální cévní struktury zdravého epitelu [4,5]. Detekce těchto změn může významně zlepšit možnosti diagnostiky premaligních a maligních procesů v epitelu dýchacích cest.

Cílem této práce bylo srovnání přesnosti vyšetření v NBI a WL modu v souvislosti s výsledky biopsií.

## MATERIÁL A METODIKA

Bylo provedeno 500 bronchoskopických vyšetření v NBI modu a následně v bílém světle. V souboru bylo 348 mužů (69,6 %) a 152 (30,4 %) žen. Indikace bronchoskopického vyšetření byly: patologický CT nebo rtg nález – 420 (84,0 %), hemoptýza – 33 (6,6 %), follow-up po operaci pro plicní nádor – 12 (2,4 %), follow-up po chemoterapii a radioterapii – 21 (4,2 %) a follow-up po neoadjuvantní chemoterapii – 14 (2,8 %).

Bronchoskopické vyšetření bylo realizováno systémem Evis Lucera firmy Olympus, který umožňuje vy-

šetření v bílém světle (WL), v NBI modu a v autofluorescenčním modu. Vyšetření byla prováděna v běžné lokální anestezii na bronchoskopickém sálku s kompletním vybavením nutným k flexibilní bronchoskopii. Z důvodu eliminace chyb, způsobených dotekem bronchoskopu o sliznici a následným krvácením, se vyšetřovalo nejdříve v NBI modu a potom v WL modu. Vyšetřující hodnotili změny ve struktuře, architektone a četnosti cév zobrazených v bronchiální sliznici. Každý patologický obraz byl zaznamenán DVD rekordérem a archivován. Patologický nález byl hodnocen dvěma lékaři se zkušeností s touto diagnostickou technikou. Z místa s podezřelým obrazem cévních změn ve smyslu možné malignity byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření. Bronchoskopický přístroj Evis Lucera umožňuje provádět odběry bioptického materiálu během vyšetření v NBI modu. Všechny prováděné postupy byly rutinní a neprodužovaly výkon.

Patologické nálezy v NBI modu (NBI+) byly na základě prací publikovaných předními světovými pracovišti [1,4,5,6] rozděleny do 4 skupin: 1. obraz "tečkovaných" cév s klikatým průběhem (dotted vessels with tortuous course), 2. obraz abruptovaných cév (abrupt-ending vessels) s narušenou architektonikou, 3. avaskulární obraz typický pro nekrózu, 4. obraz uniformně zmnožených cév. První dva obrazy reflektují patologicky změněnou morfologii cév a poruchu jejich architektiky, vzniklou při procesu neoangiogeneze u maligního růstu. Obraz avaskulárních zón je typický pro přítomnost povrchové nekrózy s chudým cévním zásobením, jak jej vidáme na povrchu nádorově změněné tkáně. První tři skupiny byly považovány za suspektně maligní. Čtvrtá skupina byla hodnocena jako zánětlivé změny. U těchto nálezů pozorujeme zmnožení cévního zásobení, nejsou však přítomny změny morfologie cév. Z oblasti patologického nálezu byly následně odebrané vzorky na histologické a cytologické vyšetření.

Patologické nálezy v bílém světle (WL+) jsme hodnotili dle obecně platných kritérií svědčících pro patologický maligní proces [7].

Výsledky histologických a cytologických vyšetření byly hodnoceny s ohledem na relativní senzitivitu a relativní míru falešně pozitivních výsledků NBI oproti WL [8]. Statistická významnost odlišnosti v senzitivitě a specifitě obou modů byla určena prostřednictvím McNemara testu [9].

## VÝSLEDKY

V naší práci hodnotíme soubor 500 pacientů, u kterých bylo realizované bronchoskopické vyšetření. U 118 pacientů (23,6 %) byl nález v obou módech negativní (NBI- a WL-). Základní charakteristiku souboru dokumentuje obrázek 1.

Patologický bronchoskopický obraz byl nalezen celkově u 382 pacientů. Pozitivní nález v NBI i WL modu jsme detekovali u 331 pacientů (66,2 %). Nesouhlasný nález NBI-/WL+ byl zjištěn u 29 případů (5,8 %) a NBI+/WL- u 22 případů (4,4 %). Jednotlivé výše uvedené podskupiny byly následně rozděleny podle typu bronchoskopického patologického nálezu v NBI a WL modu (nález svědčící pro malignitu versus nález svědčící pro benigní onemocnění) na další podskupiny a výsledky byly srovnány s výsledky histologického vyšetření těch-

to pacientů. Ve všech případech, kde byl zaznamenán pozitivní nález v obou, anebo alespoň jednom z modů (n382), bylo realizováno bioptické vyšetření.

Ve skupině s bronchoskopickým nálezem NBI+/WL+, který byl bronchoskopicky hodnocen jako podezření na malignitu (153 případů), byla histologickým vyšetřením skutečně malignita prokázána ve 146 (95,4 %) případech a v 7 (4,6 %) případech malignita prokázána nebyla. U histologicky prokázáných malignit se morfologicky jednalo o spinocelulární karcinom v 69 (47,3 %) případech, malobuněčný karcinom ve 34 (23,3 %) případech, adenokarcinom ve 33 (22,6 %) případech, velkobuněčný karcinom v 9 (6,2 %) případech a v jednom případě se jednalo o B-lymfom (0,6 %) (obrázek 2). V 7 případech (4,6 %) nebyla malignita prokázána. Z nich se histologicky jednalo o těžkou dysplazii ve 3 (42,9 %) případech a o zánět ve 4 (57,1 %) případech. Ve skupině s bronchologickým nálezem NBI+/WL+ bronchoskopicky hodnoceným jako podezření na zánět (178 případů) byl histologickým vyšetřením potvrzen zánět ve 162 (91,0 %) případech. Histologickým vyšetřením byla zjištěna malignita v 1 (0,6 %) případě, jednalo se morfologicky o spinocelulární karcinom. Histologickým vy-

šetřením byla zjištěna těžká dysplazie v 5 (2,8 %) případech a negativní histologický nález (normální obraz bronchiální sliznice) byl zjištěn v 10 (5,6 %) případech. Ve skupině nesouhlasných bronchoskopických výsledků, kde byl nález v NBI modu pozitivní, ale nález v WL byl hodnocen jako negativní, tedy NBI+/WL- (22 případů), bylo histologickým vyšetřením zjištěno carcinoma in situ ve 2 (9,1 %) případech. V obou případech se jednalo o spinocelulární karcinom. Dále histologické vyšetření potvrdilo těžkou dysplazii v 8 (36,4 %) případech a v 7 (31,8 %) případech byl histologicky zjištěn zánět. Negativní histologický nález byl v 5 (22,7 %) případech. Rovněž nesouhlasný bronchoskopický nález, který byl v NBI modu negativní a nález v WL modu byl hodnocen jako pozitivní (NBI-/WL+), byl nalezen ve 29 případech. Histologickým vyšetřením byl potvrzen benigní tumor v 9 (31,1 %) případech a chronický zánět v 13 (44,8 %) případech. Negativní byl histologický nález v 7 (24,1 %) případech.

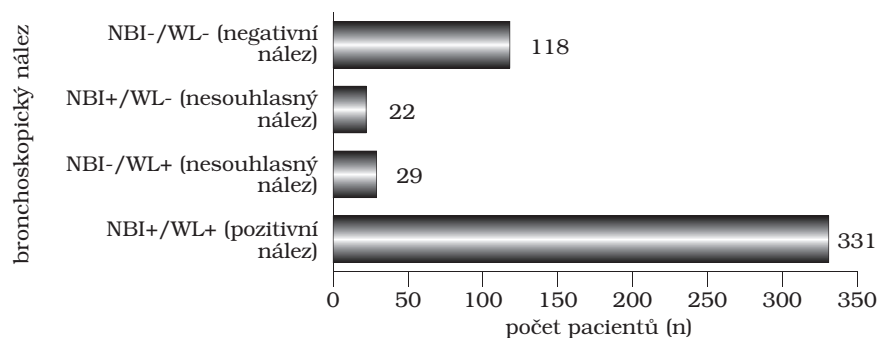
Souhrnné výsledky histologického vyšetření uvádí tabulka 1. Pozitivní prediktivní hodnota NBI patologických nálezů svědčících pro malignitu byla velmi vysoká (97,5 %).

Ve statistickém hodnocení jsme se zaměřili na srovnání přesnosti vyšetření v NBI a WL modu v souvislosti s výsledky biopsií. Byla provedena analýza relativní senzitivity a relativní míry falešně pozitivních výsledků NBI oproti WL pro histologické nálezy zhoubného nádoru nebo těžké dysplazie. Základní údaje pro statistické zpracování uvádí tabulka 2.

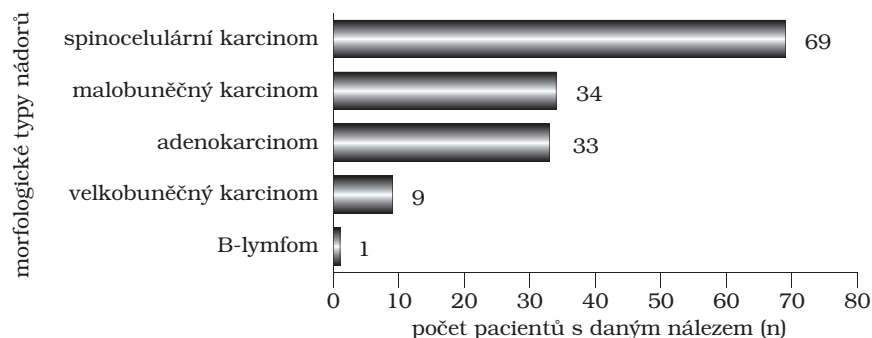
Relativní senzitivita NBI oproti WL je 1,06 ( $p < 0,01$ ; senzitivita NBI je významně vyšší).

Relativní míra falešně pozitivních výsledků NBI oproti WL je 0,91 ( $p = 0,01$ ; míra falešně pozitivních výsledků je u NBI významně nižší).

**Obrázek 1: Rozdělení výsledků NBI/WL bronchoskopických vyšetření**



**Obrázek 2: Morfologické typy nádorů ve skupině s nálezem NBI+/WL+ (podezření na malignitu), u kterých byla malignita histologicky potvrzena**



## DISKUZE

Dosud bylo publikováno poměrně málo prací zabývajících se využitím NBI bronchoskopie v diagnostice plicních nádorů. Velká část z nich má metodický charakter [1,3,10,11,12,13]. Jen několik prací popisuje výsledky sledování přínosu NBI bronchoskopie na souboru pacientů [4,6,14,15,16]. Práci s největším souborem (106 pacientů) publikoval Zaric s kolektivem v roce 2009 [17].

Tabulka 1: Souhrnné výsledky histologického vyšetření

Bronchoskopický nález	Histologický nález					
	Maligní nádor	Těžká dysplazie	Zánět	Benigní nádor	Negativní nález	Celkem
NBI+/WL+ podezření na malignitu	146 (95,4)	3 (2,0)	4 (2,6)	0	0	153
NBI+/WL+ podezření na zánět	1 (0,6)	5 (2,8)	162 (91,0)	0	10 (5,6)	178
NBI+/WL-	2 (9,1)	8 (36,4)	7 (31,8)	0	5 (22,7)	22
NBI-/WL+	0	0	13 (44,8)	9 (31,0)	7 (24,2)	29
Celkem	149	16	186	9	22	382

Hodnoty jsou uvedeny jako n (%)

Tabulka 2: Srovnání přesnosti NBI a WL bronchoskopie. Pacienti negativní v obou modalitách (n = 118) nepodstoupili histopatologické vyšetření, a nebyli tedy zahrnuti do tohoto hodnocení

	Histologické vyšetření POZITIVNÍ pro zhoubný nádor, nebo těžkou dysplazii			Histologické vyšetření NEGATIVNÍ pro zhoubný nádor, nebo těžkou dysplazii			CELKEM
	WL+	WL-	Celkem	WL+	WL-	Celkem	
NBI+	155	10	165	176	12	188	353
NBI-	0	-	0	29	-	29	29
Celkem	155	10	165	205	12	217	382

Hodnoty jsou uvedeny jako n

V našem souboru byl z 500 bronchoskopických vyšetření u 118 pacientů (23,6 %) nález v NBI i WL modu negativní. U těchto pacientů nebyl pozorován žádný ze čtyř patologických cévních změn v NBI modu a rovněž žádný patologický nález ve WL modu. Tento poměrně vysoký počet může značit velký podíl periferních nádorů, které nejsou bronchoskopickou technikou zobrazitelné.

Patologický nález v NBI a /anebo WL modu jsme zaznamenali u 382 pacientů (76,4 %). Ve 331 případech byl pozitivní nález v obou modech (NBI+/WL+). Po podrobnějším rozboru této části souboru je možno konstatovat, že obě metody dobře detekují patologické změny bronchiální sliznice. Změny, které byly hodnoceny bronchoskopicky jako podezření z malignity (153 případů), potvrdilo histologické vyšetření jako skutečně maligní ve 146 (95,4 %) případech. Jen v 7 (4,6 %) případech se malignita neprokázala. To svědčí o vysoké senzitivitě vyšetření v obou modech. Zarič s kolektivem ve své práci z roku 2009 v souboru 106 pacientů rovněž konstatuje vysokou specificitu bronchoskopického vyšetření v NBI a WL modu pro karcinom plic. Senzitivita kombinovaného vyšetření v NBI a WL modu je vyšší než senzitivita vyšetření pouze WL modu [17].

V našem souboru byl ve 178 případech skupiny NBI+/WL+ nález bronchoskopicky hodnocen jako podezření na zánět. Histologicky byl tento nález potvrzen ve 162 případech (91 %). V této skupině pacientů mohla metoda NBI přispět k poměrně dobré shodě bronchoskopického a histologického nálezu. Na základě obrazu uniformně zmnožených cév, charakteristických pro zánětlivé změny, pomohla odlišit změny zánětlivé od změn infiltrativních, které mohou provázet i maligní onemocnění [6,15]. V jednom (0,6 %) případě ve skupině NBI+/WL+ hodnocených bronchoskopicky jako podezření na zánět byl histologicky zjištěn spinocelulární karcinom a v 5 případech (2,8 %) byla histologicky potvrzena těžká dysplazie. Tyto nálezy je nutno považovat za falešně negativní. Tato skutečnost poukazuje na úskalí metody NBI – na existenci variant cévních změn a na možnost výskytu nejasných nálezu, kde není možné vyloučit chybné hodnocení vyšetřujícími.

Vyšetření v NBI modu možno využít k přesnějšímu hodnocení změn sliznice, které nejsou v bílém světle jednoznačné – např. slizniční hrbolky, edém sliznice, suspektní infiltrace sliznice a podobně. Vyšetření podá dobrou informaci o cévních strukturách v takto změněné sliznici a umožní další do-



šetření, zejména biopsii v místě eventuálně podezřelých změn. V našem souboru byl v 29 (5,8 %) případech zjištěn nesouhlasný bronchoskopický nálezn, kde v NBI modu nebyl zaznamenán žádný z obrazů patologických cévních změn, který by svědčil pro malignitu, ale byl zaznamenán patologický nálezn ve WL modu (NBI-/WL+). Histologické vyšetření v této části souboru prokázalo v 9 (31,1 %) případech benigní tumor, ve 13 (44,8 %) případech chronický zánět a v 7 případech (24,1 %) byl nálezn negativní. Ani v jednom případě v této skupině pacientů nebyl histologicky prokázán maligní nálezn, anebo těžká dysplazie. Z pohledu detekce maligního onemocnění tedy NBI vyšetření přesněji určilo etiologii nálezů než vyšetření v WL modu.

Vincent s kolektivem ve své práci v souboru 22 pacientů popisuje nálezn těžké dysplazie, nebo malignity u pacientů s pozitivním NBI náleznem, ale negativním WL náleznem v 23 %. U těchto pacientů by bronchoskopie ve WL modu nálezn neodhalila [6]. V našem mnohem větším souboru jsme zaznamenali větší počet nálezů těžké dysplazie. Ve 22 (4,4 %) případech, u kterých byl bronchoskopický nálezn nesouhlasný (pozitivní nálezn v NBI modu a negativní v WL modu, NBI+/WL-), byl zjištěn spinocelulární karcinom ve 2 (9,1 %) případech a těžká dysplazie v 8 (36,4 %) případech. Zánět byl pozorován v 7 (31,8 %) případech. Skutečně negativní histologický nálezn (shodně s WL módem) byl jen v 5 případech (22,7 %). Tyto výsledky poukazují na vyšší senzitivitu NBI vyšetření v některých případech ve srovnání s WL módem.

NBI zlepšuje zobrazení cévních struktur v bronchiální sliznici. Tyto struktury jsou podstatně lépe hodnotitelné než v bílém světle [10]. To umožňuje získat lepší informaci o tvaru a četnosti cévních struktur v bronchiální sliznici. Průkopnické práce zejména japonských a německých autorů stanovily zásady hodnocení patologicky změněných cév v premaligně a maligně změněné sliznici [2,4,5,6]. Tyto cévní struktury je možné někdy najít v nádorové tkáni i při konvenční bronchoskopii v bílém světle. Výhodou NBI v těchto případech je ovšem zlepšení vizualizace patologicky změněných cév. To může zpřesnit cílení biopsie do oblasti s patologickou vaskularizací, která v bílém světle není tak dobře nebo i vůbec viditelná. To zlepšuje výtěžnost vyšetření. Herth s kolektivem v souboru 62 pacientů zjistil vysokou senzitivitu NBI vyšetření u pacientů vyšetřených v rámci vyhledávání zhoubného nádoru plic. V této práci vykazuje metoda NBI výrazně vyšší senzitivitu jak metoda WL [15]. Výsledky naší práce rovněž poukazují na vysokou prediktivní hodnotu NBI vyšetření pro nálezn svědčící pro malignitu (97,5 %).

Analýza relativní senzitivity a míry falešně pozitivních výsledků NBI oproti WL pro histologické nálezn zhoubného nádoru, nebo těžké dysplazie v našem souboru poukazuje na fakt, že relativní senzitivita NBI oproti WL je 1,06 ( $p < 0,01$ ; senzitivita NBI je významně vyšší). Relativní míra falešně

pozitivních výsledků NBI oproti WL v našem souboru je 0,91 ( $p = 0,01$ ; míra falešně pozitivních výsledků je u NBI významně nižší).

Provedené statistické hodnocení ukazuje významné zvýšení přesnosti vyšetření ve srovnání s WL. NBI vyšetření může zlepšit odlišení nekrotické avaskulární oblasti v tumoru od viabilní tkáně, a to i v případě, kdy vyšetření ve WL modu není jednoznačné. To může vést k přesnějšímu určení nevhodnějšího místa k odběru bioptického materiálu.

NBI bronchoskopie se využívá rovněž ve vyhledávání časných forem nádorů plic. Některé práce doporučují využít tuto metodu k vyšetření pacientů rizikových, kuřáků, pacientů s hemoptýzou bez jednoznačného rentgenového nebo CT nálezů [4,14,15]. Podrobné zhodnocení cév v bronchiální sliznici může odhalit anomálie, které nejsou viditelné v bílém světle konvenční bronchoskopie. Cílená biopsie následně může detekovat těžkou dysplazii nebo carcinoma in situ. Moderní videosystémy umožňují archivaci videozáznamů vyšetření a ukládání fotodokumentace do karty pacienta v počítači. Takto archivované nálezn je pak možno srovnávat s kontrolním vyšetřením, realizovaným při sledování pacienta v pozdějším období. To může být důležité v odhalení maligního zvratu onemocnění a jeho časného rozpoznání. Herth a kolektiv ve své práci z roku 2009 v souboru 62 pacientů vyšetřených pro riziko karcinomu plic zjistil nálezn těžké dysplazie ve 4 případech a karcinoma in situ v jednom případě [15]. V našem souboru 500 pacientů jsme zaznamenali jen 2 případy nálezů carcinoma in situ. V obou případech se jednalo o nálezn patologických změn v NBI modu, které nebyly zřetelné v WL modu (NBI+/WL-). To svědčí o určité možnosti metody NBI v odhalování časných forem karcinomu plic. Jedná se však o velmi malý počet zachycených případů a naše výsledky nepotvrzují přínosnost NBI bronchoskopie ve vyhledávání carcinoma in situ. Na základě publikovaných prací jsme očekávali větší počet těchto případů v našem souboru.

V 16 případech jsme v našem souboru histologickým vyšetřením zjistili nálezn těžké dysplazie. Ve všech případech se jednalo o NBI pozitivní (NBI+) bronchoskopické nálezn. Z nich byl v 8 případech nálezn ve WL modu negativní (NBI+/WL-). Z toho lze usuzovat, že u těchto pacientů metoda NBI přispěla k odhalení těžké dysplazie a umožnila dispenzarizaci pacientů. V této skupině se však nacházelo i 8 pacientů s pozitivním náleznem ve WL modu (NBI+/WL+). U těchto pacientů hrála metoda NBI jen pomocnou roli a k odhalení těžké dysplazie by vedlo i samotné vyšetření ve WL modu. Role moderních bronchoskopických metod v odhalování časných forem plicních nádorů je velmi intenzivně diskutována a věnuje se jí velká pozornost [15,18,19,20,21,22].

Velmi slibnou novou možností v diagnostice plicních nádorů představuje bronchoskopické zobra-

zení ve vysokém rozlišení (HD, high definition) s využitím NBI zobrazení. Kombinace těchto dvou metod umožňuje získat velmi kvalitní obraz cévních struktur sliznice. První zkušenosti s touto novou metodou naznačují, že by mohla umožnit odhalovat dysplastické změny ještě lépe než dosavadní NBI zobrazení [16].

Určitou nevýhodu metody představuje subjektivita hodnocení cévních změn. Existují nálezy nejednoznačné či přechodné. Velmi důležitou roli hraje zkušenost vyšetřujícího. Platí zásada, že každou podezřelou změnu je vhodné biopticky ověřit.

Další limit vyšetření tkví v přítomnosti krve ve vyšetřovaném poli. I malé krvácení často znemožní validní hodnocení cévních změn. Potíže může vyvolat i dotek bronchoskopu se stěnou bronchu s následným drobným krvácením. Je proto nutné začít vyšetření v NBI modu a až následně v bílém světle. Nejdůležitější je první pohled na ještě intaktní sliznici.

## ZÁVĚR

Na základě výsledků naší práce lze usuzovat, že NBI bronchoskopie pomáhá v detekci cévních anomálií v bronchiální sliznici, a tím může být nápomocná i v diagnostice plicních nádorů. V ojedinělých případech může pomáhat při odhalení subsličníčně rostoucích nádorů, může také upozornit na možnou recidivu po operaci a může přispět i k přesnějšímu určení okraje tumoru před operací.

Metoda také umožňuje určit vhodné místo k odběru bioptického vzorku z nádoru z oblasti patologických cévních změn. NBI vyšetření může zlepšit odlišení nekrotické avaskulární oblasti v tumoru od viabilní nádorové tkáně, a tím zlepšuje výtěžnost histologického vyšetření.

Provedené statistické hodnocení našich výsledků ukazuje zvýšení přesnosti vyšetření ve srovnání s vyšetřením pouze v režimu WL.

Zobrazení cévních anomálií v bronchiální sliznici zlepšuje možnosti odhalení těžké dysplazie. Klinický význam těchto změn zatím není jasný a je předmětem intenzivního výzkumu.

Naše výsledky nepotvrzují předpoklad, že vyšetření v NBI modu pomáhá v detekci carcinoma in situ.

## LITERATURA

- Plekker D, Koegelenberg C, Bolliger C. Different techniques of bronchoscopy. *Eur Respir Mon* 2010; 48:1–17.
- Herth F, Eberhardt R, Ernst A. The Future of Bronchoscopy in Diagnosing, Staging and Treatment of Lung Cancer. *Respiration* 2006; 73:399–409.
- Kuznetsov K, Lambert R, Rey JF. Narrow band imaging: potential and limitations. *Endoscopy* 2006; 38(1):76–78.
- Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M et al. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax* 2003; 58:989–995.
- Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M et al. Subepithelial vascular patterns in bronchial dysplasias using a high magnification bronchovideoscope. *Thorax* 2002; 57:902–907.
- Vincent BD, Fraig M, Silvestri GA. A Pilot Study of Narrow-Band Imaging Compared to White Light Bronchoscopy for Evaluation of Normal Airways and Premalignant and Malignant Airways Disease. *Chest* 2007; 131:1794–1799.
- Ikeda S. Atlas of Flexible Bronchofiberscopy. Georg Thieme Publishers Stuttgart, Igaku Shoin Ltd. Tokyo. 1974; p 230.
- Chock C, Irwig L, Berry G et al. Comparing Dichotomous Screening Tests when Individuals Negative on Both Tests Are Not Verified. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:1211–1217.
- Altman D. Practical statistics for medical research. Chapman & Hall/CRC, 1999.
- McWilliams A, Lam B, Sutedia T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment. *Eur Respir J* 2009; 33: 656–665.
- Rosell A, Sutedia TG. Early detection of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2010; 48:35–44.
- Kennedy TC, McWilliams A, Edell E et al. Bronchial intraepithelial neoplasia/early central airways lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edn). *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 221S–233S.
- Colt H, Murgu S. Interventional Bronchoscopy from Bench to Bedside: New Techniques for Early Lung Cancer Detection. *Clin Chest Med* 2010; 31:29–37.
- Zaric B, Stojisic V, Sarcev T et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5(S4):359–370.
- Herth F, Eberhardt R, Anantham D et al. Narrow Band Imaging Bronchoscopy Increases the Specificity of Bronchoscopic Early Lung Cancer Detection. *Journal of Thoracic Oncology* 2009; 4(9):1060–1065.
- Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T et al. Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2010; 69:194–202.
- Zaric B, Becker HD, Perin B et al. Narrow Band Imaging Videobronchoscopy Improves Assessment of Lung Cancer Extension and Influences Therapeutic Strategy. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(10):657–663.
- Keith R, Miller Y, Gemmill R et al. Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer. *Clinic Cancer Res* 2000; 6:1616–1625.
- Lam S, Standish B, Baldwin C et al. In-vivo optical coherence tomography imaging of pre-invasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res* 2008; 14:2006–2011.
- Ikeda N, Honda H, Hayashi A et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy. *Lung Cancer* 2006; 52:21–27.
- Zaric B, Perin B, Stojisic V et al. Relation between vascular patterns visualized by narrow band imaging (NBI) videobronchoscopy and histological type of lung cancer. *Med Oncol* 2013; 30:374.
- Ondrejka G, Majek O, Skrickova J et al. Narrow band imaging bronchoscopy versus white light bronchoscopy-An analysis of accuracy for the diagnostics of lung tumors. *Eur Respir J* 2012; 40: Suppl.56, 617.

Došlo: 12. 4. 2017

Adresa:

MUDr. Gustáv Ondrejka, Ph.D.

Odd. pneumologie a ftizeologie

Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Purkyňova 2138/16

741 01 Nový Jičín

Česká republika

e-mail: gustav.ondrejka@nnj.agel.cz

# Znamenají metastázy do mozku u tumoru s ALK translokací vždy selhání terapie crizotinibem?

M. Svatoň<sup>1</sup>, M. Pešek<sup>1</sup>, J. Vodička<sup>2</sup>, J. Mraček<sup>3</sup>, J. Baxa<sup>4</sup>, B. Šašková<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika pneumologie a ftiziologie, FN a LF UK Plzeň; <sup>2</sup>Chirurgická klinika, FN a LF UK Plzeň; <sup>3</sup>Neurochirurgická klinika, FN a LF UK Plzeň; <sup>4</sup>Klinika zobrazovacích metod, FN a LF UK Plzeň; <sup>5</sup>Šiklův ústav patologie, FN a LF UK Plzeň

## SUMMARY

### Do brain metastases in tumors with ALK translocation always mean failed crizotinib therapy?

The paper demonstrates possible heterogeneity of ALK translocation between primary lung carcinoma and its recurrence in the form of brain metastases. This heterogeneity may lead to resistance to administered tyrosine kinase inhibitors with progression of heterogeneous lesions, which may be confused with an overall failure of the treatment. However, limitations of ALK translocation test methods, with possible false positivity or negativity, should be considered. Possible genetic causes and problems related to FISH (fluorescence in situ hybridization) are detailed in the discussion section.

*Keywords: ALK translocation, tumor heterogeneity, brain metastases, multidisciplinary team*

## SOUHRN

Naše sdělení dokládá možnou heterogenitu ALK translokace mezi primárním plicním karcinomem a recidivou tohoto tumoru v podobě mozkové metastázy. Tato heterogenita může vést k rezistenci na podávané tyrosinkinázové inhibitory s progresí heterogenních lézí, která může být zaměněna za celkovou neúčinnost dané léčby. Je však třeba vzít v úvahu i limitace testovacích metod ALK translokací s možnou falešnou pozitivitou či negativitou výsledků. Možné genetické příčiny i problémy související s metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace) jsou podrobněji rozebírány v diskuzi.

*Klíčová slova: ALK translokace, nádorová heterogenita, mozkové metastázy, multidisciplinární tým*

## ÚVOD

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) patří mezi vedoucí příčiny nádorových úmrtí na světě [1]. Lokalizované plicní karcinomy jsou primárně zvažovány k chirurgické resekcii (obvykle lobektomie s disekcí mediastina), lokálně pokročilé formy jsou léčeny multidisciplinárním přístupem po diskuzi v multidisciplinárních týmech a metastatické tumory léčeny paliativně [2,3]. Nejčastějším paliativním přístupem je nadále chemoterapie, ale u části nemocných s tzv. řídicími mutacemi (EGFR mutace, ALK a ROS1 translokace) se již prosadila cílená terapie TKI (tyrosinkinázovými inhibitory) [4]. Rovněž se objevila možnost imunoterapie tzv. checkpoint inhibitory, kdy při dostatečné expresi PDL-1 (programmed death-ligand 1) je možné jejich nasazení i v první linii léčby [5]. Naše kazuis-

tika pak přináší případ nemocného nejen s typickým příkladem pacienta vhodného k diskuzi v multidisciplinárním týmu, ale též poukazuje na možnou heterogenitu mezi primárním nádorem a jeho metastázami, což může mít zásadní vliv na výběr a úspěšnost terapie.

## KAZUISTIKA

59letý pacient, exkuřák (celkem cca 25 krabičkorků), s CHOPN 2/A, arteriální hypertenzí a poruchou glukózové tolerance, byl odeslán na naši kliniku z okresního plicního oddělení pro tumor v levém dolním plicním laloku bez známek generalizace (dle CT plic a mediastina, CT mozku, USG břicha a scintigrafie skeletu). Obtíže začaly dráždivým kašlem s drobnou hemoptýzou, kterou potvrdilo i bronchoskopické vyšetření na spádovém pracovišti (drobné krvácení ze ste-

notického bronchu B10 vlevo, dále stenóza B9 vlevo). Cytologické vyšetření prokázalo nádorové elementy v aspirátu, nešlo však spolehlivě rozlišit mezi malobuněčným a nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC). Proto byla opakována bronchoskopie, tentokrát s bioptickými odběry z B9+10 pravé plic, které prokázaly nekrotizující adenokarcinom (imunohistochemicky TTF1 pozitivní, p63 negativní). Doplněné genetické vyšetření vyloučilo mutace v genech EGFR a KRAS, ovšem vyšetření pomocí FISH (fluorescenční in situ hybridizace) stran ALK translokace bylo pozitivní. Z plicních onkomarkerů jsme zaznamenali pouze zvýšenou hladinu CEA (karcioembryonální antigen), CYFRA 21-1 (fragменты cytokeratinu 19) a TK (thymidinkináza). Vzhledem ke zvažovanému operačnímu řešení bylo doplněno funkční vyšetření (plánované lobektomie byl schopen) a PET/CT vyšetření. To potvrdilo nález objemného (max. 99mm), vysoce metabolicky aktivního tumoru (SUV max. 17,6) v levém dolním plicním laloku s těsným vztahem k parietální pleuře (obrázek 1), a dále pak v.s. postižení jedné uzliny preaortálně (obrázek 2). Drobný výpotek byl z punkce hodnocen jako paramaligní. Klinické stadium bylo stanoveno jako IIIA. Na multidisciplinárním týmu bylo doporučeno operační řešení nálezu.

Provedená lobektomie (31. 5. 2016) byla komplikována pouze lehkou pooperační pneumonií s dobrou odpovědí na antibiotika. Vyšetření resekátu bylo stran lymfadenopatie příznivé – v odebraných lymfatických uzlinách nebyly zastíženy maligní buňky. Nicméně pro stržení pleury v části preparátu adenokarcinomu nešlo spolehlivě vyloučit vztah k pleuře. Onemocnění jsme stážovali jako T3pN0M0, stadium 2B. Byla proto indikována adjuvantní chemoterapie v kombinaci cisplatinu + vinorelbin. Ta musela být odložena pro akutní cholecystitidu nemocného. Následně byly podány 2 cykly, kdy se objevila v.s. alergická reakce na vinorelbin. Po domluvě s pacientem nebylo v jiném schématu adjuvantní léčby pokračováno. Kontrolní CT plic + mediastina (26. 10. 2016) bylo bez známek recidivy tumoru.

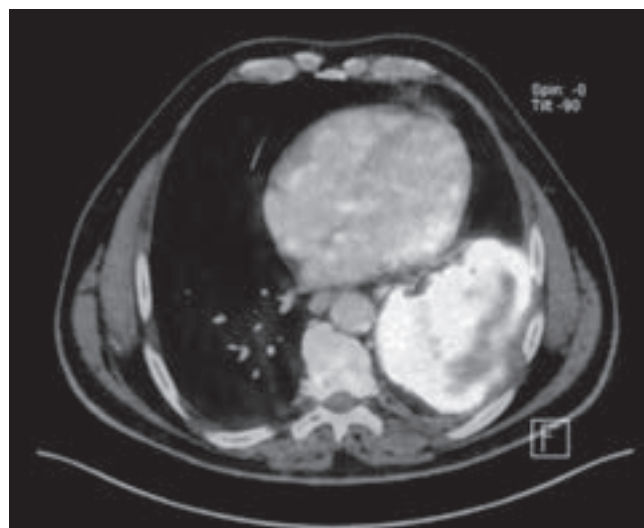
V březnu 2017 se u pacienta objevily neurologické obtíže, pro které byl hospitalizován na okresním neurologickém oddělení. Provedené CT a následně i MR mozku prokázalo v.s. solitární mozkovou metastázu vpravo (obrázek 3). Neurochirurgem byla indikována extirpace ložiska. Biopsie resekované metastázy pak prokázala nekrotickou, hůře diferencovanou metastázu plicního karcinomu. Bylo doplněno IHC vyšetření PDL-1 (negativní) a genetické vyšetření. To prokázalo nejen negativní mutace v genech EGFR a KRAS, ale bylo negativní i stran ROS1 a překvapivě i ALK translokací. Vzhledem k PET/CT bez známek recidivy nálezu je nemocný prozatím dále pouze dispenzarizován (i s ohledem na nemožnost podání cílené léčby; nejspíše neefektivnost imunoterapie při PDL-1 negativitě a negativní postoj pacienta k další chemoterapii).

## DISKUZE

Léčba nádorů stadia III je u pacientů s dobrou kvalitou života multimodální a o jejím přesném složení je obvykle rozhodováno v multidisciplinárních týmech, neboť jde o dosti heterogenní soubor onemocnění [6]. V úvahu připadá kombinace z možností chemoterapie, radioterapie a chi-

rurgické resekce. U našeho pacienta bylo již na okresním pracovišti provedeno CT mozku k vyloučení metastáz do CNS, vzhledem k negativnímu nálezu na CT a výsledku PET/CT vyšetření jsme MR mozku již neindikovali, avšak již přítomnou mikrometastázu v místě recidivy nemůžeme s jistotou vyloučit. Dále bylo provedeno PET/CT k posouzení stavu vzdálených metastáz a stavu mediastina. U pacienta byla nalezena pouze jedna aktivní nezhvětšená uzlina ve skupině 6. Jednalo se tedy o potencionálně resekabilního pacienta. Optimálně by bylo vhodné ověřit pozitivitu zmíněné lymfatické uzliny, což by však znamenalo uskutečnit VTS a případně až v druhé době lobektomii tumoru po případné neoadjuvantní chemoterapii. Další možností bylo zahájení neoadjuvantní chemoterapie a dle odpovědi zmíněné uzliny rozhodnout o dalším postupu (navázání radioterapií či resekce). Pacient se však přikláněl k resekci s adjuvantní léčbou. Vzhledem k tomuto a pouze možné neověřené jedné mediastinální nezhvětšené aktivní lymfatické uzlině (bez postižení hilů) bylo u nemocného s minimem komorbidit rozhodnuto o provedení lobektomie s disekcí mediastina. Ta nakonec vyloučila uzlinové postižení a tumor byl stážován jako 2B. Bylo přistoupeno k obvyklé adjuvantní chemoterapii. Té byly pro v.s. alergickou reakci na vinorelbin podány jen 2 cykly. Je tedy otázkou, nakolik tato skutečnost mohla hrát roli v recidivě onemocnění, nicméně pacient si již další chemoterapii nepřál. Též lze diskutovat o povaze pleurálního výpotku. Z jedné diagnostické punkce nebyly ověřeny cytologicky ani z cytobloku maligní buňky a výpotek se dále nedoplňoval, hodnotili jsme jej proto jako paramaligní. Stran vztahu tumoru k pleuře jsme očekávali podrobnější závěr

**Obrázek 1: PET/CT se zobrazením primárního plicního tumoru v levém dolním plicním laloku**



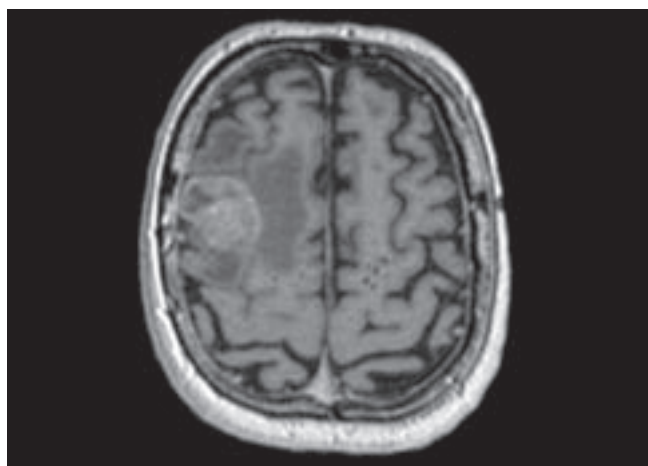
z histologického vyšetření. Zde byla bohužel kritická část pohrudnice stržena, a nebylo možné ji tedy hodnotit. Nelze tedy spolehlivě vyloučit vyšší stadium onemocnění.

ALK translokace představují cíl pro tyrozinkinázové inhibitory s dobrou odpovědí na léčbu [7]. Literárně je její četnost uváděna do cca 7% NSCLC [8]. Více se vyskytuje u adenokarcinomu, u mladších nemocných, nekuřáků a více též u žen [7]. Naše kazuistika však dokládá, že to není jasným pravidlem – nemocný byl starší kuřák. Proto je doporučováno testování u všech pokročilých adenokarcinomů [9]. To bylo provedeno v době diagnostiky reflexně i u našeho nemocného (v době odběru mohlo jít vzhledem k přítomnosti drobného výpotku i o stadium IV). Byla využita v té době standardně prováděná metoda FISH, kterou lze provádět jak z biopsií, tak i z cytobloku [10]. Posléze se ukázala možnost screeningu, a u silně pozi-

**Obrázek 2: PET/CT se zobrazením suspektně postižené lymfatické uzliny skupiny 6**



**Obrázek 3: MR mozku se zobrazením solitérní mozkové metastázy vpravo**



tivních nálezů i diagnostiky, pomocí IHC [1,9,11]. Možné různé varianty translokace AML4-ALK mohou mít vliv na citlivost ke crizotinibu [12], nicméně standardně se jejich typ nezjišťuje. Stejně tomu bylo i u našeho případu.

U ALK-omů je známé jejich metastazování do CNS s obvykle kontroverzní odpovědí na crizotinib pro jeho snížený průnik přes hematoencefalitickou bariéru (HEB). Celkový počet pacientů s mozkovými metastázami do mozku je u pokročilých NSCLC uváděn v rozmezí 10 až 20 %, u ALK-omů bez předchozí léčby jsou dokládána vyšší zastoupení (20 až 30 %), u pacientů s ALK translokací a předchozí chemoterapií ještě vyšší čísla (25–40 %). Ačkoliv crizotinib vykazuje jistou účinnost i u pacientů s mozkovými metastázami (objektivní odpověď mezi 18 a 33 % v závislosti na předchozím ozáření mozku), je metastazování do CNS nejčastější příčinou progresu pacientů léčených tímto preparátem. Jednak je to dáno špatným průchodem crizotinibu přes HEB, ale patrně mají vliv i další nepoznané faktory [13]. Tento problém pak může být obvykle řešen podáním ALK inhibitorů 2. generace, které vykazují vyšší účinnost na metastázy do CNS [3,13]. Jak ale ukazuje naše kazuistika, tato cesta nemusí být vždy správná. Je totiž nutné vzít v úvahu heterogenitu tumoru s možným rozdílným genetickým profilem v primárním nádoru a metastáze téhož tumoru. Toto pozorování učinili též Quere et al., kteří u 25 pacientů vyšetřovali ALK statut v primárním tumoru a metastáze [14]. Rozdílný výsledek testování byl popsán u 2 nemocných. Stejně jako v našem případě šlo o bývalé kuřáky. Obdobně Kim et al. u souboru 67 pacientů prokázali 5 pozitivních případů ALK translokací v primárním tumoru a 6 v korespondujících metastázách [15]. Wu et al. pak popisují rozdílný ALK statut v resekovaných nodulech typu mléčného skla [16]. ALK translokace nemusí být přítomna ani ve veškerých částech primárního nádoru [17]. Rozdílnou proliferační aktivitu v různých částech primárního tumoru, a tedy i odlišný expresní profil zúčastněných molekul, dokládá i práce zabývající se expresí Ki-67 [18]. Heterogenita ALK translokací byla navíc popsána i u kolorektálního karcinomu [19]. Odlišnosti v různých lézích tumoru dokládá i popsaná situace, kdy je ALK mutace přítomná v morfologicky odlišném primárním karcinomu a u jeho metastázy [20].

Tyto rozdíly může vysvětlovat jednak vznik ALK translokací až v pozdějším stadiu karcinogeneze a potenciálně i nedostatky testovací metodiky [14,21]. Rozdílný výsledek může být zapříčiněn i vlivem okolního prostředí na tumor s jeho postupným vývojem během času, kdy některé klony tumoru mohou ztrácet a jiné naopak posilovat na významu [22]. Proti vzniku ALK translokací až v pozdějších stadiích vývoje hovoří nález ALK translokací i u CIS (carcinoma in situ), které jsou brány jako časná stadia plicních tumorů [16]. Pro možný odlišný vývoj alespoň u části nádorů by na-

opak hovořila práce dokládající částečně odlišný genetický profil u cca 7 % xenograftů v porovnání s jejich zdrojovým tumorem, což odráží obecnou genetickou nestabilitu karcinomů [23]. Možnou heterogenitu mezi různými částmi tumoru by potenciálně mohla překonat metoda „tekutých biopsií“ [24].

Problémem testování pak může být buď samotný vzorek či limity užití metody [15,17,25]. Malé vzorky získávané při diagnostických metodách (bronchoskopie, transtorakální biopsie) mohou mít jednak odlišnou kvalitu a pak i odlišnou kvantitu nádorových buněk v závislosti na zastoupení nádorového stromatu [15,25]. To může zapříčinit počet ALK translokací pod detekčním limitem metody či špatnou proveditelnost metody při nedobré fixaci vzorku formalinem. Vliv správné fixace vzorku na molekulární diagnostiku za užití optimální koncentrace pufovaného parafínu dokládá práce Yamashita-Kashimay et al. [26]. Ani jeden z případů není však u našeho nemocného pravděpodobný – testované vzorky nevykazovaly nadměrné poškození DNA a navíc v případě negativního vzorku šlo o kompletně resekovanou mozkovou metastázu, nikoliv o malou biopsii.

Problémem samotné metody FISH je pak blízká lokalizace translokačních partnerů na chromozomu 2, což navíc spolu s možným překrytím signálů ve vícevrstevném histologickém vzorku může vést k falešně negativnímu odečtu [17,21]. Ten je více pravděpodobný při malém počtu nádorových buněk ve vzorku [17]. Lze se setkat i s falešně pozitivními případy buněk, kdy dochází k arteficiálnímu oddálení sond [21]. Z těchto důvodů je proto otázkou, na jakou hranici pozitivních buněk nastavit kladně hodnocený výsledek. Obvyklou mezí je 10–15 % hranice, která ovšem pochopitelně může některé případy učinit falešně negativními [21,27]. V našem případě je falešná pozitivita v primárním nádoru spíše méně pravděpodobná, neboť byla zachycena pozitivita ve 21 % buněk při cut-off metody 10%. V metastáze pak nebyly zachyceny žádné ALK pozitivní buňky, ale vzhledem k nekrotické povaze materiálu šlo o vzorek méně celulárně bohatý. Nicméně v případě positivity bychom i s vědomím limitace metod FISH, u kompletně resekované metastázy očekávali záchyt alespoň několika pozitivních buněk. Větší jistotu ohledně správnosti výsledků by mohla přinést konfirmace výsledků pomocí IHC či jiné vhodné metody [21]. V našem případě jsme doplnili vyšetření pomocí NGS (Next-Generation Sequencing), které v mozkové metastáze neprokázalo žádnou z námi běžně vyšetřovaných řídicích mutací (ALK, ROS1, EGFR, KRAS).

## ZÁVĚR

ALKomy mohou vykazovat heterogenitu jednak uvnitř primárního tumoru samotného, ale též i v rámci svých metastáz. Toto dokládá i naše sdě-

lení na případu ALK negativní metastázy do mozku při pozitivním průkazu ALK translokace u primárního plicního tumoru. Daný fenomén může vést k rezistenci na podávané TKI s progresí heterogenních lézí. Je však třeba vzít v úvahu i limity testovacích metod s možnou falešnou pozitivitou či negativitou výsledků.

*Projekt byl podpořen grantem AZV 17-30748A.*

## LITERATURA

1. Ma H, Yao WX, Huang L et al. Efficacy of D5F3 IHC for detecting ALK gene rearrangement in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(43):70128–70142.
2. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi89–98.
3. Besse B, Adjei A, Baas P et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25(8):1475–1484.
4. Svaton M. Systémová léčba adenokarcinomu plic. *Onkologie* 2016; 10(suppl. B):B21–B24.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823–1833.
6. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1573–1588.
7. Fan L, Feng Y, Wan H et al. Clinicopathological and demographic characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(6):e100866.
8. Kim S, Kim TM, Kim DW et al. Heterogeneity of genetic changes associated with acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013; 8(4): 415–422.
9. Interdisciplinární konsenzus prediktivního molekulárně genetického vyšetřování u NSCLC 2016 – dostupné z: [www.pneumologie.cz/upload/1481623430.pdf](http://www.pneumologie.cz/upload/1481623430.pdf); 2016.
10. Proietti A, Ali G, Pelliccioni S et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in cytological samples of non-small cell lung cancer: comparison with histological assessment. *Cancer Cytopathol* 2014; 122(6):445–453.
11. Shen Q, Wang X, Yu B et al. Comparing four different ALK antibodies with manual immunohistochemistry (IHC) to screen for ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2015; 90(3):492–498.
12. Crystal AS, Shaw AT. Variants on a theme: a biomarker of crizotinib response in ALK-positive non-small cell lung cancer? *Clin Cancer Res* 2012; 18(17):4479–4481.
13. Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34(4):797–805.
14. Quéré G, Descourt R, Robinet G et al. Mutational status of synchronous and metachronous tumor samples in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer* 2016; 16:210.
15. Kim H, Xu X, Yoo SB et al. Discordance between anaplastic lymphoma kinase status in primary non-small-cell lung cancers and their corresponding metastases. *Histopathology* 2013; 62(2):305–314.

16. Wu C, Zhao C, Yang Y et al. High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5):778–783.
17. Abe H, Kawahara A, Azuma K et al. Heterogeneity of anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung carcinomas: a comparative study between small biopsy and excision samples. *J Thorac Oncol* 2015; 10(5):800–805.
18. Del Gobbo A, Pellegrinelli A, Gaudio G et al. Analysis of NSCLC tumour heterogeneity, proliferative and 18F-FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas. *Histopathology* 2016; 68(5):746–751.
19. Aisner DL, Nguyen TT, Paskulin DD et al. ROS1 and ALK fusions in colorectal cancer, with evidence of intratumoral heterogeneity for molecular drivers. *Mol Cancer Res* 2014; 12(1):111–118.
20. Zhao J, Zhou J, Chen Z et al. Different histopathology but the same clonality: ALK rearrangement in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(3):3344–3348.
21. Camidge DR, Theodoro M, Maxson DA et al. Correlations between the percentage of tumor cells showing an anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement, ALK signal copy number, and response to crizotinib therapy in ALK fluorescence in situ hybridization-positive nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012; 118(18):4486–4494.
22. Zito Marino F, Liguori G, Aquino G et al. Intratumor Heterogeneity of ALK-Rearrangements and Homogeneity of EGFR-Mutations in Mixed Lung Adenocarcinoma. *PLoS One* 2015; 10(9):e0139264.
23. Hao C, Wang L, Peng S et al. Gene mutations in primary tumors and corresponding patient-derived xenografts derived from non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2015; 357(1):179–185.
24. Jiang T, Ren S, Zhou C. Role of circulating-tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 90(2):128–134.
25. Hiley CT, Le Quesne J, Santis G et al. Challenges in molecular testing in non-small-cell lung cancer patients with advanced disease. *Lancet* 2016; 388(10048):1002–1011.
26. Yamashita-Kashima Y, Shu S, Yoroza K et al. Importance of formalin fixing conditions for HER2 testing in gastric cancer: immunohistochemical staining and fluorescence in situ hybridization. *Gastric Cancer* 2014; 17(4):638–647.
27. Camidge DR, Skokan M, Kiatsimkul P et al. Native and rearranged ALK copy number and rearranged cell count in non-small cell lung cancer: implications for ALK inhibitor therapy. *Cancer* 2013; 119(22):3968–3975.

Došlo: 7. 9. 2017

Adresa:  
MUDr. Martin Svatoň  
Klinika pneumologie a ftizeologie  
FN a LF UK Plzeň  
dr. E. Beneše 13  
305 99 Plzeň  
Česká republika  
e-mail: svatonm@fnplzen.cz

## Postižení srdce jako primární projev sarkoidózy

M. Žurková<sup>1</sup>, V. Lošťáková<sup>1</sup>, V. Kolek<sup>1</sup>, Z. Tüdös<sup>2</sup>, E. Kriegová<sup>3</sup>,  
J. Kuchynka<sup>4</sup>, T. Paleček<sup>4</sup>, A. Slováková<sup>5</sup>, M. Kamínek<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc;

<sup>2</sup>Radiologická klinika, LF UP a FN Olomouc; <sup>3</sup>Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc;

<sup>4</sup>Všeobecná fakultní nemocnice, Praha – II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie;

<sup>5</sup>Všeobecná fakultní nemocnice, Praha – Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí;

<sup>6</sup>Klinika nukleární medicíny, FN a LF UP, Olomouc

### SUMMARY

#### Heart involvement as the primary manifestation of sarcoidosis

Clinical signs of heart involvement are present in about 5 % of patients with sarcoidosis. The most common manifestations are arrhythmias, varying in severity from benign extrasystoles to atrioventricular blocks and to sudden cardiac death. The electrocardiogram (ECG) is usually normal and, therefore, 24-hour Holter monitoring is recommended. Echocardiography is also helpful to diagnose diastolic dysfunction and valvular diseases. Granulomatous myocardial infiltration is detected by magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography – computed tomography (PET/CT) scans. A definite diagnosis of cardiac sarcoidosis is based on endomyocardial biopsy and histologically confirmed granulomas. Presented is a case study of a patient with cardiac sarcoidosis. A 44-year-old female was admitted to hospital for acute perimyocarditis. Cardiomyopathy was diagnosed by MRI (left ventricular ejection fraction 40%). Subsequently, endomyocardial biopsy was performed and the diagnosis of cardiac sarcoidosis was confirmed histologically. Corticosteroid therapy was initiated with prednisolone 40 mg/day with further tapering. During her stay in a department of respiratory medicine, lung involvement (hilar and mediastinal lymphadenopathy and nodular lesions in the lung parenchyma) was also diagnosed. Left ventricular ejection fraction normalized after one year of treatment. Since chest X-ray showed no pathology, the corticosteroid therapy was discontinued. Three years later, systolic dysfunction of the left ventricle (38 %) and myocardial fibrotic changes shown by MRI were present again. Corticosteroid therapy was restarted with prednisolone 20 mg/day. The second endomyocardial biopsy was performed and active myocarditis was detected. Azathioprine 50 mg b.i.d. was added to the therapy. An implantable cardioverter/defibrillator was implanted in January 2014 for ventricular tachycardia. PET/CT was indicated that found glucose hypermetabolism in the liver, spleen, mediastinal, retroperitoneal and pelvic lymph nodes, spine and pelvis. Subsequently, methotrexate therapy was started. One year later, PET/CT was repeated with no pathological findings in the heart other organs which were initially involved. Then the corticosteroid dose was reduced to prednisolone 10 mg/day and the patient's condition stabilized.

*Keywords:* cardiac sarcoidosis, ICD, heart transplant

### SOUHRN

Klinické známky postižení srdce jsou přítomny asi u 5 % pacientů se sarkoidózou. Nejčastějším projevem jsou arytmie od benigních extrasystol přes atrioventrikulární blokády vyššího stupně až po náhlé úmrtí. Jednorázové EKG vyšetření je často normální, proto je doporučováno 24hodinové monitorování EKG podle Holtera. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (zjištění diastolické dysfunkce, postižení chlopní). Granulomatózní infiltrace myokardu byla prokazována pomocí magnetické rezonance srdce nebo PET/CT. Jistou diagnózu sarkoidózy srdce potvrdí endomyokardiální biopsie s průkazem granulomů. Presentujeme kazuistiku nemocné, u níž se sarkoidóza srdce projevila jako první příznak generalizované nemoci. Jedná se o případ 44leté pacientky, která byla hospitalizována pro podezření na akutní perimyokarditidu ve spádovém interním oddělení. Na základě echokardiografie a MRI bylo potvrzeno podezření na kardiomyopatii. Následně byla provedena endomyokardiální biopsie, která histologicky potvrdila sarkoidózu srdce a byla zahájena terapie kortikosteroidy – prednison v úvodní dávce 40 mg/den s postupným snižováním. Následně byla diagnostikována i plicní forma sarkoidózy (hilová a mediastinální adenopatie a nodulární postižení obou plic). Po roce došlo k normalizaci ejekční frakce levé komory, na skiagramu hrudníku byl příznivý nálezní a léčba kortikoidy byla ukončena. Po 3 letech sledování byla opět zachycena systolická dysfunkce s EF 38 % a změny na MR srdce. Při provedení kontrolní biopsie myokardu byla zjištěna aktivní myokarditida. Byl opět nasazen prednison 20 mg denně v kombinaci s azathioprinem 2 × 50 mg denně. V lednu 2014 byl pacientce implantován ICD (implantable cardioverter/defibrillator) pro komorovou tachykardii. Bylo indikováno PET/CT, kde prokázán hypermetabolismus glukózy v játrech, slezině, lymfa-



tických uzlinách mediastina, retroperitonea a pánve, skeletu páteře a pánve. Následně byl nasazen metotrexát. Po roce léčby bylo doplněno kontrolní PET/CT, které bylo již bez patologického nálezu na srdci a na jiných orgánech, které byly postiženy vstupně. Kortikoidy byly redukovány na 10 mg/den a průběh onemocnění se stabilizoval.

*Klíčová slova: sarkoidóza srdce, kardiostimulátor, transplantace srdce*

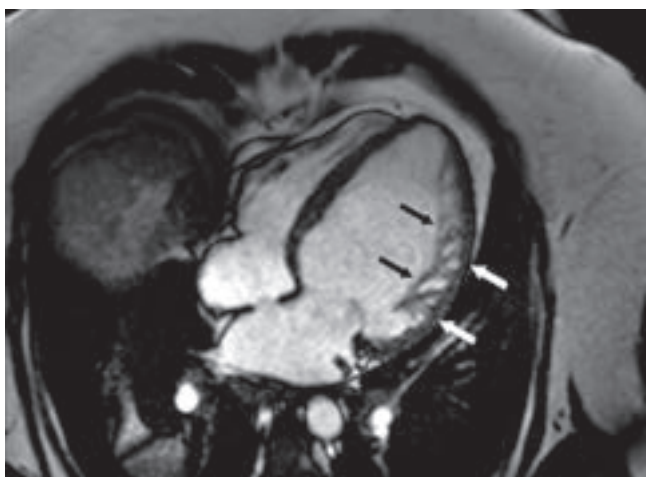
## ÚVOD

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince středního věku. Sarkoidóza se projevuje nejčastěji nitrohruďným postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty, vzácněji s postižením pleury a bronchů [1]. U přibližně 50 % případů se však setkáváme také s mimoplicním postižením, které bývá ve více než 90 % asociováno s plicní sarkoidózou. Mimoplicní sarkoidóza může postihovat pouze jeden (a to kterýkoliv) orgán, nebo jsou přítomné generalizované formy [2]. Klinické známky postižení srdce jsou přítomny asi u 5 % pacientů se sarkoidózou [3,4,5,6]. Výskyt bude zřejmě vyšší vzhledem k obtížné diagnostice pomocí biopsie srdečního svalu a skutečnosti, že onemocnění může probíhat inaparentně [7,8,9]. Biopsicky potvrzená sarkoidóza srdce se popisuje u 25 % pacientů [7]. Nejčastější výskyt sarkoidózy srdce byl zjištěn v Japonsku, kde byla biopsií potvrzena v 58 procentech. V japonské populaci jde o nejčastější příčinu smrti (až 85 %) u pacientů se sarkoidózou [9]. Nejobvyk-

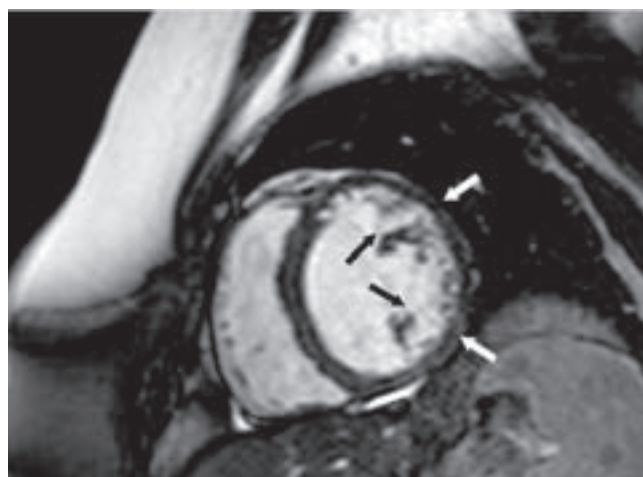
lejším projevem sarkoidózy srdce jsou arytmie od benigních extrasystol přes atrioventrikulární blokády vyššího stupně až po náhlé úmrtí [10,11]. Jednorázový elektrokardiogram (EKG) je často normální, proto je doporučováno 24hodinové monitorování EKG podle Holtera [12,13]. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (ECHO) ke zjištění diastolické dysfunkce a postižení chlopní. V některých případech se granulomatózní infiltrace myokardu zobrazovala jako mnohočetné defekty při thaliové scintigrafii srdce [14,15], která je v poslední době nahrazována pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) či magnetickou rezonancí. Obvykle MR obraz závisí na fázi onemocnění. V akutní granulomatózní fázi je obvykle patrné zesílení postiženého myokardu s edémem v  $T_2$  vážených obrazech a sycením myokardu v pozdní postkontrastní fázi (tj. nejméně 7 minut po intravenózním podání gadoliniové kontrastní látky). V chronické fibrózní fázi je typické ztenčení myokardu a pozdní sycení fibrózní tkáně, tento nález je obvykle ireverzibilní. V obou případech jsou okrsky pozdního sycení typicky lokalizovány v mid-myokardiální nebo subepikardiální

**Rychlé gradientní sekvence (b-SSFP) v a) čtyřdutinové rovině a b) v rovině v krátké ose. Na laterální a anterolaterální stěně patrné ztenčení kompaktního myokardu (černé šipky) a výrazná trabekulizace (bílé šipky), splňující Petersenova diagnostická kritéria non-kompaktní kardiomyopatie levé komory**

Obrázek 1a



Obrázek 1b



vrstvě myokardu komorového septa nebo laterální stěny levé komory [16]. Jistou diagnózu sarkoidózy srdce potvrdí endomyokardiální biopsie s průkazem granulomů [17,18].

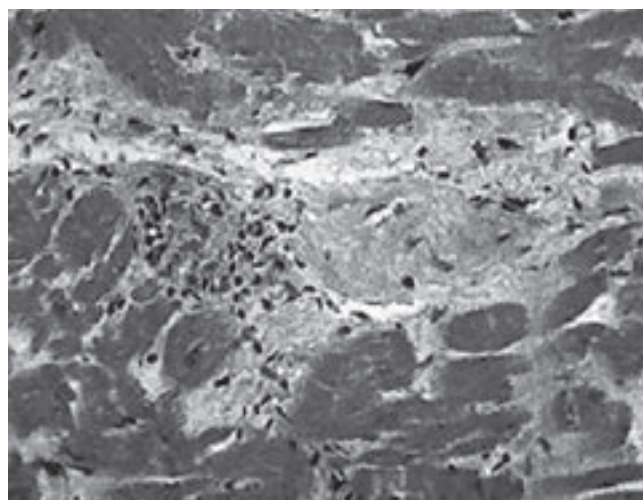
## KAZUISTIKA

Je popsán případ 44leté nemocné, která je nekuřačka, pracující jako vychovatelka, léčena pro diabetes mellitus 2. typu na dietě a inzulinu, obezitu, dyslipidemií, hypotyreózu, nefrolitiázu, cysty prsou, stp. traumatické amputaci palce, neurocirkulační astenii, tetanii, obsedantně kompulzivní poruchu a alergickou rinitidu. V 6/2009 byla pacientka hospitalizována pro suspektní akutní perimyokarditidu ve spádovém interním zařízení. Na základě magnetické rezonance (MR) (obr. 1a, 1b) byla potvrzena zánětlivá kardiomyopatie a zjištěna dysfunkce levé komory s ejekční frakcí 40 %.

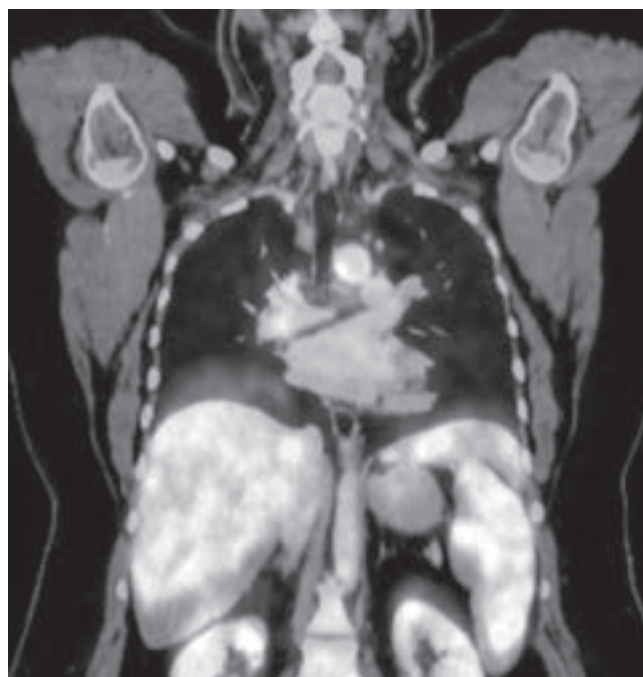
Následně byla doplněna endomyokardiální biopsie ve Všeobecné fakultní nemocnici (VFN) Praha. Histologicky byla prokázána sarkoidóza srdce (obr. 2) a zahájena terapie systémovými kortikoidy v iniciální dávce 40 mg prednisonu/denně s postupným snižováním. Pacientka byla kompletně došetřena na spádové plicní klinice a byla diagnostikována plicní forma sarkoidózy na základě radiologického nálezu s bilaterální hilovou a mediastinální adenopatií a nodulárním postižením obou plic. Funkční vyšetření plic bylo v normě (TLC 93 %, FEV<sub>1</sub>/FVC 80 %, KCO 121 %). Po roce došlo k normalizaci EF LK (ejekční frakce levé komory), dle skiagramu hrudníku byl příznivý nálezu na plicích a vzhledem k tomu, že nemocná byla asymptomatická, byla léčba kortikosteroidy ukončena v 10/2010. V 6/2013 opět echokardiograficky zachycena systolická dysfunkce levé komory s EF 38 %, nemocná však byla zcela asymptomatická. Na doplněném kontrolním vyšetření MR srdce byl nálezu hodnocen jako částečně fibrotické postižení a terapeuticky byl opět nasazen prednison v dávce 20 mg/den. Pro nejasnou etiologii kardiopatie byla 7/2013 u pacientky provedena kontrolní biopsie myokardu, s nálezem aktivní myokarditidy. Terapie byla posílena o azathioprin v dávce 2 × 50 mg/den. Při Holterově monitorování EKG byly zachyceny běhy nesetrválé komorové tachykardie a v lednu 2014 byla provedena preventivní implantace ICD VVI (ventrikle inhibited). K posouzení celkové aktivity onemocnění a k identifikaci distribuce orgánového poškození bylo provedeno vyšetření PET/CT (obr. 3), které prokázalo ložiska hypermetabolismu glukózy v parotidách, játrech, slezině, lymfatických uzlinách mediastina a pánvi, dále v ložiscích ve skeletu páteře a pánve i s podezřením na postižení ledvin. Ložiskově zvýšená akumulace FDG v myokardu prokázána nebyla, nebylo možno vyloučit fibrózní stadium onemocnění. Pacientka převzata do péče Kliniky plicních nemocí a TBC ve FN Olomouc k posouzení onemocnění a rozhodnutí o další strategii léčby. Subjektivně byla nemocná bez dechových potíží, váhového úbytku, cítila se dobře. Vstupní skiagram hrudníku (obr. 4) neprokázal postižení parenchymu ani uzlin. Srdeční stín nebyl nerozšířen. Funkční vyšetření s hodnotami vitální kapacity (VC) 3,51 = 89 %, usilovně vydechnutý objem za 1 s (FEV<sub>1</sub>) 2,99 = 90 %, (DLCO) 78 %, transfer koeficient (KCO) 90 %. Z biomarkerů používaných u sarkoidózy byl zvýšen solubilní receptor pro interleukin 2 (sIL2R) 1230IU/, neopterin 3,14 IU/L a sérový angiotenzin

konvertující enzym (SACE) byl snížen < 5,0 IU/L. Oční vyšetření bylo bez průkazu postižení základním onemocněním, dále byla potvrzena hyperkalciurie 11,6 mmol/L. Dle ECHO vyšetření byla EFLK 30 %. Vzhledem k průkazu generalizované aktivní formy onemocnění byla upravena dlouhodobá medikace, azathioprin byl nahrazen methotrexatem v dávce 10 mg/týdně. Následně bylo v 9/2016 doplněno kontrolní PET/CT (obr. 5), kde na tomografických řezech vyšetřované oblasti nacházíme fyziologickou distribuci 18F-FDG bez známek patologické akumulace, včetně myokardu

**Obrázek 2: Sarkoidóza myokardu**



**Obrázek 3: Vstupní PET/CT hypermetabolismu glukózy v parotidách, játrech, slezině, lymfatických uzlinách mediastina a pánvi, dále v ložiscích ve skeletu páteře a pánve i s podezřením na postižení ledvin**



**Tabulka 1: Doporučení pro diagnostiku srdeční sarkoidózy. Převzato z [9]**

<b>Histologická diagnóza</b>
Endomyokardiální biopsie s průkazem nekazeifikujícího epitheloidního granulomu
<b>Klinická diagnóza</b>
Mezi pacienty s histologicky prokázanou mimosrdeční sarkoidózou by měla být srdeční sarkoidóza zvažována, když je přítomno kritérium „a“ a nejméně jedno z kritérií „b“ až „e“ a byla vyloučena hypertenze a srdeční koronární nemoc.
a) Kompletní blok pravého Tawarova raménka, AV blok, ventrikulární tachykardie, předčasné komorové stahy nebo patologické Q vlny nebo změny ST-T na elektrokardiogramu;
b) Abnormální pohyb stěny, regionální ztlustění stěny nebo dilatace levé komory;
c) Defekt perfuze myokardu při vyšetření 67-Gallium citrátem nebo 99mTc-PYP myokardiální scintigrafií;
d) Abnormální intrakardiální tlak, abnormální pohyb komor nebo snížení ejekční frakce levé komory;
e) Při endomyokardiální biopsii, intersticiální fibróze nebo mírné celulární infiltraci.

a výše uvedených lokalit (játra, kostní dřen, uzliny mediastina a pánve). Pacientka je nadále sledována ambulantně v plicní i kardiologické poradně, medikuje 10 mg/den prednisonu jako udržovací léčbu a je v uspokojivém stavu.

## DISKUZE

Sarkoidóza se projevuje nejčastěji nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty, vzácněji s postižením pleury a bronchů. Přestože se hovoří o systémovém onemocnění, velmi často se sarkoidóza projevuje ve formě klinicky limitované pouze na plíce [1]. Prevalence mimoplicního postižení je vyšší v afroamerické populaci než u kavkazské rasy a bývá častější u žen [1]. Mimoplicní sarkoidóza může postihovat pouze jeden orgán, nebo jsou přítomné generalizované formy [2]. Z mimoplicních postižení jsou nejčastější oční a kožní léze, mohou být postiženy také játra, slezina, lymfatické uzliny, slinné žlázy, srdce, nervový systém, svaly a kosti, vzácněji i jiné orgány [19]. Mimoplicní sarkoidóza může být hlavní manifestací onemocnění a příležitostně může být život ohrožující nemocí.

U 5 % pacientů se setkáváme s klinickými známkami postižení srdce, ale očekává se vyšší výskyt až 25% vzhledem k obtížné diagnostice pomocí biopsie srdečního svalu. Klinicky se sarkoidóza srdce může manifestovat jako převodní poruchy, tachyarytmie, kardiomyopatie, srdeční selhání a náhlá srdeční smrt. Na onemocnění je třeba pomyslet u jinak zdravých nemocných s nevysvětlitelnými srdečními symptomy, změnami na elektrokardiogramu či u nemocných se známou diagnózou sarkoidózy, u nichž se objeví převodní poruchy nebo srdeční selhání. Sarkoidóza srdce může přecházet, následovat, nebo se projevit sou-

časně s postižením plic. Závažnost nebo stupeň plicního postižení nepredikuje kardiální postižení [20]. Nejčastějším projevem sarkoidózy srdce jsou převodní poruchy, může se vyskytnout i prodloužení P-R intervalu (AV blok I. stupně). Komorové arytmie jsou druhou nejčastější poruchou [12,21]. Dále se může vyskytovat ektopická síňová aktivita, paroxysmální síňová tachykardie, flutter a fibrilace síní. Postižení myokardu se může projevit jako systolické i diastolické srdeční selhání. Léčba kortikoidy může ovlivnit změnu granulomu do jizevnaté tkáně [22]. Sarkoidóza srdce se dále může projevit jako mitrální regurgitace či aortální dysfunkce a může vést k projevům aortálního aneuryzmatu [23]. Infiltrace koronárních arterií může vést ke koronárnímu spazmu či vaskulitidě a projevit se jako angina pectoris, nebo infarkt myokardu s typickými EKG změnami [24,25]. Postižení perikardu se může projevit jako perikarditida nebo srdeční tamponáda [26,27]. Pokročilé plicní postižení sarkoidózou ve stadiu fibrózy může vést k projevům cor pulmonale. Méně běžné projevy sarkoidózy srdce zahrnují myxom levé síně [28] či septální tumor nebo hypertrofickou kardiomyopatii [29,30].

V roce 1993 vytvořilo japonské ministerstvo zdravotnictví diagnostická kritéria pro sarkoidózu srdce (tabulka 1). Tato kritéria jsou průběžně revidována.

### Diagnostika sarkoidózy srdce

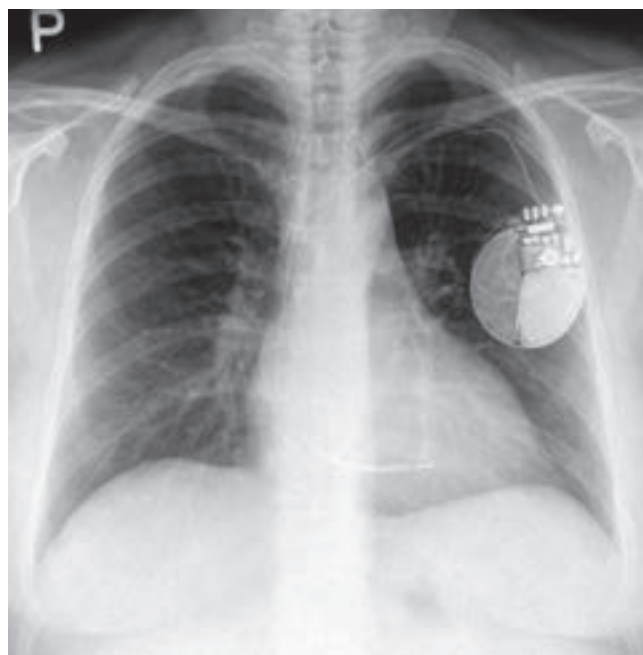
Základem diagnózy sarkoidózy srdce je vždy podrobná anamnéza a fyzikální vyšetření. Vzhledem k faktu, že nemocní se sarkoidózou srdce mohou být asymptomatictí a prvním projevem může být náhlá srdeční smrt, je nutno cíleně pátrat po příznacích, jako jsou palpitace, synkopy, presynkopy, dušnost, bolesti na hrudi a otoky dolních kon-

četin [31,32,33]. Jednorázové EKG vyšetření je často normální, proto je doporučováno 24-hodinové monitorování EKG podle Holtera [12,13]. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (zjištění systolické a diastolické dysfunkce, postižení chlopní). Ze zobrazovacích metod se užívá MR a PET/CT [34,35]. Udává se, že PET/CT má vyšší senzitivitu než MR, která má vyšší specificitu.

Postižení je možné diagnostikovat histopatologickým vyšetřením vzorku srdeční svaloviny, avšak dosahuje se pouze 19% průkaznosti [37]. Bylo dokázáno, že MR vyšetření srdce přispívá spolu s dalšími projevy srdeční formy sarkoidózy (jak je uvedeno v [38]) ke správnému stanovení diagnózy. Hlavní výhodou MR ve srovnání s metodami nukleární medicíny je lepší prostorové rozlišení a vynikající tkáňový kontrast. Protokol MR vyšetření by měl obsahovat sekvence umožňující hodnocení šíře stěny a kinetiku levé komory, dále T2 vážené obrazy, umožňující hodnotit edém myokardu a zobrazení v pozdní postkontrastní fázi, tj. asi 10 minut po podání gadoliniové kontrastní látky [35,36]. U 10 pacientů s klinicky stanovenou diagnózou srdeční formy sarkoidózy bylo prokázáno, že pozdní sycení kontrastní látkou při MR slouží ke včasnému průkazu onemocnění a má 100% senzitivitu. Je tedy citlivější i specifitější než echokardiografie a thaliová nebo galiová scintigrafie. Ohira a spol. [34] porovnali u 21 pacientů senzitivitu a specifitu PET s použitím FDG oproti vyšetření srdce pomocí MR (vysoká intenzita signálu v T2 vážených obrazech při edému nebo pozdní sycení kontrastní látkou) a přínos těchto metod k rozpoznání postižení srdečního svalu. Zjistili, že PET s použitím FDG má senzitivitu 88 %, avšak specifitu pouhých 39 %. Vyšetření srdce pomocí MR vykázalo senzitivitu 75 % a specifitu 77 %. Byla rovněž prokázána korelace mezi pozitivním nálezem při PET vyšetření po podání FDG a zvýšenou koncentrací angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Na základě těchto zjištění lze vyšetření srdce pomocí MR doporučit jako neinvazivní a užitečné diagnostické vyšetření, které k průkazu srdeční formy sarkoidózy nepoužívá radioaktivní záření. Kromě diagnostické funkce je nálezům pozdního sycení myokardu kontrastní látkou připisována také role prognostická, neboť je u pacientů s tímto nálezem dokumentován výrazně zvýšený výskyt srdečních příhod [37,38]. Ke zjišťování systémové zánětlivé aktivity v organismu může posloužit i PET/CT [39], která je citlivější než galiová scintigrafie [40,41]. Teirstein a spol. [42] u 88 pacientů se sarkoidózou zjistili, že pomocí FDG PET lze určit místa, z nichž má být odebrána biopsie k potvrzení diagnózy. Uvedení autoři rovněž prokázali, že u dvou třetin pacientů s radiologicky prokázaným II. a III. stadiem onemocnění dochází při PET vyšetření k vychytávání FDG. U pacientů se sarkoidózou v 0., I. a IV. stadiu k vychytávání FDG naopak nedochází. Na

základě těchto zjištění by bylo možno určit, zda postižení plic je, či není potenciálně reverzibilní. I tato metoda však má své nedostatky, kterými jsou falešně pozitivní vychytávání FDG i u jiných typů granulomatózních postižení, u infekcí a novotvarů [43]. L-[3-18F] a metyltyrozin (18F-FMT) je analog aminokyseliny, který se hromadí výhradně v nádorových buňkách, do nichž se dostává speci-

**Obrázek 4: Vstupní skiagram hrudníku s normálním nálezem**



**Obrázek 5: PET/CT po léčbě kombinovanou imunosupresivní terapií, bez známek akumulace FDG glukózy**



fickým transportním systémem. Při odhalování zhoubného nádorového onemocnění je specifitější než 18 F-FDG. Kaira a spol. [43] u 24 pacientů se sarkoidózou prokázali, že PET vyšetření se společným podáním FMT i FDG by mohlo pomoci odlišit sarkoidózu od zhoubného nádorového bujení. U 94 % pacientů s karcinomem plic docházelo při PET vyšetření k vychytávání FDG a u 88 % k vychytávání FMT. U pacientů se sarkoidózou byla v ložiscích vychytávána pouze FDG, nikoli FMT.

U pacientů se systémovou sarkoidózou je nutné vždy pomýšlet na postižení srdce, které často může probíhat bez klinické manifestace srdečního postižení. Dále bychom měli pomýšlet na srdeční sarkoidózu u relativně mladších pacientů s AV blokem II. a III. st. či komorovou tachykardií nejasné etiologie [44,45]. Z radionuklidových metod je používána FDG PET k detekci srdečního postižení a k monitoraci odpovědi na léčbu. Pro interpretaci FDG PET je vhodné provést současně zobrazení perfuze myokardu (pomocí SPECT nebo PET). Velmi důležitá je správná příprava před FDG PET – 24 hodin před vyšetřením může pacient jíst stravu bohatou na tuky a bílkoviny, avšak bez cukrů, posledních 12 hodin před vyšetřením musí být zcela na lačno [41–44]. Radionuklidové metody využívající thallium 201, technetiumsestamibi (MIBI-Tc) SPECT, nebo gallium-67 jsou užívány k detekci srdečního postižení a k monitoraci odpovědi na léčbu. Histologický průkaz nekazeifikujícího granulomu zůstává zlatým standardem při diagnóze sarkoidózy srdce.

### Léčba

Pilířem léčby kardiální sarkoidózy zůstávají glukokortikoidy v iniciální dávce 40–60 mg denně s postupnou detrací na udržovací dávku 10–15 mg prednisonu [45,46]. Léčba by měla trvat minimálně 1–2 roky, jsou však popsány případy s mnohem kratší dobou léčby. Glukokortikoidy šetřící léky, jako je hydroxychlorochin, cyklosporin či metotrexát, jsou určeny pro nemocné, u nichž samotné kortikoidy jsou bez efektu, či nemohou být užívány pro vedlejší účinky. Úspěšná léčba byla zaznamenána po podání infliximabu [47,48]. V indikovaných případech při záchytu život ohrožujících arytmií je indikována implantace kardiostimulátoru [49–53]. Transplantace srdce zůstává poslední možností u mladých nemocných s těžkým srdečním selháním nebo rezistentní komorovou tachykardií.

### ZÁVĚR

V předkládané kazuistice je prezentován případ nemocné, u které byla diagnostikována sarkoidóza srdce jako první příznak generalizovaného onemocnění. Byla nasazena účinná léčba (kombinovaná imunopresivní terapie, ICD), která stabili-

zovala průběh onemocnění a utlumila zánětlivý proces.

*Grantová podpora: IGA\_LF\_2017\_009.*

### LITERATURA

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disease (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736–755.
2. Zurkova M, Kolek V, Tomankova T, Kriegova E. Extrapulmonary involvement in patients with sarcoidosis and comparison of routine laboratory and clinical data to pulmonary involvement. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158(4):613–620.
3. Hulten E, Aslam S, Osborne M, Abbasi S, Bittencourt MS, Blankstein R. Cardiac sarcoidosis-state of the art review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016; 6(1):50–63.
4. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP III. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:513–527.
5. Timmers M, Claeys MJ, Vanhauwaert B, Rivero-Ayerza M, De Hondt G. Cardiac sarcoidosis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Acta Cardiol* 2017;1–6. [Epubaheadofprint]
6. Schulte W, Kirstien D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *European Respiratory Journal Monograph* 2005; 10:130–149.
7. Iwai K, Takemura T, Kitaichi M et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43:377–385.
8. Desai MY, Fallert MA. Rapidly progressing congestive heart failure due to cardiac sarcoidosis involving papillary muscles: a case report and brief review of the literature. *Cardiol Rev* 2003; 11:163–168.
9. Hiraga H, Yuwai K, Hiroe M et al. Guideline for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: Study Report on Diffuse Pulmonary Diseases. Tokyo Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare 1993; pp 23–24.
10. Bogliolo LR, Taff ML, Funke S, Mihalakis I. Sudden death due to sarcoid heart disease. *J Forensic Sci* 1998; 43: 1072–1073.
11. Huang CT, Heurich AE, Sutton AL, Lyons HA. Mortality in sarcoidosis: a changing pattern of the causes of death. *Eur J Respir Dis* 1981; 62:231–238.
12. Chapelon Abrie C, de Zuttere D, Duhaut P et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:315–334.
13. Kato Y, Morimoto S, Uemura A et al. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with antioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 133–137.
14. Chin BB, Civilek AC, Mudun A. Resting Tl 201 scintigraphy in the evaluation of myocardial sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1997; 22:475–478.
15. Barneveld PC, van Leeuwen C, van Isselt JW. Scintigraphic demonstration of myocardial sarcoidosis: the added value of single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4:256–257.
16. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, Kazemian P, Kwong RY, Tokuda M, Skali H, Padera R, Hainer J, Stevenson WG, Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(4):329–336.

17. Fasano R, Rimmerman CM, Jaber WA. Cardiac sarcoidosis: a cause of infiltrative cardiomyopathy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71:483–488.
18. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J* 1999; 138:299–302.
19. Kolek V. Sarkoidóza – dosud nepoznaná (1). *Interní medicína pro praxi* 2007; 6:276–279.
20. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of out patient testing. *Chest* 2008; 133:1426.
21. Bakker AL, Grutters JC, Keijsers RG, Post MC. Cardiac sarcoidosis: challenges in clinical practice. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(5):468–475.
22. Gedalia A, Shetty AK, Ward K et al. Abdominal aortic aneurysm associated with childhood sarcoidosis. *J Rheumatol* 1996; 23:757.
23. Shimada T, Shimada K, Sakane T et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis and evaluation of the effects of steroid therapy by gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Med* 2001; 110:520.
24. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP et al. The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 128:1629.
25. Currie GP, Kerr K, Buchan K, Garg D. A rare cause of recurrent massive pericardial and pleural effusions. *QJM* 2008; 101:989.
26. Kinney E, Murthy R, Ascunce G et al. Pericardial effusions in sarcoidosis. *Chest* 1979; 76:476.
27. Abrishami B, O'Connell C, Sharma O. Cardiac sarcoidosis with presentation of large left atrial mass. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:397.
28. Uchida M, Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T. Interventricular septal mass in a patient with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:433.
29. Soejima K, Yada H. The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:578.
30. Kim JS, Judson MA, Donnino R et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157:9.
31. Youssef G, Beanlands RS, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 2011; 97:2078.
32. Ishimaru S, Tsujino I, Sakaue S et al. Combination of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in assessing cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22:234.
33. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis: a morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:167–172.
34. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S et al. Myocardial pacing with (18)F fluoro 2 deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:933–941.
35. Jeudy J, Burke AP, White CS, Kramer GB, Frazier AA. Cardiac Sarcoidosis: The Challenge of Radiologic – Pathologic Correlation: From the Radiologic Pathology Archives. *Radio Graphics* 2015; 35:657–679.
36. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S et al. Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: Comparison with radionuclide pacing. *Am J Roentgenol* 2005; 185:110–115.
37. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zürn C, Kramer U, Nothnagel D, Bültel H, Schumm J, Grün S, Ong P, Wagner A, Schneider S, Nassenstein K, Gawaz M, Sechtem U, Bruder O, Mahrholdt H. CMR pacing predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(4):6501–6511.
38. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jarrudi WA, Meine TJ, White JB, Elliott MD, Kim HW, Judd RM, Kim RJ. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120(20):1969–1977.
39. Nguyen BD. F 18 FDG PET paging of disseminated sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2007; 32:53–54.
40. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K et al. Comparative evaluation of 18FFDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med* 2006; 47:1571–1576.
41. Futamatsu H, Suzuki J, Adachi S et al. Utility of gallium 67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22:443–448.
42. Teirstein AS, Machac J, Almeida O et al. Results of 188 whole body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest* 2007; 132:1949–1953.
43. Kaira K, Oriuchi N, Otani Y et al. Diagnostic usefulness of fluorine 18 alpha methyltyrosine positron emission tomography in combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest* 2007; 131:1019–1027.
44. McArdle BA, Leung E, Ohira H, Cocker MS et al. The role of F(18)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in guiding diagnosis and management in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2013; 20(2):297–306.
45. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88:1006.
46. Belhassen B, Pines A, Laniado S. Failure of corticosteroid therapy to prevent induction of ventricular tachycardia in sarcoidosis. *Chest* 1989; 95:918.
47. Barnabe CH, McMeekin J, Howarth M, Martin L. Successful Treatment of Cardiac Sarcoidosis with Infliximab. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35(8):1686–1688.
48. Baughman R, Shipley R, Desai S, Drent M, Judson M, Costabel U et al. Changes in chest rentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest* 2009; 136:526–535.
49. Winters SL, Cohen M, Greenberg S et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:937.
50. Bajaj AK, Kopelman HA, Echt DS. Cardiac sarcoidosis with sudden death: treatment with the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 1988; 116:557.
51. Paz HL, McCormick DJ, Kutalek SP, Patchefsky A. The automated implantable cardiac defibrillator. Prophylaxis in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1994; 106:1603.
52. Nery PB, Beanlands RS, Nair GM, Green M et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(8):875–881.
53. Schatka I, Bengel FM. Advanced pacing of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2014; 55(1):99–106.

Došlo: 16. 11. 2017

Adresa:

MUDr. Monika Žurková  
 Klinika plicních nemocí a TBC  
 LF UP a FN Olomouc  
 I. P. Pavlova 6  
 779 00 Olomouc  
 Česká republika  
 e-mail: monika.zurkova@fnol.cz

## Zátěží indukovaná bronchokonstrikce

M. Sova<sup>1</sup>, M. Novotný<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc; <sup>2</sup>Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

### SUMMARY

#### Exercise-induced bronchoconstriction

This review deals with advances in the diagnosis and treatment of exercise-induced bronchoconstriction. Issues concerning doping in active athletes are also discussed.

*Keywords: exercise-induced bronchoconstriction, exercise-induced asthma, bronchial hyperreactivity, doping*

### SOUHRN

Tato přehledná práce pojednává o novinkách v diagnostice a terapii zátěží indukované bronchokonstrikce. Také je věnován prostor otázce dopingu u aktivních sportovců.

*Klíčová slova: zátěží indukovaná bronchokonstrikce, zátěží indukované astma, bronchiální hyperreaktivita, doping*

### ÚVOD

Zátěží indukovaná bronchokonstrikce (EIB) je definována jako akutní zúžení průsvitu dýchacích cest, která je zapříčiněna fyzickou zátěží [1]. Tento fenomén je klinicky znám po dlouhou dobu. Dříve hojně užívaný termín zátěží indukované astma je nyní na ústupu, a to i přes to, že dle některých autorů je EIB považována za samostatný fenotyp asthma bronchiale [2]. EIB se totiž může projevit i u osob, u kterých není diagnóza asthma bronchiale potvrzena. EIB se často objevuje u dětí, sportovců a u osob s prokázanou atopií a alergickou rinitidou [3–5].

Na druhou stranu těsný vztah mezi EIB a astmatem je zcela evidentní. Dle literárních údajů se EIB objevuje až u 90 % pacientů s astmatem a její prevalence dobře koreluje s tíží a kontrolou přítomného astma bronchiale [6].

Vzhledem k této diskrepanci doporučují American Academy/Colege of Allergy Asthma and Immunology [7] a American Thoracic Society [8] opustit pojem zátěží indukované astma (protože fyzická zátěž zde není příčina, ale pouze spouštěcí mechanismus) a používat dva termíny: zátěží indukovaná bronchokonstrikce s asthma bronchiale (exercise induced bronchoconstriction with asthma – EIBA) a zátěží indukovaná bronchokonstrikce bez asthma bronchiale (exercise induced bronchoconstriction without asthma – EIBWA).

### PATOGENEZE

Podle dřívějších teorií byl mechanismus vzniku EIB založen na uvolnění mediátorů z žírných buněk [9]. Nicméně recentní práce prokazují poněkud odlišnou patogenetickou kaskádu. Na prvním místě stojí hyperventilace, a to zejména pokud jsou dominantní cestou ústa pacienta. Nastupuje zde výrazná potřeba zvlhčení a zahřátí vdechovaného vzduchu, a to během krátkého časového období. Podle studie Anderson et al. [10] jsou hlavními původci EIB vysušení sliznic a zvýšení osmolarity vrstvičky tekutiny, která tyto sliznice pokrývá (osmotická teorie). Bylo také prokázáno, že čím chladnější a sušší je vzduch, tím vyšší je riziko rozvoje EIB [11]. Také může mít význam vazodilatace, která je během fyzické zátěže přítomna (termální teorie) [12]. Tyto mechanismy fungují zejména u EIBA a projevují se zde jako spouštěče již přítomné bronchiální hyperreakivity.

Naproti tomu u EIBWA je podstatou poškození epitelu [13]. Tomu odpovídají experimentální práce, které prokázaly vyšší hladiny interleukinu 8 a leukotrienů ve sputu pacientů s EIBWA [14,15]. Z velké části se na poškození epitelu podílejí čistě mechanické vlivy, způsobené vysokým průtokem vzduchu během fyzické zátěže. Trénink o vysoké intenzitě tak dle některých studií může přispět k rozvoji astmatu, EIB nebo bronchiální hyperreakivity [16,17]. Například plavci trénující v chlo-

rované vodě a běžci na lyžích vykazují podobnou míru zánětu a remodelace průdušek jako pacienti s asthma bronchiale [18,19].

## PREVALENCE

Prevalence EIB se uvádí od 5 do 20 % běžné populace. Tento rozptyl je způsoben zejména tím, že neexistuje konsenzus stran zlatého standardu diagnostiky [20]. Dle Fayezi et al. [21] se odhaduje, že EIB je přítomna u 12 % dětské populace a u 30 % z těchto dětí se během života vyvine asthma bronchiale. Také byla zaznamenána vysoká prevalence EIB u aktivních a vrcholových sportovců. Například 42,5 % amerických univerzitních atletů bylo EIB pozitivních během standardizovaného zátěžového vyšetření. [22].

## DIAGNOSTIKA

Pro diagnostiku EIBA a EIBWA je krucální provést zátěžové vyšetření. Při něm hodnotíme množství vzduchu usilovně vydechnutého za 1 sekundu (FEV<sub>1</sub>), a to před a po standardizovaném zátěžovém vyšetření. Snížení FEV<sub>1</sub> o  $\geq 10\%$  ve dvou jakýchkoli okamžicích (1, 3, 5, 10, 15, 20, 25 a 30 minut po zátěžovém vyšetření) je dle současných doporučených postupů považováno za diagnostické

**Tabulka 1: Přehled používaných léků vzhledem k doping**

Skupina léčiv	Statut
Beta2 mimetika	Povolen salbutamol, formoterol, salmeterol
Anticholinergika	Povoleno
Inhalační kortikoidy	Povoleno
Antagonisté leukotrienů	Povoleno
Stabilizátory žírných buněk	Povoleno
Perorální podání glukokortikoidů	Zakázáno

**Tabulka 2: povolená beta2 mimetika a maximální dávky**

Látka	Maximální dávka/24h
Salbutamol	1 600 µg
Formoterol	54 µg
Salmeterol	200 µg

ké pro přítomnost EIBA/EIBWA. Zátěžové vyšetření by mělo vypadat následovně: 1.–3. minuta – dosáhnout 40–60 % VO<sub>2</sub> max a následně pokračovat na úrovni 80–90 % VO<sub>2</sub> max do celkové délky zátěže 6–8 minut. Někteří autoři také používají ke stanovení zátěže výpočet předpokládané maximální tepové frekvence (220 – věk). Tento postup však není zcela přesný, a pokud je to možné, měli bychom se řídit stanovením VO<sub>2</sub> max (peak).

## TERAPIE

Akutní léčba EIBA i EIBWA je založena na krátkodobě působících beta2 agonistech. Preventivní léčba se může mírně lišit, jak již napovídá samotná podstata rozdílu mezi EIBA a EIBWA. Protože EIBA je klinickou známkou astmatu, které není zcela pod kontrolou, je zde léčba dobře zdokumentována v současných doporučených postupech [6]. Zde také má léčba většinou větší účinnost než u EIBWA.

## INHALAČNÍ KORTIKOSTEROIDY (IKS)

Jsou terapií volby u pacientů s EIBA i EIBWA. Doporučení jsou založena víceméně na názorech expertů, protože nebyly dosud publikovány robustní studie, které by se tímto tématem zabývaly. Všeobecně lze říci, že používání IKS je u sportovců podhodnoceno, a naopak časté je užívání až nadužívání bronchodilatancií [23].

## BETA 2 AGONISTÉ

Krátkodobě (short acting beta2 agonist – SABA) i dlouhodobě (long acting beta2 agonist – LABA) působící beta2 agonisté jsou v současné době nejúčinnějšími způsoby terapie EIBA i EIBWA [24]. Použití bezprostředně před fyzickou zátěží vede u 68 % subjektů s dokumentovanou EIBA/EIBWA k normalizaci plicních funkcí [25]. Rutinnímu používání SABA/LABA k prevenci bronchokonstrikce bychom se však měli vyhnout, zejména vzhledem k riziku tolerance. Dle FDA (U.S. Food and Drug Administration) je používání LABA bez současného podávání inhalačních kortikosteroidů kontraindikováno (samozřejmě u pacientů s asthma bronchiale).

## STABILIZÁTORY ŽÍRNÝCH BUNĚK

Bylo prokázáno, že podávání nedokromilu sodného krátce před fyzickou zátěží zlepšuje výkonnost sportovců a snižuje riziko rozvoje bronchokonstrikce [26]. Tento účinek však bohužel většinou nemá delšího trvání než několik málo minut, což bývá problém u vytrvalostních sportů.



## NEFARMAKOLOGICKÉ METODY LÉČBY

Pro pacienty s EIBA i EIBWA platí několik zásad spojených s fyzickou aktivitou. Je důležité se vyhýbat sportům v rizikovém prostředí, důsledně zahřátí, rozcvičení a po výkonu také období vychladnutí. Někteří sportovci také využívají takzvané refrakterní fáze. Nejdříve si sami způsobí bronchokonstrikci hyperventilací a následně po odeznění akutní fáze se bronchokonstrikce již nemůže opakovat. Refrakterní fáze je charakteristická vyplavením prostaglandinů a tachyfyaxi buněk hladkého svalstva pro přítomnost bronchokonstrikčních mediátorů [27]. U některých pacientů je také možné použít obličejovou masku, díky níž bude vzduch o něco teplejší. Nicméně u elitních atletů je tento způsob terapie nepoužitelný.

## DOPING

Je zcela jasné, že celá řada sportovců zneužívá celou řadu preparátů v rámci dopingu. V tabulce 1 jsou uvedeny skupiny antiastmatik a možnost jejich použití dle WADA (World Antidoping Agency) [28].

Zakázaná jsou všechna beta2mimetika (fenoterol, higenamin, indacaterol, olodaterol, procaterol, reproterol, terbutalin, vilanterol). Povoleno je použití pouze salbutamolu, formoterolu a salmeterolu (tabulka 2).

Podání inhalačních kortikosteroidů je povoleno. Naopak zcela zakázáno je podávání jakýchkoliv glukokortikoidů intravenózně, perorálně, intramuskulárně nebo rektálně.

## ZÁVĚR

Zátěží indukovaná bronchokonstrikce představuje pro řadu pacientů významný klinický problém, který je však bohužel ve většině případů těžce poddiagnostikovaný. Měli bychom tomuto problému věnovat větší pozornost. Pokud není pacient správně léčen, většinou se u něj snižuje fyzická aktivita a s tím souvisí nárůst hmotnosti a další nepříznivé důsledky. Pokud tedy máme klinické podezření na přítomnost zátěží indukované bronchokonstrikce, je vhodné provést zátěžové vyšetření. Po diagnostice nastupuje již cílená léčba.

## LITERATURA

- Anderson SD. Exercise-induced asthma. In: Kay AB, editor. *Allergy and Allergic Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1997; pp 692–711.
- Wenzel SE. Asthma: defining the persistent asthma phenotypes. *Lancet* 2006; 368:804–813.
- Randolph C. Exercise-induced bronchospasm in children. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:205–216.
- Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy* 2008; 63:387–403.
- Bonini M, Bachert C, Baena-Cagnani CE et al. What we should learn from the London Olympics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:1–3.
- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2017. Available from [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- Weiler JM, Anderson SD, Randolph C et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:S1–S47.
- Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1016–1027.
- Godfrey S. Exercise-induced asthma. In: Clark TJH, Godfrey S, editors. *Asthma*. London: Chapman and Hall; 1977; pp 57–58.
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is .... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:453–459.
- Rundell KW, Spiering BA, Evans TM et al. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:405–410.
- McFadden ER. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 1:880–883.
- Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:225–235.
- Chimenti L, Morici G, Paternò A et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298: 857–862.
- Hallstrand TS. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:42–48.
- Price OJ, Ansley L, Menzies-Gow A et al. Airway dysfunction in elite athletes – an occupational lung disease? *Allergy* 2013; 68:1343–1352.
- Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD et al. Respiratory health of elite athletes – preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med* 2012; 46:471–476.
- Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M et al. Evidence of airway inflammation and remodelling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:2086–2091.
- Bougault V, Loubaki L, Joubert P et al. Airway remodelling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:51–58.
- Caggiano S, Cutrera R, Di Marco A et al. Exercise-Induced Bronchospasm and Allergy. *Front Pediatr* 2017; 5:131.
- Fayezi A, Amin R, Kashef S et al. Exercise-induced asthma in asthmatic children of southern Iran. *Glob J Health Sci* 2014; 7:115–118.
- Burnett DM, Burns S, Merritt S et al. Prevalence of Exercise-Induced Bronchoconstriction Measured by Standardized Testing in Healthy College Athletes. *Respir Care* 2016; 61:571–576.
- Fitch KD. An overview of asthma and airway hyperresponsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med* 2012; 46:413–416.
- Anderson SD, Caillaud C, Brannan JD. Beta2-agonists and exercise-induced asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31:163–180.

25. Bonini M, Di Mambro C, Calderon MA et al. Beta-2 agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD003564.
26. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilizing agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD002307.
27. Millqvist E, Bengtsson UL, Whagen O. Combining a beta2-agonist with a face mask to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 2000; 55:672–675.
28. The World Anti-Doping Code, International Standard, January 2017, World Antidoping Agency. [www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org).

Došlo: 24. 8. 2017

Adresa:

MUDr. Milan Sova, Ph.D.  
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF a FN  
Olomouc  
I. P. Pavlova 6  
775 00 Olomouc  
Česká republika  
e-mail: milan.sova@email.cz

## Za MUDr. Ing. Janem Křepelkou



Dne 30. 11. 2017 se předčasně uzavřela životní pouť našeho bývalého spolupracovníka z I. kliniky tuberkulózy a respiračních nemocí, 1. LF UK a VFN MUDr. Ing. Jana Křepelky.

Po absolvování Fakulty elektrotechniky na ČVUT začal studovat medicínu na 1. lékařské fakultě UK v Praze, kterou zakončil promocií v roce 1987. Svým zaměřením spojoval technické vzdělání s humanitním.

Po promocii nastoupil na kliniku vedenou tehdy doc. MUDr. Zdenou Voslářovou, CSc., která jej pověřila prací v Laboratoři pro vyšetření plicních funkcí. Konkrétně se podílel na vyzkoušení prototypu přístroje pro vyšetření regionální plicní ventilace, který vyvinul a patentoval prof. MUDr. PhMr. Cyril Šimeček, CSc. Kromě této povinnosti pracoval na klinice jako sekundární lékař.

V roce 1990 z kliniky, vedené tehdy doc. MUDr. Vladimírem Votavou, CSc., přešel do vlastní pneumologické ambulance SPLiN, s. r. o., kde pracoval společně s MUDr. Jiřím Erbanem, CSc., a MUDr. Evou Fridrichovskou. Kromě toho si ponechal malý pracovní úvazek na I. klinice tuberkulózy a respiračních nemocí ve funkci odborný samostatný pracovník.

Setkávali jsme se s ním pravidelně na vědeckých akcích. O jeho nemoci jsme se dozvěděli v roce 2016 a vůbec nepočítali s tím, že průběh bude tak rychlý. V osobě MUDr. Ing. Jana Křepelky ztrácíme blízkého člověka, jehož nepřítomnost budeme dlouho pociťovat.

Čest jeho památce!

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.  
a spolupracovníci z I. kliniky TRN, 1. LF UK a VFN

## Ediční plán SPP 2018

**1. Datum vydání: 28. 2. 2018**  
Datum odevzdání do DTP studia 16. 1. 2018  
Deadline pro články: 20. 1. 2018  
TBC – úvodník MUDr. Jiří Walenfels, PhD., Praha  
Změny vyhlášky, epidemiologie TBC, změny v dispenzarizaci – kontrola tuberkulózy, léčba, multidrug rezistentní TB, vakcinace; pneumonie a jiné plicní infekce, novinky v léčbě pneumonií

**2. Novinky v CHOPN – úvodník – MUDr. Pavol Pobeha, PhD., Košice, SR**  
Epidemiologie, nové léky, výsledky posledních klinických studií, screening CHOPN, CHOPN a zvláštní situace – potápění, letecká doprava, sleep apnoe syndrom, problematika patientských organizací  
Datum vydání: 30. 4. 2018  
Datum odevzdání do DTP studia: 15. 3. 2018  
Deadline pro články: 15. 2. 2018

**3. BCA, diagnostika, novinky v léčbě – úvodník doc. MUD. Ivan Majer, CSc., Bratislava, SR**  
Epidemiologie, diagnostické vyšetřovací metody, bronchologické novinky, výsledky našich i zahraničních klinických studií, biologická léčba plicního karcinomu, imunoterapie, novinky v chemoterapii a radioterapii ... screening  
Datum vydání: 29. 6. 2018  
Datum odevzdání do DTP studia: 15. 5. 2018  
Deadline pro články: 16. 4. 2018

**4. Astma – úvodník – prim. MUDr. Vratislav Sedlák, PhD., Hradec Králové**  
Nová léčba, anticholinergika a astma, astma a sport, novinky v diagnostice a léčbě astmatu bronchiálního, biologická léčba, OLA, klinické studie, problematika úhrad biologické léčby, centra  
Datum vydání: 31. 8. 2018  
Datum odevzdání do DTP studia: 16. 7. 2018  
Deadline pro články: 15. 6. 2018

**5. Plicní fibrózy – IPP, úvodník – prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., Olomouc**  
Novinky v klasifikaci a léčbě IPP, plicní hypertenze, sarkoidóza, centra pro dgn. a léčbu IPP, možnosti dif. diagnostiky, diagnostika oportunní infekce, antibiotika a jejich kombinace, stav mikrobiální rezistence v ČR a v zahraničí ... úhrada léků pro IPP  
Datum vydání: 31. 10. 2018  
Datum odevzdání do DTP studia: 17. 9. 2018  
Deadline pro články: 16. 8. 2018

**6. Hrudní chirurgie - úvodník doc. MUDr. Anton Dzian, PhD., Martin, SR**  
Problematika pneumoonko chirurgických center, chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii, novinky v pleurologii, spolupráce s hrudními chirurgy, transplantace plic  
Datum vydání: 31. 12. 2018  
Datum odevzdání do DTP studia: 15. 11. 2018  
Deadline pro články: 18. 10. 2018

### Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro Vás rok 2018 byl radostný a úspěšný. Nechť se Vám daří ve Vaší práci i v osobním životě.

### Redakce

PF 2018