

ISSN 1213-810X
ČÍSLO 3

STUDIA

ČERVEN 2020
ROČNÍK 80

PNEUMOLOGICA
ET PHTHISEOLOGICA

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
Doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.
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.
MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
Prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.
Prof. 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 00 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

M. Pešek: Ohlédnutí za pneumoonkologií posledních 45 let	87
L. Jakubíková: Plicní toxicita imunoterapie	90
M. Drösslerová, M. Vašáková, L. Havel: Screening karcinomu plic – screeningové studie	99
D. Skanderová, J. Škarda, T. Tichý, †V. Kolek, G. Kořínková, Z. Kolář: Současný stav predikce odpovědi na léčbu nemalobuněčných plicních karcinomů z pohledu rutinní diagnostiky. Zkušenosti našeho pracoviště	110
M. Šterclová, M. Doubková: Návrhy a připomínky k péči o pacienty s intersticiálním plicním procesem při pandemii COVID-19	117
M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta: Plicní alveolární mikrolitiáza	124

Contents

M. Pešek: Looking back: 45 years of pneumooncology	87
L. Jakubíková: Pulmonary toxicity of immunotherapy	90
M. Drösslerová, M. Vašáková, L. Havel: Lung cancer screening – screening trials	99
D. Skanderová, J. Škarda, T. Tichý, †V. Kolek, G. Kořínková, Z. Kolář: State of the art of predicting response to non-small-cell lung carcinoma therapy from the perspective of routine diagnostic procedures: our center's experience	110
M. Šterclová, M. Doubková: Suggestions and comments on caring for patients with interstitial lung disease during the COVID-19 pandemic	117
M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta: Pulmonary alveolar microlithiasis	124

Ohlédnutí za pneumoonkologií posledních 45 let

M. Pešek

Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň

Problematice diagnostiky a léčby bronchogenního karcinomu se věnuji od svého nástupu na plicní kliniku v Plzni, tedy přibližně 45 let. Je tedy na místě se v úvodníku našeho časopisu ohlédnout, co se za tu dobu změnilo.

Karcinomy plic jsou stále jedny z nejčastějších a nejvíce zhoubných nádorů celosvětově i v naší republice. Jsme svědky mírného poklesu incidence i mortality u mužů a postupného zvyšování incidence se stabilizací mortality u žen. Hlavním rizikovým faktorem je nadále kouření cigaret, kdy v naší populaci je téměř 30 % pravidelných kuřáků. Stále platí, že více než 80 % nemocných je diagnostikováno v pokročilých stádiích onemocnění, kdy prognóza přežití nemocných je většinou špatná. Zatímco u časných nádorů jiných orgánů, například u karcinomu prsu či karcinomů kolorektálních, byl pokrok ve výsledcích léčby již před desetiletími, karcinomy plic v pokročilých stádiích měly ještě na začátku tohoto století medián přežití obvykle kratší než jeden rok.

I u tohoto onemocnění jsme svědky postupného zlepšování výsledků léčby. Tento vývoj úzce souvisí s využíváním moderních diagnostických metod, zejména hybridních vyšetření PET/CT a PET/MR. První z uvedených metod vedla již v 90. letech minulého století k významnému zlepšení výsledků chirurgické léčby. Nicméně, zpřesnění diagnostiky, kterého se daří dosáhnout pomocí moderních zobrazovacích metod, umožňuje zpřesnit stanovení stadia nemoci a zvážit možné kombinace lokální a systémové terapie, například léčby chirurgické a adjuvantní chemoterapie, nebo kombinace chemoterapie s radioterapií.

Významný posun v indikacích chemoterapie, cílené a nověji i imuno-onkologické léčby, přináší vyšetření vlastní nádorové tkáně s využitím imunohistochemických a genetických vyšetření. Jsme tedy účastníky využívání chemoterapie, orientované podle výsledků histologických vyšetření, u nemocných s neskvamózními karcinomy se uplatňuje cílená léčba, orientovaná podle řídicích mutací v nádorové DNA. Zásadní přínos v tomto ohledu znamenají inhibitory tyrozinkináz u mutací genů EGFR a u translokací genů EML-4 ALK a ROS1. Spektrum využití cílené léčby se dále rozšiřuje, jsme svědky možností cílené léčby i u BRAF, C-MET, RET, NTRK mutovaných nádorů a slibné výsledky

klinických studií dávají tušit i možnosti cílené léčby u nejčastější podskupiny KRAS mutovaných nádorů, i u méně častých nádorů s mutacemi HER2 a PIK3CA. U nádorů s mutacemi EGFR a translokacemi EML-4, ALK a ROS1 jsou známy a využívány v případně vzniku rezistencí nádorů v průběhu cílené léčby inhibitory tyrozinkináz první generace i příslušné inhibitory vyšších generací.

Nemocní s tumory, nesoucími uvedené onkogenní drivery, se tak dožívají s normální kvalitou života čtyř i více let od zahájení léčby karcinomů plic IV. stadia. Imuno-onkologická léčba s využitím inhibice kontrolních bodů imunitní reakce přinesla ve svých počátcích významné prodloužení života nemocných s pokročilými a metastazujícími karcinomy plic. Pokud je tato léčba podána jako druhá či další linie systémové terapie, přináší naději na pěti a víceleté přežití přibližně 1/6 takto léčených nemocných. Využití prediktorů účinnosti imuno-onkologické léčby, jakými jsou exprese PD-L1 či zvýšený počet mutací v nádorovém genomu, umožňuje podat imuno-onkologickou léčbu s vyhlídkou na příznivý efekt i v dřívějších léčebných liniích. Někdy se tato léčba podává i v kombinaci s chemoterapií a s antangiogenní léčbou. Tato strategie, jak dokládá např. studie IM POWER 150 u nemalobuněčných karcinomů plic, či kombinace chemoterapie + atezolizumab ve studii IM POWER 133 u pokročilých malobuněčných karcinomů plic, vede k dalšímu zlepšení výsledků léčby i v tak nepříznivých stádiích onemocnění, jako jsou stadia IV.

Sečteno a podtrženo, jsme svědky zlepšování výsledků léčby časných stadií chirurgicky, u lokálně pokročilých s využitím léčby chirurgické a adjuvantní chemoterapie, nebo kombinace chemoterapie s radioterapií, zejména v konkomitantních režimech. Efekt posledně zmíněné léčby může dále zlepšit adjuvantní imunoterapii durvalumabem, jak dokládá studie Pacifik.

V současnosti můžeme vidět určitou paralelu se situací, kdy naši předchůdci v počátcích farmakoterapie tuberkulózy již měli zkušenosti s jednotlivými účinnými antituberkulotiky, ale časté recidivy onemocnění, podmíněné vznikem získané rezistence mykobakterií, si vynucovaly podrobné analýzy účinku antituberkulotik a hledání jejich účinných kombinací. Plasticita nádorových buněk

karcinomů plic je vysoká a únikové mechanismy, které vedou ke vzniku rezistence nádorů, jsou četné, aniž je v konkrétních případech dokážeme identifikovat. Velký pokrok je patrný zejména v oblasti časných a lokálně pokročilých plicních nádorů, naproti tomu pokrok relativně pozvolný vidíme u nádorů IV. stadií. Tyto nádory jsou v porovnání s nádory nižších stadií evolučně pokročilejší a evidentně více schopné unikat obranným mechanismům svých hostitelů i kompenzovat účinky různých modalit systémové léčby. Kombinovaná léčba cytostatiky, bevacizumabem a atezolizumabem, zde dle závěrů studie IMpower 150, zvýšila medián přežití nemocných na 19,2 měsíce s tím, že 2 roky od zahájení léčby žilo 43 % nemocných. Podání imuno-onkologické léčby až po selhání předchozí chemoterapie však přináší u neskvamózních karcinomů medián přežití nemocných jen 12,2 měsíce a pravděpodobnost 2letého přežití 29 %, zatímco u skvamózních karcinomů je medián přežití 9,2 měsíce a pravděpodobnost 2letého přežití 23 %. Využití tumor proportion score exprese PD-L1 dokládá zejména výrazné zlepšení celkového přežití u nemocných s TPS \geq 50 %, a to jak ve vyšších liniích léčby – studie Keynote 010, tak i v první linii léčby – studie Keynote 024.

Účinnost biologicky cílené léčby se podle posledních zpráv daří u nemocných s EGFR mutovanými nádory zlepšit, např. přidáním antiangiogenních léků (bevacizumab, ramcicumab), tak i střídáním léčby cílené s chemoterapií. Poslední způsob připomíná tzv. Schavkel terapie z období začátku léčby tuberkulózy. U ALK a ROS1 pozitivních nádorů přesahuje v současnosti medián nemocných léčených cílenou léčbou po dobu 5 let, výjimeční nejsou již ani nemocní, kteří s využitím více léčených modalit žijí s normální kvalitou života ještě déle.

Je pravděpodobné, že u různých typů karcinomů plic, jak jsou a budou definovány imunohistochemickými a genetickými vyšetřeními, budou přicházet v úvahu různé kombinační strategie. Cena za postupné zlepšování osudů nemocných však bude vysoká. Náklady na kombinovanou léčbu jsou již teď značné a lze očekávat jejich další růst. Není zatím jasné, jak dlouho bude třeba nově koncipovanou úspěšnou léčbu podávat. Již dnes máme nemocné léčené biologickou léčbu déle než 5 let. Tyto nemocné bude třeba dlouhodobě sledovat a věnovat pozornost i možnému vzniku dalších nádorových onemocnění. V dlouhodobém horizontu se v naší republice od začátku tohoto století postupně zvyšuje prevalence i incidence všech nádorových onemocnění, za pozvolného poklesu mortality. Z dat ÚZIS vyplývá deprimující skutečnost, že u 16 % onkologických nemocných se postupně manifestují druhá či třetí zhoubná nádorová onemocnění.

V případech vícečetných nádorových onemocnění bývaly donedávna nádory plic těmi posledními v řadě malignit, které nemocné postihly a naplnily tak jejich osud. V posledních letech vidáme naopak nemocné s vyléčenými plicními karcinomy, u kterých se nově objevují nádorová onemocnění jiných orgánů.

Zmínil jsem paralelu mezi hledáním optimálních léčebných postupů u tuberkulózy a u karcinomů plic. Zatímco u tuberkulózy se v průběhu dvou generací podařilo dostat toto onemocnění v naší a ve většině evropských populací pod kontrolu, v případě plicních karcinomů jsme tomuto stavu ještě hodně vzdáleni. Pravděpodobně i proto, že nemáme k dispozici skřínink tohoto onemocnění a že preventivní opatření, která by mohla situaci zásadním způsobem změnit, jsou v běžné praxi akceptována jen zdravotně uvědomělou částí české populace.

Plicní toxicita imunoterapie

L. Jakubíková

Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

SUMMARY

Pulmonary toxicity of immunotherapy

Treatment based on monoclonal antibodies against immune response checkpoints is now considered a breakthrough method in oncology. This treatment, commonly referred to as cancer immunotherapy, has become an important milestone in cancer treatment and is used for a range of malignancies including lung cancer. This treatment also involves side effects other than those seen in conventional cytostatic treatment. Myelotoxicity is no longer experienced but immune-mediated autoimmune types of toxicity including possible lung toxicity occur. Results achieved with ipilimumab, a cytotoxic T lymphocyte antigen-4 antibody, for advanced malignant melanoma literally revolutionized cancer immunotherapy and stimulated the development of novel antibodies targeted at other checkpoints, with tremelimumab being another representative of the group. Antibodies against the programmed cell death receptor 1 (PD-1) such as nivolumab or pembrolizumab and its ligand (PD-L1) such as atezolizumab or durvalumab are therapeutically useful. The advantage of the above drugs is, besides their effectiveness, also their potentially universal use for a range of malignancies. The principle of the effect of checkpoint inhibitors is to block inhibitory receptors on cells of the immune system or tumor, thereby breaking the tolerance of the immune system to the tumor. However, breaking tumor tolerance may be accompanied by undesirable breaking of tolerance to physiological non-tumor tissues, leading to side effects similar to autoimmune diseases. In addition to general information on immune-mediated lung toxicity, a fatal case of a young woman with advanced lung adenocarcinoma and immune-mediated pneumonitis ending fatally is reported.

Keywords: immunotherapy, lung toxicity, immune-mediated pneumonitis, anti-PD-1

SOUHRN

Léčba založená na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce je dnes považována za průlomovou metodu v onkologii. Tuto léčbu obecně označujeme jako imunoterapii onkologických onemocnění a stala se významným mezníkem v onkologické léčbě, s užitím napříč spektrem malignitami, včetně bronchogenního karcinomu. Tato léčba s sebou ovšem přináší jiný typ nežádoucích účinků než konvenční cytostatická léčba. Již se nesetkáváme s myelotoxicitou, ale s imunitně navozenými autoimunitními typy toxicity, včetně možné plicní toxicity. Výsledky s anti-CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen-4) protilátkou ipilimumabem u pokročilého maligního melanomu znamenaly doslova revoluci v protinádorové imunoterapii a byly impulzem pro vývoj nových protilátek, zaměřených na další kontrolní molekuly (tzv. checkpointy), dalším zástupcem této skupiny je tremelimumab. Léčebně využitelné jsou protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1), např. nivolumab, pembrolizumab a proti jeho ligandu (PD-L1) – atezolizumab, durvalumab. Výhodou výše uvedených preparátů je kromě jejich účinnosti také jejich potenciální univerzálnost, což je zásadní pro široké využití u řady malignit. Princip účinku checkpoint inhibitorů spočívá v blokadě inhibičních receptorů na buňkách imunitního systému nebo nádoru, a tím prolomení tolerance imunitního systému vůči nádoru. Prolomení tolerance vůči nádoru však může být doprovázeno i nežádoucím prolomením tolerance vůči fyziologickým nenádorovým tkáním, což vede k vedlejším účinkům, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním. V prezentovaném článku je kromě všeobecných informací o imunitně navozené plicní toxicitě popsán případ mladé ženy s pokročilým plicním adenokarcinomem a imunitně navozenou pneumonitidou s fatálním koncem.

Klíčová slova: imunoterapie, plicní toxicita, pneumonitida imunitně navozená, anti-PD1

ÚVOD

Imunoterapie, jakožto léčebný princip v onkologii, je známa již delší dobu, nicméně v posledních letech zažívá zásadní renesanci a postupně nachá-

zí uplatnění v léčbě širokého spektra nádorů včetně nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) a nadějných výsledků dosahuje i u malobuněčného karcinomu. Hlavním cílem imunoterapie je překonat mechanismy úniku nádorových buněk imu-

nitnímu systému a stimulovat vlastní protinádorovou imunitní reakci na různých úrovních. Do imunitního systému je možné terapeuticky zasáhnout mnoha způsoby. Mezi metody stimulace imunitního systému antigenně nespecifické, spočívající ve stimulaci základních funkcí imunity nezávisle na specificitě nádorového antigenu, patří cytosiny a checkpoint inhibitory. Oproti chemoterapii nebo radioterapii má imunoterapie všeobecně schopnost ničit nádorové buňky selektivně a nezávisle na jejich generačním cyklu. Populace nádorových buněk není likvidována frakcionovaně, nýbrž může být zničena absolutně, pokud není příliš početná. Dalším specifickým imunoterapie je opožděný nástup účinku, neboť aktivace imunitního systému může trvat řádově týdny až měsíce. Překonání imunotolerance k nádoru může na druhou stranu navodit nežádoucí porušení imunotolerance vůči „normální tkáni“. Důsledkem toho je pak vznik nežádoucích účinků, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním (immune related adverse events – ir-AEs). Tyto nežádoucí účinky jsou pro imunoterapii poměrně specifické. Vzácnou, ale vážnou komplikací imunoterapie, jak inhibiční molekuly anti-CTLA-4 (cytotoxické T-lymfocyty antigen-4), tak anti PD1 (programmed death-1) terapie, může představovat plicní toxicita [1]. V léčbě pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu jsou momentálně dostupné protilátky pembrolizumab, nivolumab (anti PD1) a atezolizumab (anti PD-L1). Pro pacienty s lokálně pokročilým, neoperovatelným (stadium III), nemalobuněčným karcinomem plic, exprimujícím PD-L1 na $\geq 1\%$ nádorových buňkách, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po proběhlé chemoradiační léčbě na bázi platiny, je registrován durvalumab v monoterapii (anti PD-L1).

EPIDEMIOLOGIE

Incidence imunitně podmíněného plicního postižení je poměrně malá, ve studiích s již běžně po-

užívanou anti-PD1 terapií nivolumabem a pembrolizumabem se všechny stupně plicní toxicity vyskytují v 3,2 % u nivolumabu a 3,7 % u pembrolizumabu, přičemž závažné formy stupně 3 a 4 v 0,8 (stupeň 3) a v 0,4 % (stupeň 4) případů léčby nivolumabem a v 1,08 % a v 0,2 % případů léčby pembrolizumabem. Medián nástupu pneumonitidy u nivolumabu je 11,6 týdnů (2,6–85,1 týdnů) a u pembrolizumabu je uváděno 3,7 měsíce (2 dny–21,3 měsíce). Medián trvání pneumonitidy u nivolumabu je 4,3 týdne (0,6–13,1 týdnů), v případě pembrolizumabu je to 1,9 měsíce (1 den–17,2 měsíce). Plicní toxicita jako důvod ukončení léčby byla uvedena v případě nivolumabu u 0,8 % případů a u pembrolizumabu v 1,5 % případů. Pneumonitida se vyskytovala častěji u pacientů s předchozím ozařováním hrudníku v anamnéze (8,1 %) než u pacientů, kteří ozařování hrudníku nepodstoupili (3,3 %). Incidence obecně ir-AEs je sice vyšší u anti-CTLA-4 (dávková závislost) ve srovnání s anti-PD-1 terapií, ale právě u této léčby anti-PD1 je pneumonitida častější než u anti-CTLA-4. Po-

Obrázek 1: Zadopřední skiagram hrudníku s centrální infiltrací vpravo v době stanovení diagnózy



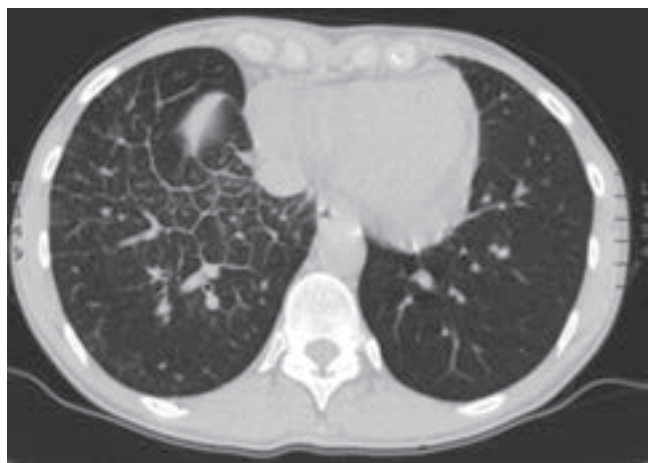
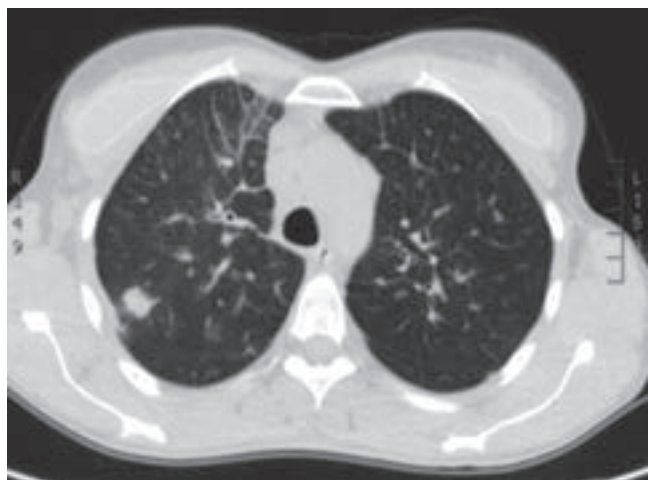
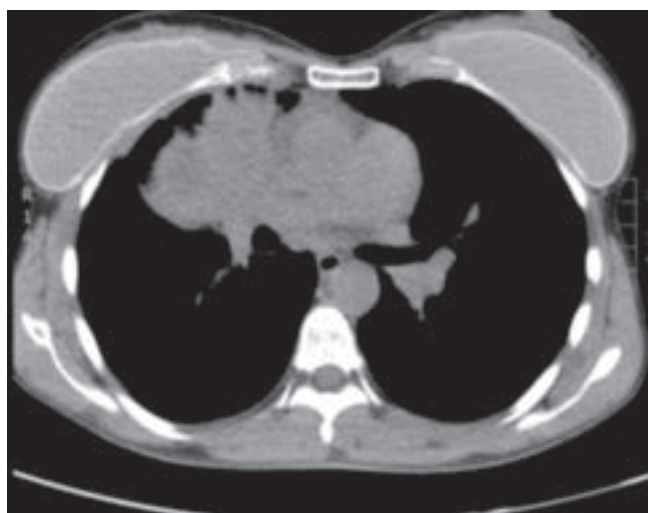
Tabulka 1: Odlišení pneumonie a polékové pneumonitidy

	Pneumonie	Pneumonitida
příčina	bakterie, viry, houby	aspirace zvratků, inhalace prachu, komplikace autoimunit a nežádoucí reakce na léky (včetně anti-PD1 terapie)
symptomy	vykašlávání hlenu, problémy s dýcháním, horečka (někdy i bez hlenu a bez horečky)	problémy s dýcháním, suchý kašel, občas zvýšená teplota
diagnóza	RTG, kultivace hlenu	CT, biopsie plic, TBB
léčba	ATB, antivirotika, anti-fungální léky, kyslík	steroidy, kyslík
odlišení	vysoké CRP a vysoký prokalcitonin (PCT)	vysoké CRP/nízký PCT

TBB – transbronchiální biopsie, CRP – C – reaktivní peptid, PCT – prokalcitonin

dobná je situace u typu anti-PD-L1 protilátek (durvalumab, atezolizumab). U durvalumabu používaného v klinických studiích po konkomitantní chemo-radioterapii se všechny stupně plicní toxi-

Obrázek 2: CT scany s centrálním tumorem ve středním laloku pravé plicе, další plicní metastázy a zesílení intersticia – možná lymfangoitida vpravo



city vyskytovaly ve 12 %, ale závažné stupně 3 a 4 jen v 1,9 %. V případě atezolizumabu se uvádí výskyt plicní toxicity lehčího stupně gr.1–2 u 1,5 % a závažnější gr.3–4 u 0,5 % případů. U ipilimumabu (anti-CTLA-4) se imunitně podmíněná plicní toxicita vyskytuje velmi zřídka, byly popsány případy sarkoidózy a pneumonie. Podstatně vyšší četnost ir-AEs byla popsána ve studiích s kombinací anti-PD-1 a anti-CTLA-4 protilátkou, ale četnost pneumonitid se zvýšila oproti monoterapii jen nevýznamně. Kombinací více checkpoint inhibitorů, případně chemoterapie a imunoterapie, lze tak očekávat ještě vyšší riziko plicní toxicity [2,3,4,5].

DEFINICE A ZAŘAZENÍ ir-AE PNEUMONITIDY, PATOGENEZE

Imunitně podmíněné pneumonitidy patří mezi difuzní parenchymová plicní onemocnění, do podskupiny intersticiálních plicních procesů ze známých příčin. Jedná se o neinfekční zánětlivé difuzní postižení plicního parenchymu, rozsah poškození intersticiální pneumonitidou je dán povahou imunopatologického procesu. Při včasném léčebném zásahu může dojít ke zhojení ad integrum a plné resorpci plicního nálezu, v opačném případě dochází až k fibrotické destrukci. Plicní toxicita imunitně navozená se může projevit jako akutní intersticiální pneumonitida nebo jako obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (BOOP). V případě rozvinutí plicního procesu dochází k difuznímu alveolárnímu poškození, v akutní fázi k exsudaci až k postupnému intraalveolárnímu i intersticiálnímu edému a k tvorbě hyalinních membrán. V organizující se fázi dochází k hyperplazii hyperregenerujících pneumocytů II. typu, ke ztlušťování alveolárního septu, k vyplňování bronchiolárního lumina fibroblastickou a fibromyxoidní tkání, dále se tato hmota začíná ukládat i v alveolárních duktech (složena z fibroblastů a myofibroblastů), a způsobuje tak překážku v základní výměně krevních plynů a narušuje tak respirační funkci plic [6,7].

VYŠETŘENÍ PŘI ir-AE PNEUMONITIDĚ

Základním vyšetřením je zjištění klinických potíží a pečlivé odebrání anamnézy. V klinickém obraze zjišťujeme dušnost, dráždivý kašel, tachypnoi, bývají přítomny subfebrilie, pacienti si stěžují na rychlou unavitelnost a únavu, při auskultaci může i nemusí být přítomen inspirační krepitus, podle fáze postižení alveolů a terminálních bronchiolů. Při funkčním plicním vyšetření je zjišťována restriktivní ventilační porucha (RVP) s poruchou difuzní kapacity (transfer faktor) a snížením plicní poddajnosti. Reziiduální objem (RV) je u pneumonitidy obvykle zachován a poměr RV/TLC je často zvýšen. Funkce dýchacích cest je u intersticiálního

Obrázek 3: Vlevo skiagram hrudníku po chemoterapii před zahájením erlotinibu, vpravo skiagram po 2 měsících léčby erlotinibem s progresí potvrzenou i na CT

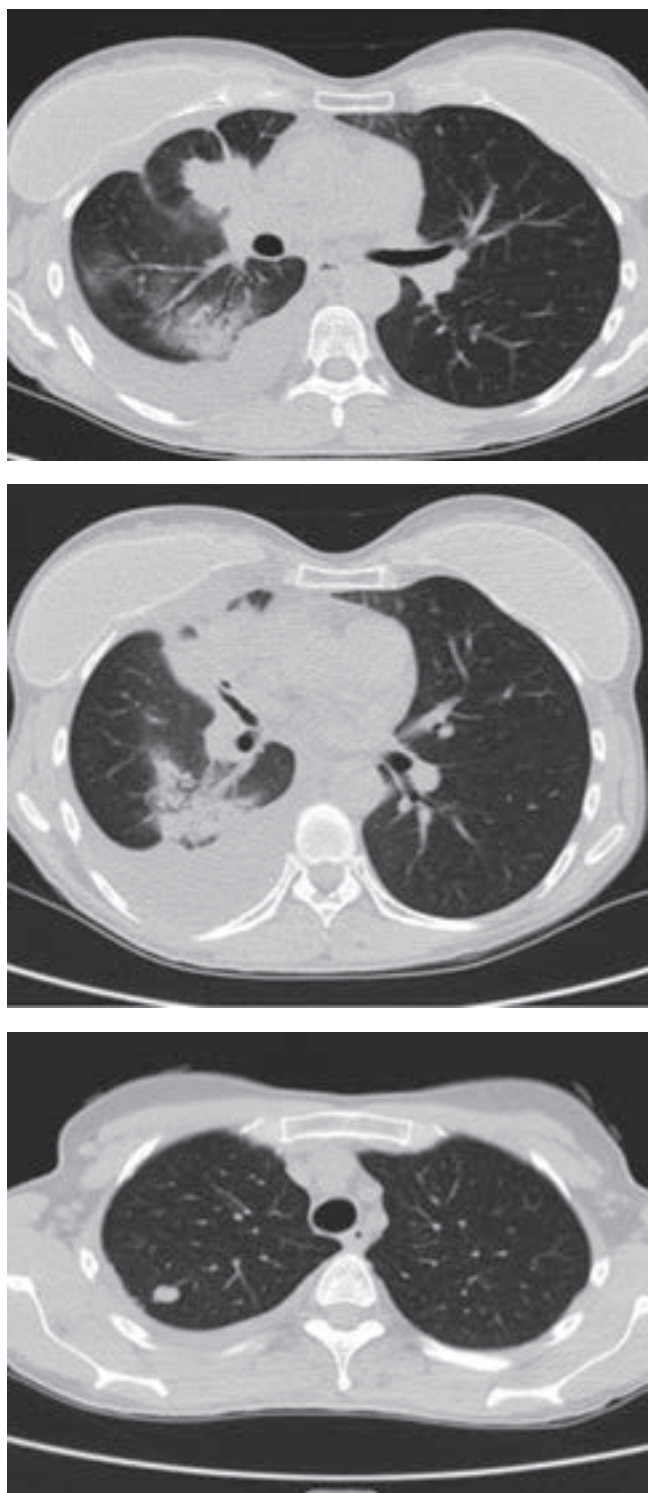


plicního postižení obvykle dobře zachována. Spirometrické hodnoty, včetně usilovné vitální kapacity (FVC), usilovné vitální kapacity za 1 vteřinu (FEV_1) a jejich poměru, mohou být normální, nebo je zachován jejich normální poměr i při absolutně redukováných hodnotách [8]. Při postižení typu BOOP může dojít ke vzniku obstrukční ventilační poruchy. U pokročilejších rozsáhlejších pneumonitid stupně 3 a 4 je difuzní kapacita významně snížena, a to ve větší míře, než by odpovídalo redukcí TLC. Pro intersticiální pneumonitidu je typické výrazné zhoršení dušnosti již při submaximální zátěži a je snížena vrcholová spotřeba kyslíku a ventilační rezerva. V nejpokročilejších fázích pneumonitidy dochází ke vzniku hypoxemie, hyperkapnie a ventilačnímu selhání. Při sumárním skiagramu hrudníku zpočátku v prvních fázích postižení je nápadnější zhrubělá kresba, retikulace až retikulonodulace, v dalších fázích snížení transparence až infiltrace a v nejpokročilejší fázi kondenzace plicního parenchymu, podmiňující rozsáhlejší syté infiltráty. Při HRCT hrudníku jsou v iniciálních fázích pod rtg rozlišovací schopnost pozorovány zejména okrsky mléčného skla (ground glass opacity), které postupně splývají ve větší kondenzáty, dále mohou být patrné retikulonodulární nebo skvrnitě infiltrace v místě bronchiolárního postižení a peribronchiální ztlustění, včetně hlenové výplně bronchiolů i alveolů [9,10,11]. Změny v parenchymu mohou být pomocí skiagramu hrudníku i na HRCT zjištěny zpočátku jen v jedné lokalitě a velmi nenápadně a diskrétně, postupně se ale rozšiřují a postihují většinou obě plic, pokud není včas zahájena terapie kortikoidy. Laboratorními markery intersticiálního plicního postižení může být Krebs von den Lungen-6 (KL-6), který patří mezi muciny, je produkován re-

generujícími pneumocyty II. typu a je zvýšen v séru i BALTu u pacientů s pneumonitidou. Jeho hodnota koreluje s mortalitou pacientů s plicním postižením. Je využíván jako marker plicního postižení ve studiích s asijskou populací, léčenou imunoterapií (Asiati mají vyšší incidenci plicní toxicity při léčbě) [12,13]. Dále jako sérové markery plicního postižení se mohou uplatnit surfaktantové proteiny A a C (SP-A,C), chemokin CCL-18, brain natriuretický peptid (BNP) a matrix metaloproteináza 7 (MMP-7). Z buněčných parametrů jsou cirkulující fibrocyty v periferní krvi negativním prognostickým faktorem pro krátkodobé přežití [14,15]. Rutinně tyto markery obvykle vyšetřovány nejsou. Se zhodnocením bronchoalveolární tekutiny nejsou v případě imunitně navozené plicní toxicity velké zkušenosti, lze očekávat větší podíl lymfocytů, v literatuře je popisována přítomnost speciálních markerů výše uvedených, včetně KL-6 a některých typů surfaktantů [16,17,18]. Transbronchiální biopsie s histologickým zhodnocením odebrané plicní tkáně může přispět k diagnóze, pokud jsou pochyby a nelze dle skiagramu hrudníku, HRCT a kliniky pneumonitidu potvrdit. V tabulce 1 jsou základní parametry odlišení infekční pneumonie a polékové pneumonitidy tak, jak je možno zaznamenat i po imunitně stimulující léčbě anti PD-1. Významná je změna hodnoty prokalcitoninu, která poměrně přísně odráží jen bakteriální a mykotické infekce, a nedochází k jeho elevaci ani u pokročilé polékové pneumonitidy. Naopak rtg dynamika často nedokáže zcela odlišit typ plicního onemocnění, rychlý rozvoj může být typický pro pneumonitidu, intersticiální typ postižení, stejně tak rychlá rtg dynamika může být pozorována u pneumonie. Elevace CRP nastává při všech typech – bakteriální pneumonie i pneumonitidy

navozené léky [19,20,21]. V některých případech může docházet ke kombinaci infekce dolních cest

Obrázek 4: CT scany z 1/2016 po ukončené zevní RT 40Gy z 11/2015 na oblast tumoru středního laloku s progresí metastatického postižení segmentu 6 vpravo, progresí fluidotoraxu a s novými poradiačnými změnami v parenchymu pravé plíce



dýchacích s rozvojem pneumonie v terénu progredujícího nádorového postižení plic a současně plicní toxicity podané onkologické léčby, v těchto případech při pochybnostech je nutné kromě antibakteriální léčby zahájit i současnou systémovou kortikoterapii v odpovídající dávce.

TERAPIE ir-AE PNEUMONITIDY

Léčba imunitně podmíněné pneumonitidy 2. stupně spočívá v přerušení imunoterapie. Nutné je včasné nasazení kortikosteroidů v dávce odpovídající 1 mg/kg metylprednisolonu denně. Po zlepšení lze znovu nasadit imunoterapii po postupném snížení dávky kortikosteroidů (při dávkování pod 10 mg prednisonu na den). Pokud dojde ke zhoršení, nebo se nedostaví zlepšení přes použití kortikosteroidů, lze zvýšit na dávku odpovídající 2–4 mg/kg metylprednisolonu denně a imunoterapie musí být ukončena. Léčba imunitně podmíněné pneumonitidy 3. + 4. stupně, kdy je postižena více než polovina parenchymu a dochází k poklesu difuzního koeficientu, především je nutné včasné zahájení léčby kortikoidy a podávání anti-PD1 léčby musí být trvale ukončeno. Nasazení kortikosteroidů je nutné v dávce odpovídající 2–4 mg/kg metylprednisolonu denně a snižování dávky je velmi postupné dle rtg vývoje a klinických potíží (po dobu minimálně 1 měsíce i více). Pokud došlo ke vzniku respirační insuficience, je indikována oxygenoterapie do doby zlepšení plicního nálezu a normalizace krevních plynů [22,23]. Podávání infliximabu je vyhrazeno léčbě na kortikosteroidy rezistentní závažné formy imunitně navozených kolitid a hepatitid, v případě léčby pneumonitidy nejsou jednoznačná doporučení k tomuto preparátu [24].

KAZUISTIKA – IMUNITNĚ NAVOZENÁ FATÁLNÍ PNEUMONITIDA

Dosud zdravá 47letá žena, nekuřačka byla vyšetřena na podzim roku 2013 pro dráždivý kašel a dechový dyskomfort. Dechové potíže a kašel začala nejprve pociťovat při pravidelném běhání, později i při běžných domácích aktivitách. Na zadopředním skiagramu hrudníku (obr. 1) byl patrný infiltrát v oblasti pravého plicního hilu, na CT vyšetření hrudníku (obr. 2), provedeném nativně pro alergii na jod, byla zjištěna centrální a parahilózní tumorózní infiltrace vpravo, vícečetné metastázy obou plic, výrazné městnání v intersticiu vpravo, zvětšené lymfatické uzliny obou stran mediastina i v obou axilách a bylo detekováno menší množství perikardiálního výpotku. Z provedené bronchoskopie v listopadu 2013 byl diagnostikován primárně plicní adenokarcinom, z doplněného genetického vyšetření byla zjištěna aktivační mutace EGFR, delece exonu 19. Klasifikace TNM u této pacientky byla stanovena jako T3N3M1a, 4. klinické stadium

s oboustrannými metastázami v plicním parenchymu, s perikardiálním výpotkem, mimo hrudník metastázy v dutině břišní ani ve skeletu nebyly zjištěny. Celkový fyzický stav nemocné byl hodnocen PS 1 (dechová limitace, jinak velmi dobrý stav bez komorbidit). Od listopadu 2013 do října 2014 byla nemocná léčena afatinibem, při kterém již první měsíc byla patrná parciální regrese, zlepšení dechových potíží, zlepšení PS na 0. Téměř po roce léčby ale dochází k progresi onemocnění, pro kterou indikována ve druhé linii chemoterapie v kombinaci cisplatinu + pemetrexed, po 4 cyklech této léčby, podávané v době říjen až prosinec 2014, byl efekt léčby hodnocen jako parciální regrese a následovala udržovací monochemoterapie pemetrexedem, podáno bylo 5 cyklů v období leden až květen 2015, kdy pro progresi onemocnění byla chemoterapie ukončena. Od června 2015 byla zahájena třetí linie léčby – erlotinib, po 3 měsících tato léčba byla pro progresi ukončena. U nemocné došlo při terapii erlotinibem k progresi zejména primární nádorové masy ve středním laloku centrálně, klinicky doprovázené opět zhoršením dráždivého kašle a dechovým dyskomfortem (obr. 3). U pacientky jsme jako další léčbu indikovali paliativní radioterapii na oblast tumoru ve středním laloku, v období říjen až listopad r. 2015 v dávce 40Gy, kdy bylo dosaženo efektu zmenšení primárního tumoru ve středním laloku, ale došlo k progresi metastatického postižení segmentu 6 vpravo, k progresi fluidotoraxu a byly přítomny poradiační změny v parenchymu pravé plíce (obr. 4). V té době se naskytla možnost zařazení nemocné do SLP (specifického léčebného programu), nemocná nadále byla ve velmi dobrém klinickém stavu PS 1 a 8. 3. 2016 byla u naší pacientky zahájena terapie nivolumabem, tehdy ve standardní dávce 3 mg/kg (obr. 5). Při kontrole po 14 dnech při aplikaci druhé dávky nivolumabu si nemocná stěžovala na mírně narůstající dušnost a trvalý dráždivý kašel, kterým ale intermitentně trpěla od stanovení diagnózy, a dle efektu léčby tyto klinické příznaky ustupovaly nebo se zhoršovaly, objevila se i opakovaně zvýšená teplota v odpoledních hodinách nad 37 °C. Před plánovanou třetí aplikací nivolumabu 5. 4. 2016 byl klinický stav dušnosti i kašle ještě výraznější a na zadopředním skiagramu hrudníku došlo k výrazné progresi centrální pravostranné infiltrace, navazující na hilus v oblasti původního tumoru (obr. 6), plánovaná třetí dávka nivolumabu nebyla aplikována a nemocná byla hospitalizována pro klinické potíže, výrazný nárůst CRP z normálních hodnot v době zahájení nivolumabem na 192 mg/l. Stav nemocné byl hodnocen jako pneumonie v oblasti nádorového postižení pravé plíce a byla zahájena terapie antibiotiky, empiricky ve dvojkombinaci (amoxicillin s klavulanátem a klarithromycin), během krátké doby na kontrolním RTG snímku 11. 4. 2016 (po šesti dnech) dochází k další progresi pravostranného infiltrátu (obr. 7 – levá část) a trvá zvýšená hodnota CRP 195 mg/l. V rámci

další léčby byla provedena změna antibiotické léčby za piperacillin/tazobactam, současně s antimykotikem flukonazolem, vzhledem k charakteru infiltrátu a nárůstu CRP byla pacientka léčena jako pneumonie v terénu progredujícího nádoru. Při další rtg kontrole po devíti dnech, kdy nedocházelo ke klinickému zlepšení, byla patrná již oboustranná plicní infiltrace, progredující na pravé straně, a nově i konsolidace v levém hemithoraxu (obr. 7 – pravá část), CRP v této době vzrostlo na 343 mg/l, ale stanovení prokalcitoninu odhalilo zcela normální hladinu, nemocná byla klidově dušná, pro hypoxemickou respirační insuficienci byla kontinuálně na oxygenoterapii, bylo pokračováno v léčbě antibiotiky, bohužel následující den po prove-

Obrázek 5: Zadopřední skiagram hrudníku v době zahájení první dávky nivolumabu 8. 3. 2016



Obrázek 6: Zadopřední skiagram hrudníku 5. 4. 2016 po dvou aplikacích nivolumabu



Obrázek 7: Zadopřední skiagram hrudníku 11. 4. a 20. 4. 2016 s progredující infiltrací pravé plice a vpravo na obrázku již oboustranně přítomná infiltrace den před úmrtím pacientky



deném posledním skiagramu hrudníku pacientka v důsledku respirační insuficience umírá. Z důvodu podezření na imunitně navozenou pneumonitidu, která v době hospitalizace nebyla jako možnost připuštěna a kortikoidy nebyly nasazeny, byla indikována a provedena patologicko-anatomická pitva, při které bylo zjištěno, že v době úmrtí tehdy již 50letá žena, s výrazně regresivně změněným adenokarcinomem středního laloku pravé plice po rozsáhlé protinádorové terapii, s nálezem metastázy v mozku (klinicky asymptomatické), zmírá v důsledku respiračního selhání při rozsáhlé oboustranné submasivní plicní tromboembolii. Nález organizující pneumonie byl plně kompatibilní s obrazem nežádoucího účinku recentní imunoterapie nivolumabem.

DISKUZE

Imunitně navozená pneumonitida je poměrně vzácné postižení, ale v případě specifické imunoterapie je nutno na toto velmi vážné postižení plicního parenchymu myslet na prvním místě. Klinickými projevy u naší nemocné byly podobné jako v literatuře uváděné typické příznaky, jako jsou dyspnoe, kašel a subfebrilie. Během dalších 2 týdnů dochází k výrazné rentgenové progresi [9,24]. Vzhledem k rtg původního nálezu přítomného tumoru centrálně v oblasti pravého hilu, bylo při zvětšování infiltrace v této lokalitě pomýšleno na rychlou progresi, případně pseudoprogresi. Spirometrie nebyla provedena pro celkový stav nemocné a výrazný kašel, omezující spolupráci nemocné

a zkrslující výsledek vyšetření. Pozdější skiagramy hrudníku ukázaly progredující oboustranné infiltráty a nízká hodnota prokalcitoninu svědčila proti infekční příčině rychlé dynamiky infiltrátů na rtg. V takovém případě je nutné zahájení terapie kortikoidy v dávce minimálně 2 mg methylprednisolonu na kg a den, nejlépe v intravenózní aplikaci. Nemocná ve 4. klinickém stadiu žila 29 měsíců od stanovení diagnózy, nivolumab byl indikován jako 4. léčebná linie v dostatečném odstupu 4 měsíců po zevní radioterapii. Pneumonitida v návaznosti na předchozí ozařování hrudníku se vyskytuje u pacientů častěji (8,1 %) než u těch, kteří ozařování hrudníku nepodstoupili (3,3 %) [25]. Jistě i u naší nemocné mohla předchozí radioterapie zvýšit riziko vzniku plicní toxicity při imunoterapii. Nemocná zemřela z důvodu polékově navozené bronchoobliterující pneumonitidy s rtg obrazem poměrně syté kondenzace v oblasti primárního nádoru, imitující tak nejprve pseudoprogresi a při dalších rtg kontrolách a nárůstu CRP domnělou rozsáhlou bronchopneumonií v terénu nádorového postižení. Pneumonitida jako komplikace léčby imunoterapií vznikla již po prvních dvou podáních léku s anti-PD1 účinkem (nivolumab), takto rychlý vznik je dle dostupných analýz přípravku možný [26]. Nízká hodnota odebraného prokalcitoninu v době pokročilé fáze pneumonitidy již neměla vliv na management další léčby. Bylo chybou nezahájit současnou terapii kortikosteroidy, která za hospitalizace nebyla indikována z důvodu obav z domnělého závažného infekčního stavu a možnosti jeho zhoršení při kortikoterapii. U nejednoznačných stavů rozlišení pneumonie a pneumonitidy je menší chybou kortikoidy společně s antibiotiky

nasadit, než neindikovat z důvodu obav ze zhoršení infekce. Provedená pitva byla jednoznačným a definitivním potvrzením závažného, v tomto případě fatálního vyústění následku krátké léčby imunoterapií, komplikace nastala již po prvních dvou dávkách nivolumabu. V době léčby naší nemocné nebyl k dispozici osimertinib, ani rutinní možnost vyšetřování rezistentní mutace T790M, ke které bychom pacientku s EGFR pozitivním progredujícím karcinomem v současné době směřovali. Dle klinických studií s anti-PD1 terapií není tato léčba pro pacienty s pozitivním mutačním stavem EGFR a ALK významněji lepší než srovnávací chemoterapie [10]. V naší zemi není dle úhradových podmínek nivolumab a pembrolizumab možné u EGFR+ a ALK+ pokročilých nádorů plic podávat.

ZÁVĚR

Imunoterapie představuje dynamicky se rozvíjející oblast systémové onkologické léčby, která se v poslední době začíná významně uplatňovat u pacientů s plicním karcinomem, ale i u všech ostatních onkologických diagnóz. Imunoterapie představuje významný směr moderní onkologické léčby, a nejen pro pacienty s plicním karcinomem přináší naději na prodloužení života a zlepšení jeho kvality s bezpečnějším profilem toxicity než klasická chemoterapie. Tato léčba je ovšem spojena s řadou specifických nežádoucích účinků, mezi sice vzácné, ale o to závažnější patří plicní toxicita, představovaná zejména imunitně navozenou pneumonitidou a intersticiálním plicním postižením. Podobně jako u ostatních závažnějších imunitně navozených vedlejších účinků (kolitidy, hepatitidy, nefritidy), je nutné včasné zahájení terapie kortikoidy a jejich pozvolné snižování a přerušování, případně ukončení imunoterapie dle závažnosti nežádoucích účinků. K plicnímu vyšetření mohou být posíláni pacienti z onkologických center, léčení imunoterapií pro různá nádorová onemocnění (maligní melanom, renální karcinom, lymfom), ke konzultaci plicních nálezů. Plicní toxicita může být velmi vážnou komplikací imunitní terapie a je nutno s tímto nežádoucím účinkem počítat a doporučit adekvátní a včasnou terapii kortikosteroidy jako léky první a prakticky jediné volby.

LITERATURA

- Fiala O, Šorejs O, Pešek M, Fínek J. Imunoterapie v léčbě karcinomu plic, *Klin Onkol* 2017; 30(Suppl 3):3S22–3S31.
- Langer CJ. Emerging immunotherapies in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): the role of immune checkpoint inhibitors. *Am J Clin Oncol* 2015; 38(4): 422–430.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Efficacy and safety results from a phase III trial of Nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. LBA1.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22):2078–2092.
- Antonia SJ, et al. Overall Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Eng J Med* 2018; 379(24):2342–2350.
- Koblížek V, Bartoš V. Akutní formy idiopatické intersticiální pneumonie. In *Naléhavé stavy v pneumologii*. Maxdorf 2008, str. 285–297.
- Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and non-survivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1551–1556.
- Vašáková M, Šterclová M, Anton J. Interticiální plicní procesy – přehled, diferenciální diagnostika, v ošetrovací metody. *Prakt. Lek.* 2007; 87:461–468.
- Zhao Lihong, Jiang Ping. The research progress of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Int J Respir* 2016; 36:1906–1909.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627–1640.
- Qin H, Xu XP, Zou J, Zhao XJ et al. Krebs von den Lungen-6 associated with chest high-resolution CT score in evaluation severity of patients with interstitial lung disease. *Pulmonol* 2019; 25(3):143–148.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246:697–722.
- Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Markers* 2016; 2016: 4759040.
- Doishita S, Inokuma S, Asashima H, Nakachi S, Matsuo Y, Roku-tanda R et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonitis associated with connective tissue diseases. *Intern Med* 2011; 50: 2889–2892.
- Bonella F, Volpe A, Caramaschi P, Nava C, Ferrari P, Schenk K et al. Surfactant protein D and KL-6 serum levels in systemic sclerosis: correlation with lung and systemic involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28:27–33.
- Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:378–381.
- Lu Wei, Zhao Hui, Wei Hong. The diagnostic significance of KL-6, SP-A, SP-D and MMP-7 in IPF and its relationship with pulmonary function. *Acta Univ Med Anhui* 2016; 51: 868–872.
- Zhu Chen, Zhao Yabin, Kong Linfei, Li Zhenha, Kang Jian. The expression and clinical role of KL-6 in serum and BALF of patients with different diffuse interstitial lung diseases. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2016; 39:93–97.
- Brahmer J a spol. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123–135.
- Liu Qian, Zhao Zhenjun, Zhang Xiao. A serological biomarker in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: Krebs von den Lungen-6. *Chin J Rheumatol* 2016; 20:396–399.
- Zhu Yuting, Fu Jianhua. Progress of KL-6 in pulmonary disease. *Int J Pediatr* 2013; 40:565–568.
- Horn L et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017; 35(35):3924–3933.

23. Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi Klin Onkol 2015; 28 (Suppl 4):4S103–4S114.
24. Weber JS, Yang JC, Atkins MB et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. J Clin Oncol 2015; 33(18): 2092– 2099.
25. Antonia SJ, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 377(20):1919–1929.
26. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf

Došlo: 25. 11. 2019

Adresa:

MUDr. Lenka Jakubíková, PhD.

Klinika nemocní plicních a Tbc

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

Česká republika

e-mail: Jakubikova.Lenka2@fnbrno.cz

Screening karcinomu plic – screeningové studie

M. Drösslerová, M. Vašáková, L. Havel

Pneumologická klinika, 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

SUMMARY

Lung cancer screening – screening trials

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality. A complete cure can be achieved at early stages of the disease thanks to lung resection surgery or radical radiotherapy. The majority of patients are diagnosed with lung cancer at advanced stages. The overall survival in locoregionally advanced or metastatic lung cancer is poor. For this reason, there have been numerous lung cancer screening trials. Those are screening trials conducted in the USA (NLST), the Netherlands and Belgium (NELSON), Denmark (DLCST), Italy (ITALUNG, DANTE, MILD), Germany (LUSI) and Great Britain (UKLS). The screening trials are described in detail and evaluated in the review article.

Keywords: lung cancer, screening, NLST, NELSON, DLCST, ITALUNG, DANTE, MILD, LUSI, UKLS

SOUHRN

Karcinom plic je malignita s jednou z nejvyšších mortalit. Úplného vyléčení může být dosaženo v časných stadiích onemocnění díky plicní resekci, anebo radikální radioterapii. U většiny pacientů je karcinom plic diagnostikován v pokročilých stadiích. Délka přežívání v případě lokoregionálně pokročilého nebo metastatického onemocnění není uspokojivá. Z tohoto důvodu probíhala a probíhá celá řada studií na screening plicního karcinomu. Jednalo se o studie z USA (NLST), Holandska a Belgie (NELSON), Dánska (DLCST), Itálie (ITALUNG, DANTE, MILD), Německa (LUSI) a Velké Británie (UKLS). Náš přehledový článek detailně popisuje a hodnotí výše uvedené screeningové studie.

Klíčová slova: karcinom plic, screening, NLST, NELSON, DLCST, ITALUNG, DANTE, MILD, LUSI, UKLS

ÚVOD

Karcinom plic patřil před rokem 1900 mezi raritní onemocnění. V současné době se jedná o malignitu, která má jednu z nejvyšších mortalit jak u nás, tak ve světě. Incidence plicního karcinomu začala vzrůstat po roce 1930 [1]. Tento vzestupný trend lze pozorovat i dnes, a to především u žen v Asii. Naopak nepatrný pokles incidence byl zaznamenán u mužů v některých vyspělých zemích. V roce 2018 byl celosvětově karcinom plic nově diagnostikován u 2,1 milionu lidí (11,6 % ze všech nádorových onemocnění), 1,7 milionu lidí na něj zemřelo (18,4 % ze všech úmrtí na nádorové onemocnění) [2]. Populační zátěž je v České republice vysoká. Co se četnosti výskytu v naší zemi týče, karcinom plic následuje hned po zhoubných novotvarech kolorekta. Ročně je s tímto onemocněním nově diagnostikováno zhruba něco přes 6 000 pacientů a něco přes 5 000 pacientů zemře [3].

Karcinom plic se dělí na dvě hlavní skupiny. První skupinu tvoří malobuněčné plicní karcinomy (Small Cell Lung Cancer, SCLC, přibližně 15 % plicních karcinomů) a druhou skupinu nemalobuněčné plicní karcinomy (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC, přibližně 85 % plicních karcinomů). Malobuněčné plicní karcinomy mají tendenci k rychlému růstu a metastazování. Základním přístupem v léčbě je chemoterapie, případně v kombinaci s radioterapií. Nemalobuněčné plicní karcinomy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění. Obecně pomaleji rostou a metastazují. Úplného vyléčení může být dosaženo pouze v časných stadiích onemocnění s použitím plicní resekce, anebo radikální radioterapie. Tento přístup může být použit zhruba jen u 10–15 % pacientů. Délka přežívání v případě lokoregionálně pokročilého nebo metastatického onemocnění není uspokojivá. Zatímco ve stadiu I je pětileté přežití pacientů okolo 60 %, ve stadiu IV je pětileté přežití pod 5 %.

Již v letech 1962 a 1964 byla ve Velké Británii a USA popsána spojitost mezi kouřením cigaret a karcinomem plic [4,5]. Dnes je zcela jasné, že aktivní kouření je nejdůležitějším rizikovým faktorem pro vznik nejen karcinomu plic, ale i významným rizikovým faktorem vzniku dalších závažných onemocnění, jako jsou například CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc), ICHS (ischemická choroba srdeční), iktus, karcinom orofaryngu a karcinom jícnu. Kouření bylo tabákovými firmami hojně propagováno bez většího omezení od státu. Veřejností tak bylo vnímáno jako součást moderního životního stylu. Tento trend se naštěstí daří ve vyspělých zemích postupně měnit, dochází k restrikci propagace tabákových výrobků, ale i zvyšování spotřební daně na tabák.

Není proto divu, že vzhledem k celkové závažnosti karcinomu plic, alarmující incidenci a mortalitě, probíhá celá řada screeningových studií se zaměřením na časnou detekci onemocnění ve stadiu, kdy je možná kurativní léčba.

DEFINICE SCREENINGU

Screening je definován jako systematické testování jedinců v exponované populaci, kteří jsou asymptomatictí ve vztahu k testovanému onemocnění. Cílem je prevence, především časná detekce onemocnění, ale také přerušeni nebo zpoždění rozvoje pokročilých forem testovaného onemocnění [6].

HISTORIE SCREENINGU KARCINOMU PLIC

V minulosti probíhala řada studií se zaměřením na časnou detekci plicního karcinomu. Zprvu se

jednalo o studie, které jako screeningovou metodu používaly skiagram hrudníku nebo s ním i cytologii sputa. V roce 1986 byly publikovány výsledky randomizované prospektivní studie s názvem Lung cancer detection results of a randomized prospective study in Czechoslovakia (autoři A. Kubík, J. Polák). Studie byla zaměřena na srovnání screeningu plicního karcinomu u vysoce rizikové populace, prováděného pomocí skiagramu hrudníku a cytologie sputa (v závislosti na dvou různých dlouhých screenovacích intervalech – půlročních anebo tříletých) oproti skupině bez screeningu. Studie potvrdila, že screening pomocí skiagramu hrudníku může odhalit plicní karcinom v časnějším, resekalibilním stadiu. Absolutní hodnoty pětiletého přežití u screenovaných nemocných se nelišily na základě rozdílné frekvence screeningu [7]. Další studie prováděla například centra v USA (John Hopkins, Mayo Clinic, Memorial Sloan Kettering). Zvýšil se počet operovaných, ale dlouhodobě se neprokázalo zlepšení přežívání screenovaných nemocných [8].

ÚVOD KE SCREENINGOVÝM STUDIÍM

V nedávné době probíhala celá řada studií, zaměřená na screening plicního karcinomu. Jednalo se o studie z USA (NLST), Holandska a Belgie (NELSON), Dánska (DLCST), Itálie (ITALUNG, DANTE, MILD), Německa (LUSI) a Velké Británie (UKLS). Do studií bylo zahrnuto velké množství účastníků, délka screeningového intervalu pomocí LDCT (low-dose computed tomography) byla většinou 1 rok, ve většině studií převažovali muži. Staging byl prováděn na základě 7. vydání TNM klasifikace (tab. 1) (obrázek 1).

Tabulka 1: Shrnutí recentně proběhlých screeningových studií

	Počet osob ve scr. rameni (n)	Počet scr. kol (n)	Délka scr. intervalu (roky)	Muži : ženy poměr zařazených (% : %)	Počet CT detekovaných BCA (n)	Stadium IA+IB [n(%)]
NLST	26 722	3	1	59,0 : 41,0	649	400 (61,6)
NELSON	7 557	4	1; 2; 2,5	83,5 : 16,5	243	148 (70,8)
DLCST	2 052	5	1	54,6 : 45,4	100	47 (68,1)
ITALUNG	1 613	4	1	64,2 : 35,8	67	24 (36)
DANTE	1 264	4	1	100,0 : 0,0	66	42 (63,6)
MILD	1 190 1 186	10 5	1 2	66,3 : 33,7	98	49 (50)
LUSI	2 029	4	1	64,8 : 35,2	85	48 (40,8)
UKLS	1 994	1	1	*	42	28 (66,7)

Zkratky: scr. – screening, BCA – bronchogenních karcinomů, * – není k dispozici (celkem zařazeno 1 020 žen)

NLST – THE NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL (NCT00047385)

Průlomovou screeningovou studií byla doposud největší studie NLST (The National Lung Screening Trial, USA). Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou studii srovnávající LDCT screening plicního karcinomu oproti screeningu pomocí skiagramu hrudníku.

Studie byla započata v roce 2002 a ukončena v roce 2010. Zahrnovala 53 454 účastníků ze 33 screeningových center napříč USA (obrázek 2).

Zařazení do ní byli pacienti kuřáci nebo bývalí kuřáci ve věku 55–74 let s celkovou náloží 30 a více balíčkoroků. Bývalí kuřáci museli ukončit kouření v posledních 15 letech. Účastníci museli být schopni po dobu CT vyšetření ležet na zádech s rukama zvednutými nad hlavou, museli podepsat informovaný souhlas a vyplnit dotazník.

Nebyli zařazení pacienti s: metalickými implantáty, zařízeními v hrudníku nebo v hrudní páteři (např. pacemakery), anamnézou karcinomu plic, výskytem jakéhokoliv zhoubného nádoru kromě rakoviny kůže (mimo melanom) nebo karcinomu in situ v posledních 5 letech, anamnézou odstranění jakékoliv části plic kromě biopsie jehlou, nutností DDOT, účastníci jiného screeningového programu nebo programu prevence rakoviny kromě odvykání kouření, nevysvětlitelnou ztrátou hmotnosti 15 liber v posledních 12 měsících, nedávnou hemoptýzou, proběhlou pneumonií nebo akutní respirační infekcí léčenou antibiotiky v posledních 12 týdnech a s provedeným CT hrudníku v posledních 18 měsících.

Ve studii převažovali muži (poměr muži versus ženy 59 % : 41 %). Většina účastníků měla věk pod 65 let (73 %). Současných kuřáků bylo 48 % (medián celkové nálože 48 balíčkoroků).

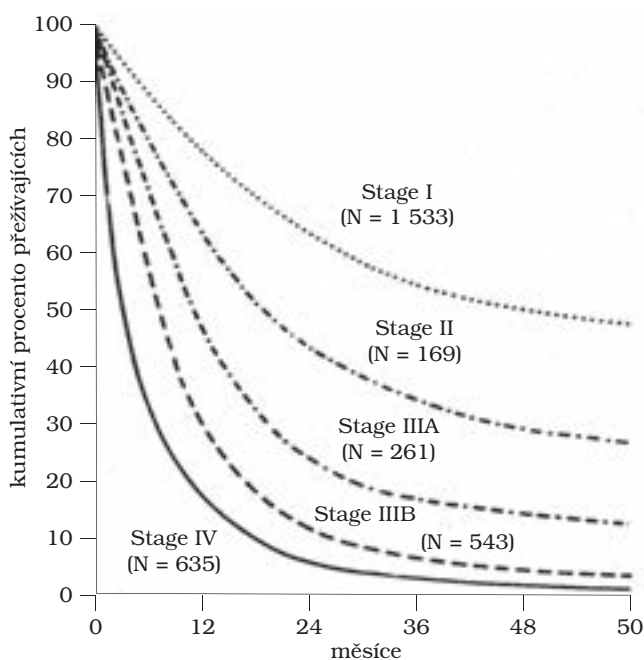
Účastníci byli randomizováni do dvou ramen. V prvním rameni bylo zařazených 26 722 účastníků a screening probíhal prostřednictvím LDCT. Ve druhém rameni bylo zařazených 26 732 účastníků a screening probíhal pomocí skiagramu hrudníku (předozadní a boční snímek). Screening byl v obou ramenech prováděn co 1 rok, celkem 3× za sebou. Perioda observace byla 7 let.

Studie nepoužívala k vyhodnocení lézí VDT (volume doubling time), ale průměr nodulu. Růst nodulu mezi scany byl definován tak, že se zvětšil průměr nodulu o více než 10 %, screen pozitivita, když byl největší průměr nodulu nad 4 mm. Tito pacienti byli posléze odesíláni k dalšímu dovyšetření [9].

Adherence ke screeningovému protokolu byla po všechna screeningová kola vysoká, 95 % v LDCT rameni a 93 % v rameni se screeningem pomocí skiagramu hrudníku.

Z celkového počtu provedených LDCT screeningových vyšetření ve 3 kolech bylo nakonec 24,2 % klasifikováno jako pozitivní výsledek a 23,3 % jako falešně pozitivní výsledek. Z celkového počtu pro-

Obrázek 1: 5leté přežití v závislosti na stadiu NSCLC

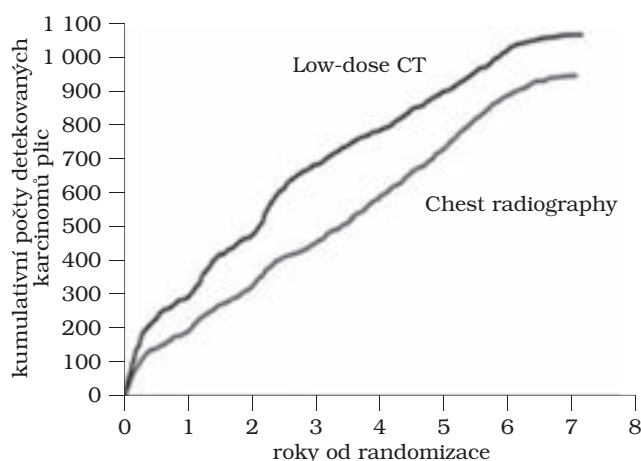


(na ose x měsíce, na ose y kumulativní procento přežívajících)

(Ghosh AK et al. Mayo Clinic Internal Medicine Board Review; 9th Edition; Mayo Clinic Scientific Press; 2010)

Obrázek 2: NLST – Kumulativní počty detekovaných karcinomů plic pomocí LDCT a pomocí skiagramů hrudníku

NLST – The National Lung Screening Trial (NCT00047385)



(na ose x roky od randomizace, na ose y kumulativní počty detekovaných karcinomů plic)

(The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011 Aug 4; 365: 395–409, Figure 1)

vedených screeningových vyšetření pomocí skiagramů hrudníku ve 3 kolech bylo 6,9 % klasifikováno jako pozitivní výsledek a 6,5 % jako falešně pozitivní výsledek.

Incidence plicního karcinomu byla v LDCT screeningovém rameni 645/100 000 osob za rok, celkem bylo diagnostikováno 1 060 plicních karcinomů. Z toho 649 plicních karcinomů bylo diagnostikováno na základě pozitivní screeningového LDCT (převažovalo stadium I – 61,6 %), 44 po negativním screeningovém LDCT, 367 u účastníků, kteří zmeškali screeningový interval nebo byli diagnostikováni po ukončení screeningové periody. Ve screeningovém rameni pomocí skiagramu hrudníku byla incidence plicního karcinomu 572/100 000 osob za rok, celkem bylo diagnostikováno 941 plicních karcinomů. Z toho 279 plicních karcinomů bylo diagnostikováno na základě pozitivní screeningového skiagramu hrudníku, 137 po negativním screeningovém skiagramu hrudníku, 525 u účastníků, kteří zmeškali screeningový interval nebo byli diagnostikováni po ukončení screeningové periody.

Při LDCT screeningu byla mortalita na karcinom plic 247/100 000 osob za rok, celkem zemřelo 354 pacientů. Při screeningu pomocí skiagramu hrudníku byla mortalita na karcinom plic 309/100 000 osob za rok, celkem zemřelo 442 pacientů. Z uvedeného vyplývá, že LDCT screeningem byla sní-

žena mortalita na plicní karcinom o 20 % oproti screeningu pomocí skiagramu hrudníku (95% CI, 6,8–26,7; $P = 0,004$). Celková mortalita byla při LDCT screeningu snížena o 6,7 % oproti screeningu pomocí skiagramů hrudníku.

Četnost komplikací při diagnostických zákrocích prováděných pro pozitivitu screeningového zobrazovacího vyšetření byla nízká (v LDCT rameni 1,4 %, při skiagramech hrudníku 1,6 %). Celkem 16 účastníků v LDCT rameni (z toho 10 mělo nakonec diagnostikován plicní karcinom) a 10 účastníků v rameni se screeningem pomocí skiagramů hrudníku (všichni měli nakonec diagnostikován plicní karcinom) zemřelo v méně než 60 dnech po absolvování invazivní diagnostické procedury [10].

Na základě výsledků této studie byl od roku 2014 v USA zaveden plošný screening rizikových pacientů pomocí LDCT.

NELSON – THE DUTCH-BELGIAN RANDOMIZED LUNG CANCER SCREENING TRIAL (NTR636)

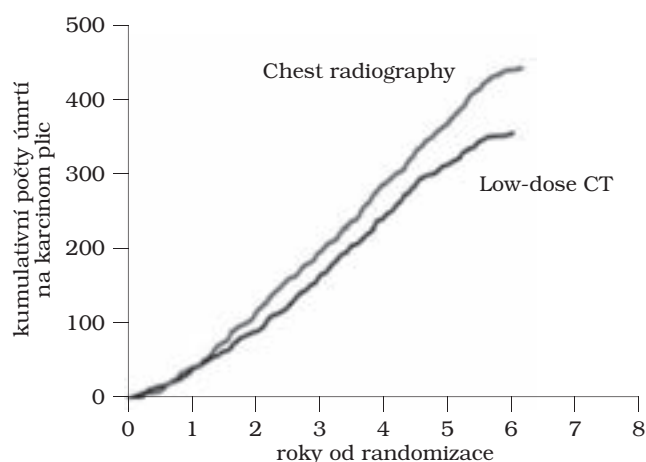
Druhou největší a v poslední době nejvíce skloňovanou screeningovou studií je NELSON (The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial). Jednalo se o prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou studii, využívající registry Holandska a Belgie. Cílem studie bylo zhodnocení efektivity screeningu pomocí LDCT na redukci mortality plicního karcinomu.

Studie byla započata v roce 2003 a ukončena v roce 2015. Její výsledky byly publikovány na IASLC World Conference on Lung Cancer v září 2018 v Torontu. Dotazníky byly zaslány celkem 606 409 mužům a ženám. Z toho 30 959 jedinců bylo shledáno vhodnými k zařazení do studie, z těchto jedinců bylo 15 792 randomizováno do ramen 1 : 1 – LDCT screening vs. kontrolní rameno, kde nebyl prováděn screening žádný. Účastníkům zařazeným v kontrolní skupině nebyla nabídnuta žádná intervence kromě programu na odvykání kouření.

Do studie byli zařazováni pacienti ve věku 50–74 let. Průměrný věk ve studii byl 59 let, poměr mužů versus ženy byl 83,5 % k 16,5 %. Kritéria k zařazení byla následující: anamnéza kouření více než 10 cigaret denně po dobu minimálně 30 let nebo více než 15 cigaret denně po dobu minimálně 25 let s ukončením kouření před 10 a méně lety (55 % účastníků bylo současných kuřáků). Stejně jako v dalších uvedených studiích byl vyžadován podpis informovaného souhlasu.

Nebyli zařazeni pacienti s: výrazně zhoršeným zdravotním stavem, neschopností vyjít 2 patra schodů, váhou nad 140 kg, anamnézou plicního karcinomu v méně než pěti letech od zahájení studie, pacienti léčení pro plicní karcinom, anamnézou melanomu nebo karcinomu prsu a s provedeným CT hrudníku v méně než 1 roce od zahájení studie.

Obrázek 3: NLST – Kumulativní počty úmrtí na karcinom plic při screeningu pomocí LDCT a pomocí skiagramů hrudníku
NELSON – The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial (NTR636)



(na ose x roky od randomizace, na ose y kumulativní počty úmrtí na karcinom plic)

(The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011 Aug 4; 365: 395–409, Figure 1)

LDCT screening se prováděl v letech 1; 2; 4 a 6,5 od zařazení (tj. screeningový interval 1; 2 a 2,5 roku). Perioda observace trvala minimálně 10 let. Kontroly probíhaly pomocí národních registrů. Byla stanovena "expertní komise pro úmrtí" (tabulka 1, obrázek 3).

Vyhodnocení CT se provádělo centrálně. K vyhodnocení lézí se na rozdíl od studie NLST používal objem nodulu a VDT. Management nodulů ve studii byl poměrně složitý, odvíjel se od nodulu, který spadl do nejvyšší kategorie, tj. měl nejkratší VDT nebo největší objem. Růst nodulu mezi scany byl definován jako zvětšení objemu nodulu minimálně o 25 %. Noduly pod 50 mm³ byly považovány za negativní, noduly nad 500 mm³ nebo s VDT pod 400 dní byly vyhodnoceny jako pozitivní. Při pozitivním nálezu následovalo odeslání pacienta k dovyšetření k pneumologovi. Noduly o objemu 50–500 mm³ byly označeny za neurčité, následovalo kontrolní LDCT za 3 měsíce k určení růstu. Výše uvedený management se také lišil dle toho, zda se jednalo o noduly solidní, parciálně solidní nebo non-solidní.

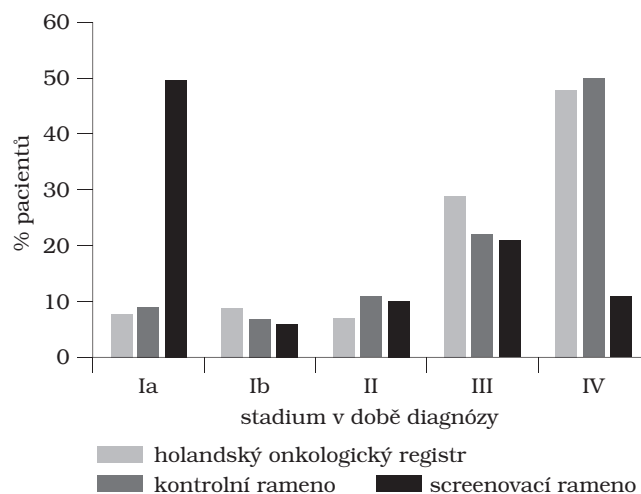
Celkem bylo ve všech screeningových kolech provedeno okolo 27 000 LDCT. Z toho 2 503 nálezů (9,3 %) bylo označeno za neurčité, 598 (2,2 %) nálezů bylo pozitivních a z nich se nakonec diagnostikovalo 243 (0,9 %) plicních karcinomů. Z výsledků bylo vypočítáno, že měl screening 41% pozitivní prediktivní hodnotu. Výrazným benefitem LDCT screeningu bylo, že většina plicních karcinomů byla diagnostikována v časném stadiu (přes 70 % diagnostikovaných plicních karcinomů ve stadiu I a II). Toto je zcela v kontrastu s kontrolním ramenem, kde bylo diagnostikováno okolo 70 % plicních karcinomů ve stadiu III–IV. Při periodě observace 10 let došlo k úmrtí na plicní karcinom u 214 mužů v kontrolním rameni a 157 mužů ve screeningovém LDCT rameni. Poměr četnosti mortality na plicní karcinom u mužů ve screeningovém vs. kontrolním rameni byl 0,74 (26% redukce pomocí LDCT, $P = 0,0003$). Poměr četnosti mortality na plicní karcinom u žen ve screeningovém vs. kontrolním rameni byl 0,61 (39% redukce pomocí LDCT, $P = 0,0054$). Během studie NELSON 16,6 % účastníků (mužů) přestalo kouřit, což je více než v běžné populaci.

Klíčová zpráva studie NELSON je, že by u lidí s vysokým rizikem vzniku plicního karcinomu měl být prováděn LDCT screening, jelikož dojde ke snížení mortality na plicní karcinom oproti tomu, kdyby nebyl prováděn screening žádný [11, 12] (obrázek 4, 5).

DLCST – THE DANISH LUNG CANCER SCREENING TRIAL (NCT00496977)

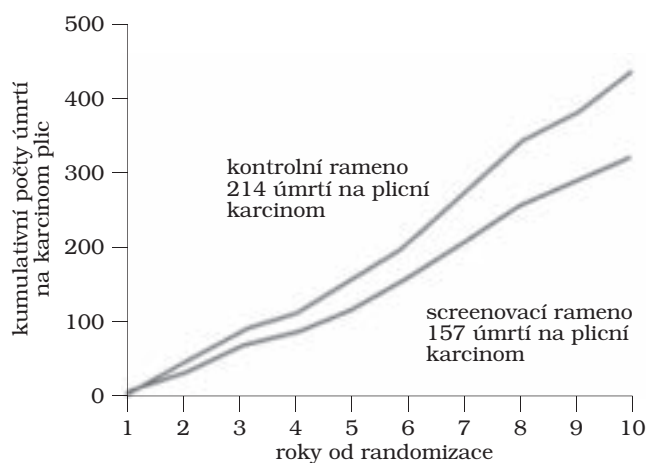
Dánská screeningová studie byla započata v roce 2004 a ukončena v roce 2015. Jednalo se o studii prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou. Pri-

Obrázek 4: NELSON – Stadium v době diagnózy



(na ose x stadium v době diagnózy, na ose y % pacientů)
(De Koning HJ et al. J Thorac Oncol 2018;13(suppl): Abstr PLO2.0)

Obrázek 5: NELSON – Kumulativní počty úmrtí na karcinom plic (muži)



(De Koning HJ et al. J Thorac Oncol 2018;13(suppl): Abstr PLO2.0)

márním cílem bylo zjistit, zda lze pomocí LDCT screeningu snížit mortalitu na plicní karcinom o více než 20 % (ve spolupráci se studií NELSON). Mezi další cíle patřilo zhodnocení psychologického dopadu LDCT screeningu, včetně falešně pozitivních výsledků, a zhodnocení LDCT screeningu v souvislosti s kuřáckými návyky.

Bylo do ní zahrnuto 4 104 mužů a žen ve věku 50–70 let. Poměr muži versus ženy byl 54,6 % ku 45,4 %. Jednalo se o kuřáky s náloží minimálně

20 balíčkoroků, nebo o bývalé kuřáky s ukončeným kouřením v posledních 10 letech, spirometricky s FEV₁ nad 30 %, kteří byli dostatečně zdraví na to, aby pak mohli podstoupit případnou léčbu.

Do studie nebyli zařazeni pacienti s: hmotností nad 130 kg, anamnézou léčby plicního karcinomu, karcinomu prsu, melanomu nebo renálního adenokarcinomu, anamnézou léčby jakéhokoliv jiného nádorového onemocnění v posledních 5 letech, významnými komorbiditami s pravděpodobným úmrtím v nadcházejících 10 letech a léčbou tuberkulózy v posledních 2 letech.

Účastníci byli randomizováni do ramen 1 : 1 – LDCT screening vs. kontrolní rameno, kde nebyl prováděn screening žádný. V LDCT rameni byl screening prováděn 1× ročně, celkem 5× za sebou. Všichni účastníci 1× ročně navštívili screeningové centrum, byla jim provedena spirometrie a vyplnili dotazníky týkající se zdraví, životního stylu, kouření a psychosociálních konsekvencí screeningu. Kontroly probíhaly pomocí národních registrů.

Všechny LDCT byly prováděny na jednom přístroji v jednom místě. K vyhodnocení lézí byl používán průměr nodulu, objem nodulu a VDT. U nodulů mezi 5 a 15 mm bez benigních charakteristik bylo prováděno kontrolní LDCT za 3 měsíce. Rostoucí noduly (> 25% zvětšení objemu nebo VDT < 400 dní) a noduly nad 15 mm byly vyhodnoceny jako pozitivní a účastníci byli odesláni k dalšímu dovyšetření u pneumologa [13]. V kontrolní skupině byli účastníci sledováni a diagnostikováni jako běžní pacienti, tj. dle standardní klinické praxe.

Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi zkoumanými skupinami v mortalitě na plicní karcinom (39 úmrtí na plicní karcinom v LDCT screeningové skupině vs. 38 úmrtí na plicní karcinom v kontrolní skupině, HR, 1,03; 95% CI, 0,66–1,6; P = 0,888). Stejně tak nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi zkoumanými skupinami v celkové mortalitě (165 úmrtí v LDCT screeningo-

vé skupině vs. 163 úmrtí kontrolní skupina, HR, 1,02; 95% CI, 0,82–1,27; P = 0,867). Ve skupině podstupující LDCT screening byl diagnostikován větší počet plicních karcinomů než v kontrolním rameni (100 vs. 53, HR, 1,8; 95% CI, 1,3–2,6; P < 0,001), jednalo se především o adenokarcinomy (58 vs. 18, P < 0,001). V LDCT screeningovém rameni bylo více plicních karcinomů diagnostikováno v nízkém stadiu oproti kontrolnímu rameni (54 vs. 10, P < 0,001, stadium I–IIB NSCLC a LD SCLC). V LDCT screeningovém rameni bylo také více plicních karcinomů diagnostikováno ve stadiu IIIA než v rameni kontrolním (15 vs. 3, P < 0,009, stadium IIIA NSCLC a LD SCLC).

Při analýze jednotlivých podskupin byl vyšší věk, ale ne pohlaví, spojen se zvýšeným rizikem úmrtí na plicní karcinom. Dále účastníci s CHOPN, účastníci s celkovou náloží více než 35 balíčkoroků, měli také signifikantně zvýšené riziko úmrtí na plicní karcinom [14]. Po provedení všech screeningových kol nebyla pozorována změna v kuřáckém návyku mezi screeningovou a kontrolní skupinou. LDCT screening tudíž nezpůsobil zhoršení kuřáckých návyků, ale ani nepřispěl k odvykání kouření ve srovnání s kontrolní skupinou. Celkově se ale v obou skupinách dohromady zvýšil počet bývalých kuřáků z 24 % na začátku studie na 37 % po provedení všech screeningových kol. Samotná účast ve studii motivovala k zanechání kouření. Celkově po dokončení všech screeningových kol se kuřácké návyky signifikantně nelišily u účastníků s pozitivními nálezy oproti účastníkům s negativními nálezy [15].

ITALUNG – THE ITALIAN LUNG CANCER SCREENING TRIAL (NCT02777996)

Italská screeningová studie byla započata v roce 2003 a ukončena v roce 2016. Studie byla prospektivní, randomizovaná a kontrolovaná. Cílem

Tabulka 2: NELSON – Výsledky jednotlivých screeningových kol

	Počet pacientů absolvujících screening n (%)	Počet pozitivních výsledků n (%)	Počet detekovaných karcinomů plic n (%)	Pozitivní prediktivní hodnota z pozit. výsledku (%)
Kolo 1	7 557 (95,6)	197 (2,6)	70 (0,9)	36
Kolo 2	7 295 (92,3)	131 (1,8)	55 (0,8)	42
Kolo 3	6 922 (87,6)	165 (2,4)	75 (1,1)	45
Kolo 4	5 279 (66,8)	105 (2,0)	43 (0,8)	41
Celkem	27 053 (85,6)	598 (2,2)	243 (0,9)	41

(De Koning HJ et al. J Thorac Oncol 2018;13(suppl):Abstr PL02.0)

bylo zhodnocení efektivity screeningu pomocí LDCT na redukcí mortality plicního karcinomu. Mezi další cíle studie patřilo například zhodnocení celkové mortality.

Studie se mohli účastnit jedinci ve věku 55–69 let. Muselo jít o kuřáky nebo exkuřáky s ukončeným kouřením v posledních 10 letech, kteří měli celkovou nálož minimálně 20 balíčkoroků a bydleli v oblasti Toskánska.

Aby byli účastníci zařazeni, nesměli mít anamnézu nádorového onemocnění, kromě rakoviny kůže s výjimkou melanomu, a museli být zdravotně způsobilí k případnému absolvování léčby, tj. hrudní operace [16].

Dotazníky byly zaslány celkem 71 232 mužům a ženám. Z těchto jedinců bylo 3 106 nakonec zařazeno a randomizováno do ramen – 1 613 účastníků v LDCT screeningovém rameni a 1 593 účastníků v kontrolním rameni bez screeningu. Obě ramena byla navzájem balancována, co se týče věku, pohlaví a anamnézy kouření. Poměr muži verus ženy byl 64,2 % : 35,8 %.

V LDCT screeningovém rameni byl screening prováděn 1× ročně, celkem 4× za sebou. Všechna LDCT byla prováděna ve screeningových centrech ve Florencii, Pise a Pistorii v Toskánsku. Účastníci v kontrolním rameni byli sledováni a diagnostikováni dle standardní klinické praxe. V obou ramenech se zaznamenávaly zdravotní komplikace a příčiny úmrtí. Kontroly probíhaly pomocí regionálních registrů v Toskánsku. Doba observace byla minimálně 9 let.

Plicní karcinom byl diagnostikován 67 účastníkům v LDCT screeningovém rameni a 71 v kontrolním rameni (RR = 0,93; 95% CI 0,67–1,30). V LDCT rameni byl plicní karcinom více diagnostikován ve stadiu I oproti kontrolnímu rameni (36 % vs. 11 %, $p < 0,001$). Studie prokázala statisticky nevýznamnou redukcí mortality na plicní karcinom při provádění LDCT screeningu oproti kontrolní skupině (30 %, RR = 0,70; 95% CI 0,47–1,03). Studie rovněž prokázala statisticky nevýznamnou redukcí celkové mortality při provádění LDCT screeningu oproti kontrolní skupině (17 %, RR = 0,83; 95% CI 0,67–1,03).

Navzdory tomu, že snížení mortality nebylo ve studii statisticky signifikantní, výsledky poukazují na to, že by ji mohl LDCT screening redukovat [17].

DANTE – THE DETECTION AND SCREENING OF EARLY LUNG CANCER WITH NOVEL IMAGING TECHNOLOGY (NCT00420862)

Tato malá italská studie byla započata v roce 2001 a ukončena v roce 2010. Jednalo se o studii prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou. Cílem bylo zhodnocení efektivity screeningu pomocí LDCT na redukcí mortality plicního karcinomu.

Mezi její další cíle patřilo stanovení incidence, stadií a četnosti radikálních resekcí u plicního karcinomu při provádění LDCT screeningu.

Do studie byli zahrnuti pouze muži ve věku 60–74 let (medián 64 let). Celkem jich bylo 2 400. Jednalo se o kuřáky nebo exkuřáky s ukončeným kouřením v posledních 10 letech a s celkovou náloží minimálně 20 balíčkoroků (medián 45 balíčkoroků).

Nebyli zařazeni jedinci s: těžkými komorbiditami, kratší očekávanou dobou přežití méně než pět let, nespolupracující a s anamnézou nádorového onemocnění v posledních 10 letech.

Účastníci byli randomizováni do ramen – 1 264 účastníků v LDCT screeningovém rameni a 1 186 účastníků v kontrolním rameni bez screeningu. Všichni jedinci bez ohledu na skupinu randomizace absolvovali vstupní odběr anamnézy, zaměřený na abúzus cigaret, případné symptomy, fyzikální vyšetření, vstupní skiagram hrudníku a byla jim rovněž provedena cytologie sputa. Pouze ti, kteří byli zařazeni ve screeningovém rameni, absolvovali vstupní LDCT hrudníku, které se následně opakovalo 1× ročně, celkem 4× za sebou. Všichni účastníci absolvovali 1× ročně vyšetření ve screeningovém centru, které bylo zaměřeno na aktuální zdravotní stav (odběr anamnézy, fyzikální vyšetření). V případě abnormálních nálezů následovalo standardní dovyšetření. Medián doby observace byl 8,35 roku. Informace o pacientech byly získávány z místních registrů v Miláně.

V LDCT screeningovém rameni absolvovalo všech 5 LDCT hrudníku 93 % zařazených. Během screeningu byla nalezena alespoň 1 abnormalita u 471 jedinců z celkem 1 264 účastníků v LDCT screeningovém rameni (37 %) a z nich jich 355 (28 %) podstoupilo další dovyšetření, při kterém bylo navíc provedeno 562 LDCT. V LDCT screeningovém rameni měli 4 pacienti abnormální výsledek vstupní cytologie sputa a hned ze startu absolvovali dovyšetření, z nich měl jeden pacient stanovenou diagnózu skvamocelulárního karcinomu. Kvůli abnormálnímu nálezu na vstupním skiagramu hrudníku absolvovalo dovyšetření 38 jedinců (3 %) v kontrolním rameni. Dále v kontrolním rameni absolvovalo 8 jedinců dovyšetření kvůli abnormálnímu výsledku vstupní cytologie sputa, 144 (12 %) jedinců absolvovalo kontrolní skiagram hrudníku kvůli abnormálním nálezům při plánovaném vyšetření ve screeningovém centru, plicní karcinom nebyl u nikoho nalezen.

V konečném součtu byl v LDCT screeningovém rameni karcinom plic diagnostikován celkem ve 118 případech u 104 pacientů (někteří měli synchronní plicní karcinom, 8,23 % z 1 264 účastníků). Nicméně pouze 66 ze 104 pacientů bylo diagnostikováno skutečně pomocí LDCT screeningu, 1 pacient byl diagnostikován na základě vstupní cytologie sputa, 13 pacientů na základě symptomů vzniklých mezi screeningovými koly, 4 pacienti byli diagnostikováni, aniž by následovali screeningo-

vý protokol, 20 pacientů bylo diagnostikováno více než 1 rok po závěrečném LDCT. Senzitivita LDCT screeningového protokolu byla během aktivní fáze screeningu nízká 0,7952 (95% CI, 0,7716–0,8169) a jeho negativní prediktivní hodnota byla 0,9813 (95% CI, 0,9718–0,9878). Stadium I karcinomu plic bylo zachyceno u 42 účastníků (63,6 %). V kontrolním rameni byl karcinom plic diagnostikován v 75 případech u 72 pacientů (někteří měli synchronní plicní karcinom, 5,98 % z 1 186 účastníků). Stadium I karcinomu plic bylo zachyceno u 16 účastníků. Karcinom plic byl tedy ve větší míře diagnostikován při provádění LDCT.

Mortalita na plicní karcinom byla v LDCT screeningovém rameni 543/100 000 osob za rok (95% CI, 413–700) a 544/100 000 osob za rok (95% CI, 410–709) v kontrolním rameni (hazard ratio [HR], 0,993; 95% CI, 0,688–1,433). Celková mortalita byla v LDCT screeningovém rameni 1 655/100 000 osob za rok (95% CI, 1 422–1 916) a 1 742/100 000 osob za rok (95% CI, 1 494–2 019) v kontrolním rameni (HR, 0,947; 95% CI, 0,769–1,165). Mortalita na plicní karcinom a celková mortalita se v rámci dvou zkoumaných ramen statisticky významně nelišila. Design a samotné výsledky studie byly celkově limitované, senzitivita LDCT screeningu nízká. Zcela validní zhodnocení efektivity LDCT screeningu na redukci mortality na plicní karcinom tak v této studii možné nebylo [18].

MILD – THE MULTICENTRIC ITALIAN LUNG DETECTION TRIAL (NCT02837809)

Další italská studie byla započata v roce 2005 a ukončena v roce 2016. Jednalo se o studii prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou. Primárním cílem bylo zhodnocení 10leté celkové mortality a mortality na plicní karcinom při provádění LDCT oproti kontrolní skupině bez screeningu. Mezi další cíle patřilo porovnání efektivity dvou různých LDCT screeningových intervalů, zhodnocení dopadu LDCT na odvykání kouření, molekulární profilování rizika vzniku plicního karcinomu stanovením cirkulující DNA v krvi a molekulární profilování rizika vzniku plicního karcinomu stanovením microRNA v krvi a vzorcích tkáně.

Do studie bylo zařazeno 4 099 mužů a žen ve věku 49–75 let. Poměr muži versus ženy byl 66,3 % ku 3,7 %. Jednalo se o kuřáky nebo bývalé kuřáky s ukončeným kouřením v posledních 10 letech a s náloží minimálně 20 balíčkoroků, kteří byli dostatečně zdraví na to, aby pak mohli podstoupit případnou léčbu a neměli v anamnéze žádné zhoubné nádorové onemocnění v posledních 5 letech.

Účastníci byli randomizováni do ramen – 2 376 účastníků v LDCT screeningovém rameni a 1 723 účastníků v kontrolním rameni bez screeningu. LDCT screeningové rameno bylo dále rozděleno do dvou skupin – v jedné probíhal LDCT screening 1× ročně (1 190 účastníků) a ve druhé LDCT scree-

ning 1× za 2 roky (1 186 účastníků), to po celkovou dobu 10 let. Medián délky provádění LDCT screeningu byl 6,2 roku. K vyhodnocení lézí byl používán průměr nodulu, objem nodulu a VDT. Při nálezu subsolidních lézí se využívalo aktivní sledování a PET. Všichni jedinci bez ohledu na skupinu randomizace absolvovali program primární prevence, odběr krve a funkční plicní vyšetření. Kontroly probíhaly pomocí národních registrů.

Za 10 let trvání studie zemřelo ze všech zařazených 5,9 % účastníků (zemřelo 243 z 4 099 zařazených). Z 3 856 účastníků, kteří přežili, se jich na kontrolu po 9 letech dostavilo 3 607 (93,5 %), na kontrolu po 10 letech se dostavilo 2 739 (71 %). Celková mortalita byla 594/100 000 osob za rok (137 úmrtí) v LDCT screeningové skupině a 654/100 000 osob za rok (106 úmrtí) v kontrolní skupině. U 4,1 % pacientů se nepodařilo zjistit příčina úmrtí (3 účastníci LDCT screeningového ramena, 7 účastníků kontrolního ramena). Plicní karcinom byl diagnostikován 98 účastníkům (431/100 000 osob za rok) v LDCT screeningovém rameni a 60 účastníkům v kontrolním rameni (373/100 000 osob za rok). 10letý rozdíl v incidenci plicního karcinomu mezi oběma rameny byl nesignifikantní ($p = 0,84$). Stadium I plicního karcinomu bylo signifikantně více diagnostikováno v LDCT screeningovém rameni (49/98, 50 %) oproti kontrolní skupině (13/60, 21,7 %; $P = 0,0004$). V LDCT screeningovém rameni bylo provedeno rovněž statisticky signifikantně více radikálních resekcí pro plicní karcinom oproti kontrolní skupině (64/98 versus 16/60; $P = 0,0001$). 10letá mortalita na plicní karcinom byla 173/100 000 osob za rok (40 úmrtí) v LDCT screeningovém rameni a 247/100 000 osob za rok v kontrolním rameni (40 úmrtí, $P = 0,12$). Ze všech různých příčin úmrtí byl plicní karcinom jako příčina úmrtí sledán ve 29 % v LDCT screeningovém rameni a ve 38 % v kontrolním rameni. Kumulativní riziko celkové 10leté mortality bylo 5,8 % v LDCT screeningovém rameni a 6,5 % v kontrolním rameni, se statisticky nevýznamnou 20% (95% CI 3%–38%) redukcí rizika pomocí LDCT screeningu (HR 0,80; 95% CI 0,62–1,03, long-rang $P = 0,07$). Kumulativní riziko desetileté mortality na plicní karcinom bylo 1,7 % v LDCT screeningovém rameni a 2,5 % v kontrolním rameni, se statisticky významnou 39% (95% CI 5%–61%) redukcí rizika pomocí LDCT screeningu (HR 0,61; 95% CI 0,39–0,95, long-rang $P = 0,02$).

Sekundárním cílem studie bylo porovnat efektivity dvou různých LDCT screeningových intervalů. Účastníci, kteří byli zařazeni do skupiny LDCT po dvou letech, museli mít negativní nález na vstupním LDCT a v případě nového nálezu na LDCT byla radiologická kontrola prováděna dříve než za 2 roky. Ve skupinách se screeningovým LDCT po 1 a po 2 letech bylo nakonec přibližně stejné množství plicních karcinomů ve stadiu I, radikálních plicních resekcí a vzniku plicních karcinomů v in-

tervalu mezi screeningovými LDCT. Výsledky naznačují, že by LDCT ve 2letých intervalech, s případnou modifikací při novém nálezu, nemuselo mít menší účinnost než LDCT prováděné v intervalech 1× ročně, nicméně k potvrzení bude potřeba dalších studií.

Studie MILD je doposud jedinou screeningovou studií, která hodnotí screening plicního karcinomu probíhající po delší dobu (10 let). Výsledky dokládají efektivitu LDCT screeningu na redukci mortality na plicní karcinom, ne však celkové mortality. Prodloužení délky screeningu nad 5 let může přinést další snížení mortality na plicní karcinom [19].

LUSI – THE GERMAN LUNG CANCER SCREENING INTERVENTION TRIAL

Německá studie LUSI začala v roce 2007, výsledky byly publikovány v červnu 2019. Studie byla prospektivní, randomizovaná a kontrolovaná. Byla zaměřena na zhodnocení efektivity LDCT screeningu pomocí MSCT (multislice computed tomography) na redukci mortality plicního karcinomu.

Do studie bylo zařazeno celkem 4 052 dlouhodobých kuřáků z okolí Heidelbergu, ve věku 50–69 let. Poměr muži versus ženy byl 64,8 % : 35,2 %. Kritéria kopírovala studii NELSON (kritéria k zařazení: anamnéza kouření více než 10 cigaret denně po dobu minimálně 30 let nebo více než 15 cigaret denně po dobu minimálně 25 let, s ukončením kouření před 10 a méně lety).

Účastníci byli randomizováni do ramen – 2 029 účastníků v LDCT screeningovém rameni a 2 023 účastníků v kontrolním rameni bez screeningu. Účastníci v LDCT screeningové skupině absolvovali vstupní LDCT a potom 4 LDCT screeningová kola po 1 roce. Všichni bez ohledu na skupinu randomizace vyplňovali 1× v roce dotazníky, týkající se zdraví a kuřáckých návyků. Kontroly probíhaly pomocí lokálních registrů [20]. Průměrná doba observace byla 8,8 let. Studie se potýkala s množstvím falešně pozitivních nálezů.

HR (poměr rizik) pro mortalitu na plicní karcinom byl 0,74 (95%CI: 0,46–1,19; $p = 0,21$) pro muže a ženy dohromady. Statisticky významná redukce mortality na plicní karcinom při provádění LDCT byla prokázána u žen (HR = 0,31 [95%CI: 0,10–0,96], $p = 0,04$), ale ne u mužů (HR = 0,94 [95%CI: 0,54–1,61], $p = 0,81$). Výsledky ze studie LUSI potvrzují, že redukce mortality na plicní karcinom při provádění LDCT screeningu by měla být vyšší u žen než u mužů. Tato heterogenita může být dána rozdílnými relativními počty histologických podtypů plicního karcinomu mezi pohlavími. LDCT screening neprokázal signifikantně významnou redukci celkové mortality pro muže a ženy dohromady (HR = 0,99 [95%CI: 0,79–1,25], $p = 0,95$) [21].

UKLS – THE UK LUNG CANCER SCREENING TRIAL (ISRCTN 78513845)

Britská studie byla započata v roce 2011. Předpokládaná perioda observace účastníků je kolem 10 let. Jedná se o studii prospektivní, randomizovanou a kontrolovanou. Primárním cílem je provést ve Velké Británii pilotní studii, zkoumající přínos LDCT ve screeningu plicního karcinomu u vysoce rizikové populace. Studie je zaměřena na časnou detekci plicního karcinomu a na základě získaných dat by mělo dojít k ulehčení v rozhodování o zavedení národního screeningu v rámci NHS (National Health Service, národní zdravotní služby). Jde tedy o to, analyzovat efektivitu LDCT screeningu, určit optimální náborové parametry, ideální screeningový management, čtení LDCT, léčebné strategie, psychologické konsekvence a ekonomickou stránku screeningu.

Dotazníky byly zaslány celkem 247 354 mužům a ženám. Z toho celkem 8 729 jedinců bylo shledáno vhodnými k zařazení. Do studie bylo nakonec zařazeno 4 055 účastníků ve věku 50–75 let, kteří bydleli v oblasti Liverpool, Knowsley, Sefton, Cambridgeshire, Peterborough a Bedfordshire. Kritérium k zařazení bylo následující: riziko vzniku plicní rakoviny $\geq 5\%$ dle LLP (Liverpool Lung Project) modelu rizika vzniku plicního karcinomu. LLP model odhaduje pravděpodobnost vzniku plicního karcinomu v následujících 5 letech. Je založený na výpočtu kombinace rizikových faktorů, které byly zjišťovány pomocí dotazníků (dotazník zahrnoval otázky týkající se věku, pohlaví, délky a intenzity kouření, předchozích plicních onemocnění jako například CHOPN, emfyzém, tuberkulóza, předchozích nádorových onemocnění, rodinné zátěže a expozice azbestu).

Nebyli zařazeni jedinci s: těžkými komorbiditami znemožňujícími screening nebo případnou léčbu, s provedeným CT hrudníku v posledním roce před zahájením screeningu a jedinci, kteří nebyli schopni ležet rovně na zádech.

Účastníci byli randomizováni do ramen – 2 028 účastníků LDCT screeningové rameno (1 994 podstoupilo LDCT) a 2 027 kontrolní rameno bez screeningu. Všichni bez ohledu na skupinu randomizace podstoupili ze startu spirometrii, byla jim odebrána krev a vzorky sputa. Jedinci zařazení v LDCT screeningovém rameni absolvovali vstupní LDCT hrudníku. Účastníci v kontrolním rameni jsou sledováni a diagnostikováni dle standardní klinické praxe. V obou ramenech se zaznamenávají zdravotní komplikace a příčiny úmrtí. Kontroly probíhají pomocí národních registrů.

LDCT byla prováděna ve 2 nemocnicích (Liverpool Heart and Chest Hospital, Papworth Hospital). K vyhodnocení lézí byl používán průměr nodulu, objem nodulu a VDT. Screeningový protokol s následně prováděnými LDCT se odvíjel od výsledku vstupního LDCT.

Kompletní výsledky studie, včetně dat o mortalitě nejsou zatím k dispozici. Plicní karcinom byl v LDCT screeningovém rameni diagnostikován celkem 42 účastníkům (2,1 % z 1994), z toho byla diagnóza stanovena u 34 účastníků vstupním LDCT a u 8 účastníků při LDCT po 1 roce. Noduly větší než 50 mm³ nebo 5 mm v průměru byly při tom detekovány u 536 účastníků, u 41 z nich se nakonec potvrdil plicní karcinom (1 pacient měl diagnostikován plicní karcinom při nálezů nodulu v rozmezí 15–50 mm³). Stadium I plicního karcinomu bylo diagnostikováno 28 účastníkům (66,7 % ze 42). Stadium I a II mělo dohromady 36 účastníků (85,7 % ze 42) a 35 účastníků postoupilo chirurgickou resekci jako hlavní metodu léčby [22].

UKLS studie potvrdila, že lze detekovat plicní karcinom v časném stadiu. Spolu s ostatními evropskými studii může přispět k zavedení celoplošného screeningu pomocí LDCT. Na celkové výsledky si musíme počkat.

DISKUZE

Screening plicního karcinomu je velmi aktuálním tématem, probíhala a probíhá celá řada studií. Dosud největší studie NLST prokázala, že LDCT screeningem byla snížena mortalita na plicní karcinom o 20 % oproti screeningu pomocí skiagramu hrudníku. Na základě výsledků této studie byl v USA od roku 2014 zaveden plošný screening rizikových pacientů pomocí LDCT.

V Evropě mezi největší screeningové studie patří NELSON, DLCST, ITALUNG, DANTE, MILD, LUSI a UKLS. Studie NELSON prokázala u mužů 26% redukci mortality na plicní karcinom při provádění LDCT screeningu oproti kontrolní skupině bez screeningu. Žen bylo ve studii zařazeno málo, ale redukce mortality se zdála být ještě výraznější (39 %). Efektivitu LDCT screeningu rovněž potvrdila studie MILD, ve které bylo kumulativní 10leté riziko mortality na plicní karcinom statisticky významně redukováno pomocí LDCT o 39 % a riziko celkové mortality statisticky nevýznamně redukováno o 20 % oproti kontrolní skupině bez screeningu. Studie LUSI prokázala statisticky významnou redukci mortality na plicní karcinom při provádění LDCT screeningu pouze u žen, nebyla prokázána signifikantně významná redukce celkové mortality pro muže a ženy dohromady. Studie ITALUNG prokázala statisticky nevýznamnou redukci mortality na plicní karcinom a celkové mortality pomocí LDCT screeningu oproti kontrolní skupině bez screeningu. Ve studii DLCST a DANTE nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v mortalitě na plicní karcinom ani v celkové mortalitě. Na celkové výsledky studie UKLS si musíme počkat, nicméně již nyní ze získaných dat lze uzavřít to, že většina nalezených plicních karcinomů pomocí LDCT byla v časném stadiu.

Studie NLST srovnávala efektivitu LDCT screeningu plicního karcinomu oproti screeningu pomocí skiagramu hrudníku. K vyhodnocení lézí se používal průměr nodulu. Evropské studie byly převážně menšího rozsahu a jen mírně se lišily v náborových kritériích (věk, anamnéza kouření). K vyhodnocení lézí se navíc používal objem nodulu a VDT. Radiologická hodnotící LDCT kritéria se často lišila, stejně tak se často lišil počet screeningových kol a jejich intervaly. Nerovnoměrnou randomizací měla jednoznačně studie MILD. Design studie DANTE byl limitovaný, senzitivita LDCT screeningu nízká a samotné výsledky lze zhodnotit jako ne zcela validní. Ve většině studií byl plicní karcinom pomocí LDCT detekován v časném stadiu. Některé studie (NELSON, LUSI) naznačují, že větší benefit ze screeningu plicního karcinomu pomocí LDCT by měly mít ženy. Výsledky výše uvedených studií jsou dostatečným důvodem k zavedení screeningu plicního karcinomu v Evropě. V České republice se o programu časného záchytu bronchogenního karcinomu intenzivně jedná. Je dost možné, že se LDCT screening bude výhledově rutinně kombinovat s biomarkery, díky čemuž se zvýší celková efektivita screeningu.

Otázkou zůstává cost-efektivita. Screening je poměrně drahou záležitostí. Pokud vezmeme v úvahu náklady nejen na léčbu plicního karcinomu, ale i na léčbu jiných onemocnění, u kterých je kouření rizikovým faktorem, screening cost efektivní je. K zamyšlení je, že v poměrně velké části studií nedošlo pomocí LDCT screeningu ke snížení celkové mortality. Což lze logicky vysvětlit tím, že silní kuřáci zařazení ve studiích umírali na jiná onemocnění než karcinom plic. Kouření bylo rovněž rizikovým faktorem pro rozvoj těchto onemocnění (například jiné formy nádorových onemocnění, onemocnění kardiovaskulárního systému, CHOPN).

ZÁVĚR

Závěrem je nutné zdůraznit, že screening má rozhodně smysl. Spolu s ním musí probíhat intervence stran odvykání kouření a preventivní programy. Jedině tak se do budoucna podaří snížit incidenci a mortalitu plicního karcinomu, ale i incidenci a mortalitu jiných onemocnění, u kterých je kouření rizikovým faktorem.

LITERATURA

1. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of Lung Cancer. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30(2):93–98.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394–424.

3. Skříčková J, Kolek V. Základy moderní pneumoonkologie 2. rozšířené vydání, Maxdorf 2012.
4. Royal College of Physicians. London, United Kingdom: Royal College of Physicians; 1962. Smoking and health. A report on smoking in relation to lung cancer and other diseases. [Google Scholar]
5. Terry LL. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1964. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. In: U-23 U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Public Health Service; Publication No. 1103. [Google Scholar]
6. Hillman BJ et al. The appropriateness of employing imaging screening technologies: Report of the methods committee of the ACR task force on screening technologies, JACR. 2004;1(11):861-864.
7. Kubík A, Polák J. Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. Cancer 1986; 57(12):2427-2437.
8. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhm JR, Bernatz PE, Payne WS, Pairolero PC, Bergstralh EJ. Screening for lung cancer. A critique of the Mayo Lung Project. Cancer 1991; 67(4 Suppl):1155-1164.
9. Aberle DR, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011; 258:243-253.
10. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med 2011; 365:395-409.
11. De Koning HJ et al. J Thorac Oncol 2018; 13(suppl):Abstr PL02.05.
12. Zhao RY, Xie X, Koning JH, Mali PW, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011; 11(1A):S79-S84.
13. Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish Lung Cancer Screening Trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. Thorax 2012; 67:296-301.
14. Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, Clementsen PF, Hansen H, Larsen KR, Mortensen J, Rasmussen JF, Seersholm N, Skov BG, Thomsen LH, Tønnesen P, Pedersen JH. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with Focus on High-Risk Profiling. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(5): 542-551.
15. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. Thorax 2014; 69:574-579.
16. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, Spinelli C, Falaschi F, Grazzini M, Innocenti F, Ronchi C, Paci E. ITALUNG Study Research Group. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. Lung Cancer 2009; 64(1):34-40.
17. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. The ITALUNG Working Group. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. Thorax 2017; 72(9):825-831.
18. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. DANTE Study Group. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 15;191(10): 1166-1175
19. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged Lung Cancer Screening Reduced 10-year Mortality in the MILD Trial [published online ahead of print, 2019 Apr 1]. Ann Oncol 2019; 30(7):1162-1169.
20. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Eichinger M, Optazait DE, Puderbach M, Wielpütz M, Kauczor HU, Tremper J, Delorme S. Randomized Study on Early Detection of Lung Cancer with MSCT in Germany: Results of the First 3 Years of Follow-up After Randomization. J Thorac Oncol 2015; 10(6):890-896.
21. Becker N, Motsch E, Trotter A, Heussel CP, Dienemann H, Schnabel PA, Kauczor HU, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening – results from the randomised German LUSI trial. Int J Cancer 2019; doi: 10.1002/ijc.32486. [Epub ahead of print]
22. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, Green BA, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. Health Technol Assess 2016; 20(40):1-146.

Došlo: 1. 3. 2020

Adresa:
MUDr. Marie Drösslerová
Pneumologická klinika, 1. LF UK
Thomayerova nemocnice
Víteňská 800
140 59 Praha 4
Česká republika
e-mail: marie.drosslerova@ftn.cz

Současný stav predikce odpovědi na léčbu nemalobuněčných plicních karcinomů z pohledu rutinní diagnostiky. Zkušenosti našeho pracoviště

D. Skanderová^{1,2}, J. Škarda^{1,2}, T. Tichý^{1,2}, †V. Kolek³, G. Kořínková^{1,2}, Z. Kolář^{1,2}

¹Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc;

²Ústav molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci;

³Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

State of the art of predicting response to non-small-cell lung carcinoma therapy from the perspective of routine diagnostic procedures: our center's experience

Today, assessing prediction of response to non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) therapy is a standard procedure. Besides histological confirmation and tumor subtyping, it has an irreplaceable role, in particular detecting EGFR, ALK or ROS1 mutations in adenocarcinoma or NSCLC not otherwise specified. Of increasing importance is testing for PD-L1 expression to decide on immunotherapy.

The main pitfall of the tests is that in many cases, small endoscopic samples are evaluated, thus providing inadequate amounts of material for assessing predictive markers following immunohistochemical typing. Another major problem is tumor heterogeneity in PD-L1 expression.

Keywords: non-small-cell lung carcinoma, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, treatment response prediction, immunotherapy, ALK, ROS1, EGFR, PD-L1

SOUHRN

Hodnocení predikce odpovědi na terapii nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) patří dnes již mezi standardní postupy a mimo histologické verifikace a subtypizace nádoru má nezastupitelnou hodnotu, zejména pak vyšetření mutací EGFR, ALK, ROS1 u adenokarcinomu či NSCLC, NOS. Stále většího významu nabývá hodnocení exprese PD-L1 za účelem podání imunoterapie.

Hlavním úskalím prováděných vyšetření je převážné hodnocení z malých endoskopických vzorků, a tedy v mnoha případech nedostatečné množství materiálu k vyšetření prediktivních markerů po imunohistochemické typizaci. Velkým problémem je též nádorová heterogenita u exprese PD-L1.

Klíčová slova: nemalobuněčný plicní karcinom, adenokarcinom, spinocelulární karcinom, predikce odpovědi na léčbu, imunoterapie, ALK, ROS1, EGFR, PD-L1

ÚVOD

Bronchogenní karcinom patří celosvětově mezi nádory s nejvyšší úmrtností. Pětileté přežití se i přes léčbu pohybuje v závislosti na stadiu onemocnění od 60 % (u časných stadií) do 5 % (u pokročilého stadia). Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) tvoří přibližně 85 % všech plicních karcinomů a navzdory léčebným snahám, při nepřítomnosti terapeuticky ovlivnitelných mutací, je me-

dián přežití u pokročilého onemocnění okolo jednoho roku.

Nemalobuněčné plicní karcinomy patří mezi solidní nádory s vysokou mutační zátěží, ale jen některé mutace jsou významné z hlediska tumorigeneze, tzv. "driver" mutace.

Výskyt jednotlivých typů mutací je však odlišný u různých subtypů NSCLC. S tím souvisí důraz

kladený na přesnou typizaci nádoru, která je nyní prováděna především z drobných endoskopických vzorků. Rozšiřuje se úloha imunohistochemie v typizaci nádorů, od čeho se odvíjí nutnost racionálního zacházení s bioptickým materiálem tak, aby byl zachován dostatek nádorové tkáně pro molekulární vyšetření [1,2,3,4,7].

PLICNÍ ADENOKARCINOM

Adenokarcinom plic je maligní epitelový nádor s glandulární diferenciací, acinárním, papilárním, mikropapilárním, lepidickým a solidním růstem, s produkcí mucinu nebo expresí pneumocytových markerů imunohistochemicky (TTF-1, napsin A). Zastoupení adenokarcinomu je zhruba 45 % z celkového počtu nemalobuněčných plicních karcinomů.

Z hlavních známých genetických alterací, tj. mutací EGFR, KRAS, BRAF, HER2, ALK, ROS1, RET jsou klinicky nejdůležitější mutace EGFR, translokace ALK a ROS1 [4,7].

MUTACE GENU EGFR

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) je transmembránový receptor, jehož gen EGF je uložen na krátkém raménku 7. chromozomu. EGFR patří do skupiny receptorů ErbB a podskupiny čtyř příbuzných tyrosinkinázových receptorů: EGFR (ErbB-1), HER2/neu (ErbB-2), Her 3 (ErB-3) a Her 4 (Erb-4). Deficientní signalizace EGFR a dalších tyrosinkinázových receptorů je spojena s onemocněním, jako je Alzheimerova choroba, zatímco overexpresie je asociována s tvorbou nádorů.

Podstatou aktivace EGFR je vazba ligandu na extracelulární doménu receptoru, což vede ke změně jeho konformace a vzniku homodimerů (EGFR-EGFR) či heterodimerů (např. EGFR-neu). Tato konformační změna je zásadní pro následnou aktivaci cytoplazmatické tyrosinkinázové domény, která pak dále interaguje s dalšími molekulami s návazností řady signálních kaskád. Aktivace EGFR má za následek změny v genové a proteomové expresi buňky, což vede k podpoře proliferace, motility, angiogeneze, invazivního růstu, odolnosti vůči buněčné smrti a vzniku metastatického fenotypu buněk.

Funkce EGFR může být narušena zvýšenou (konstitutivní) aktivitou tyrosinkinázové domény. Onkogenní mutace EGFR se dělí na „aktivující“ a „rezistentní“. Aktivující mutace v intracelulární tyrosinkinázové doméně EGFR vedou ke zvýšené a neregulované aktivitě, a tím významně podporují nádorový růst. Na zvýšené aktivitě EGFR se dále může podílet i amplifikace genu na úrovni DNA.

U plicního adenokarcinomu nastává mutace v kinázové doméně receptorové tyrosinkinázy a ve-

de ke konstitutivní aktivaci receptoru bez přítomnosti ligandu.

Nejčastějšími mutacemi jsou mutace v exonech 18, 19, 20 a 21, které kódují část kinázové domény EGFR. Přibližně 90 % těchto mutací zahrnují delece v exonu 19 a bodovou mutaci v kodonu L858R exonu 21 [1,5,6,7,9].

Tyto mutace jsou vysoce specifické pro plicní adenokarcinom. Genetické alterace dalších hlavních genů plicního adenokarcinomu jako KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET se v přítomnosti EGFR mutací nevyskytují, jsou vzájemně exkluzivní.

Výskyt EGFR mutací u plicního adenokarcinomu se udává u evropské populace mezi 10–20 %, vyšší je podíl žen a nekuřáků. U asijské populace je výskyt vyšší (30–40 %) [7].

METODA PRŮKAZU MUTACE EGFR

Mutace EGFR lze prokazovat přímým sekvenováním, fragmentační analýzou nebo metodou PCR v reálném čase. Senzitivitu lze zvýšit i za pomoci makro/mikrodisekce. Metody využívající fluorescenční in situ hybridizace (FISH) nejsou pro detekci mutací EGFR vhodné. Imunohistochemické vyšetření mutací EGFR není doporučeno a rutinně se nepoužívá.

Prokázaná přítomnost EGFR mutací predikuje příznivou odpověď na léčbu inhibitory tyrosinkinázy. Syntetické molekuly označované jako inhibitory tyrosinkináz mají schopnost aberantní aktivitu EGFR zablokovat.

Inhibitory tyrosinkináz působí intracelulárně. Vážou se na adenosin trifosfátovou komponentu EGFR, a tak inhibují autofosforylaci EGFR. Tím zabraňují přenosu signálu.

Mezi klinicky používané léky, které patří do skupiny inhibitorů tyrosinových kináz, patří erlotinib, gefitinib a afatinib. Nedávno byl uveden tyrosinkinázový inhibitor třetí generace osimertinib (účinný i u pozitivitu nádorových buněk na mutaci T790M) [6,9,16]. T790M je v naprosté většině případů v průběhu léčby sekundárně vzniklá mutace, podmíněná substitucí aminokyseliny threoninu v pozici 790 za methionin a vyskytuje se u 40–60 % pacientů s rezistencí vůči tyrosinkinázovým inhibitorům 1. a 2. generace. Důležitá je i včasná detekce primární mutace EGFR T790M [16].

HISTOLOGICKÉ TYPY ADENOKARCINOMŮ ČASTĚJI SPOJENÉ S EGFR MUTACEMI

Zvýšený výskyt mutací EGFR je udáván u adenokarcinomů s dominantním lepidickým, papilárním či acinárním způsobem růstu, bez výraznějších cytologických atypií. Dominantní růstový typ nádoru je však možné posoudit až z resekatu. Morfologie v malých vzorcích bývá často obtížně hodnotitelná [1,2,7].

NAŠE ZKUŠENOSTI S VYŠETŘOVÁNÍM EGFR MUTACÍ VE FN OLOMOUC

U našich pacientů byl výskyt EGFR mutací v roce 2018 14 %. Nejčastěji byly zastoupeny mutace v exonu 19 a 21. Vyšetření bylo prováděno z parafinových bloků, cytologických nátěrů a z cytobloků metodou polymerázové řetězové reakce v reálném čase (Real-time PCR) kitem cobas EGFR Mutation test.

Testování mutačního stavu genu EGFR se provádí u všech nemocných s diagnózou adenokarcinomu, nemalobuněčného karcinomu spíše adenokarcinomu, adenoskvamózního karcinomu a nemalobuněčného karcinomu NOS (malé vzorky). V resekátech je možno stanovit diagnózu velkobuněčného karcinomu, či sarkomatoidního karcinomu se složkou adenokarcinomu, které jsou také předmětem testování.

Testování EGFR u skvamózního karcinomu se rutinně neprovádí. Pokud je provedeno, pak pouze na vyžádání klinika.

Metoda, kterou je testováno, musí obsahovat aktivní i rezistentní mutace (např. EGFR T790M). Vlastní výsledek je vždy doplněn komentářem o charakteru a významu detekovaných mutací. (Pozn.: výčet testovaných diagnóz platí i pro testování ALK, ROS1.)

REZISTENCE NA TERAPII INHIBITORY EGFR

Ačkoliv léčba karcinomů plic inhibitory tyrosinkináz vedla ke zlepšení prognózy pacientů s mutací EGFR, většina odpovědí byla dočasná a po čase došlo k progresi onemocnění (přibližně po 7–12 měsících). Rezistence se může vyskytovat primárně (de novo), nebo až po cílené terapii (po vyselektování rezistentního klonu). U většiny pacientů jde právě o získanou rezistenci, která je nejčastěji (okolo 50 %) způsobena mutací v exonu 20 EGFR, kódujícího T790M, kde dochází k náhradě threoni-

nu methioninem, a tak dojde ke změně konfigurace kinázové domény a k zesílení afinity k ATP, což koresponduje se snížením afinity k tyrosinkinázám 1. generace [17].

Druhý nejčastější mechanismus (v 5–20 %) zahrnuje amplifikaci MET s následnou inhibicí EGFR signální cestou PI3K-AKT-mTOR.

Další způsoby rezistence jsou kvůli mutacím v PIK3CA, HER2, BRAF. Ve 30 % je rezistence způsobena neznámými mechanismy [1,6,9].

CHROMOZOMÁLNÍ PŘESTAVBA GENU ALK

Gen ALK (anaplastic lymphoma kinase) je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 2 (p23) a kóduje transmembránový protein ALK s tyrosinkinázovou aktivitou. Z genetických alterací genu ALK je kromě mutace a amplifikace důležitá zejména přestavba, resp. translokace či inverze, která vede ke zvýšené expresi proteinu ALK a která je popisována u nemalobuněčného karcinomu plic, u anaplastického velkobuněčného lymfomu z T-buněk (ALCL) a u zánětlivého myofibroblastického tumoru. Inverze genu ALK je přítomna u 4–5 % adenokarcinomů plic. Inverzním partnerem je zde nejčastěji gen EML4 za vzniku fúzního genu EML4-ALK. Díky této fúzi dochází k expresi fúzního proteinu s konstitutivně aktivní ALK kinázovou doménou, což vede k aktivaci PI3K-AKT a MAPK-ERK signální dráhy a rozvoji plicního karcinomu.

Tento fúzní gen tvoří asi 90 % ze všech ALK translokací, dalšími méně častými fúzními partnery jsou geny KIF5B, LKC1, TFG.

Podobně jako EGFR mutace je translokace ALK častější u nekuřáků, bez současné EGFR či K-RAS mutace. Výskyt ALK translokací se udává u mladších pacientů (medián věku o 10 let nižší než u EGFR mutací) a bez etnických rozdílů.

Přestavba genu ALK je u nemalobuněčného karcinomu plic pozitivním prediktivním faktorem odpovědi na léčbu ALK tyrosinkinázovými inhibitory crizotinibem, alectinibem, ceritinibem, brigatinibem, lorlatinibem a současně negativním prediktivním faktorem odpovědi na léčbu tyrosinkinázovými inhibitory EGFR.

VYŠETŘENÍ ALK

Pro diagnostiku přestavby ALK je doporučeno primárně vyšetření pomocí imunohistochemie kitem Ventana anti-ALK (D5F3) CDx Assay či pomocí monoklonálních protilátek D5F3 či 5A4. Za ALK pozitivní jsou považovány nádory imunohistochemicky silně pozitivní, tj. vykazující silnou granulózní cytoplazmatickou pozitivitu (v jakémkoli procentu nádorové tkáně).

Při sporném výsledku imunohistochemie je prováděno vyšetření metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH).

Tabulka 1: Přehled vyšetřovaných prediktorů u NSCLC ve FN OL v roce 2018

Vyšetřovaný prediktor	Zastoupení pacientů v %
EGFR	14
ALK IHC	7,9
ALK FISH	1,7
ROS1 IHC	6
ROS1 FISH	3
PD-L1 vysokí exprese	23
PD-L1 nízká exprese	60

Dostupné studie uvádějí výskyt přestavby genu ALK ve 4–5 % plicních adenokarcinomů. U všech pacientů šlo o adenokarcinom bez současné EGFR mutace s fyziologickým počtem kopií genu EGFR [1,2,3,6,7].

HISTOLOGICKÉ TYPY ADENOKARCINOMU SPOJENÉ ČASTĚJI S TRANSLOKACÍ ALK

Udává se častější výskyt translokace ALK u adenokarcinomů hůře diferencovaných, než jsou adenokarcinomy s mutacemi EGFR, s acinárním nebo solidním typem růstu, produkcí mucinu, event. přítomností buněk typu pečetiho prstenu [1,2,3].

NAŠE ZKUŠENOSTI S VYŠETŘOVÁNÍM ALK TRANSLOKACÍ

Zastoupení traslokace ALK u našich pacientů v roce 2018 bylo 7,9 % (imunohistochemicky), respektive 1,7 % (metodou FISH) (tab. 1). Jednalo se převážně o nekuřáky s nemutovaným (wild type) EGFR adenokarcinomem. Vyšetření ALK je indikováno u totožných typů nádorů jako EGFR. Vyšetření je prováděno certifikovaným kitem Ventana ALK D5F3 CDx Assay s použitím primární monoklonální králičí protilátky. U případů, které byly slabě nebo středně silně pozitivní, případně nejednoznačné, bylo doplněno vyšetření metodou FISH. Testování u dlaždicobuněčného karcinomu se provádí jen na žádost klinika.

V našem souboru se objevil jeden FISH pozitivní případ bez průkazu detekce v imunohistochemickém vyšetření (včetně opakovaného vyšetření). Tento úkaz však nebyl zcela objasněn (nelišil se způsob zpracování materiálu ani metoda imunohistochemického vyšetření).

Dle literatury je diskrepance mezi imunohistochemickým vyšetřením ALK exprese a výsledky vyšetření metodou FISH udávána okolo 36 % (ať už jde o pozitivitu IHC a negativitu FISH či naopak o průkaz translokace metodou FISH a negativitu v IHC vyšetření) [17].

PŘESKUPENÍ GENU ROS1

ROS1 patří do rodiny tyrosinkinázových receptorů (RTK) a je evolučně blízko rodině ALK. Gen ROS1 je lokalizován na 6. chromozomu (6q22) a kóduje transmembránový receptorový protein s unikátními vlastnostmi.

Přeskupení genu ROS1 je u nemalobuněčných karcinomů plic vzácné, vyskytuje se u NSCLC v 1–2 %. Dále přeskupení genu ROS1 bylo nedávno objeveno v buňkách glioblastomu (méně než 1 %) [18]. V této buněčné linii byla prokázána intrachromozomální delece na chromozomu 6 s fúzí genu FIG s ROS1. Od té doby bylo nalezeno mnohem

více fúzních partnerů ROS1. Mezi známé ROS1 fúzní partnery v plicních karcinomech patří FIG, CD74, SLC34A2 a SDC4. CD74-ROS1 je nejfrekvencovanější fúzí.

TESTOVÁNÍ ROS1

Testování ROS1 je prováděno primárně metodou imunohistochemie, za předpokladu negativity mutace EGFR a přeskupení ALK genu. Všechny imunohistochemicky pozitivní výsledky musí být následně ověřeny metodou FISH. Za ROS1 pozitivní jsou považovány nádory FISH pozitivní. Testování pomocí Real-time PCR není v tuto chvíli pro rutinní diagnostiku doporučováno [1,2,3,6,7].

NAŠE ZKUŠENOSTI S TESTOVÁNÍM ROS1

Imunohistochemicky prokazujeme přítomnost fúzního proteinu ROS1 králičí monoklonální protilátkou klon D4D6, Ventana. Pozitivní výsledek představuje jakékoliv procento nádorové tkáně, v níž nádorové buňky vykazují silnou granulární cytoplazmatickou pozitivitu.

V roce 2018 bylo na našem pracovišti vyšetřeno imunohistochemicky 229 pacientů, pozitivita byla prokázána u 14 pacientů (6 % případů). Z těchto případů byly FISH pozitivní pouze 4 případy (3 %) (tab. 1).

Stejně jako v případě EGFR jsou testovány adenokarcinomy či nemalobuněčné karcinomy s glandulární složkou. Případy s pozitivním imunohistochemickým výsledkem jsou dle doporučení automaticky testovány na přeskupení ROS1 metodou FISH.

Případů s imunohistochemickou pozitivitou ROS1 fúzního proteinu je více než případů FISH pozitivních. Důvodem může být exprese v infiltrujících makrofázích, v aktivovaných neumocytech a v oblastech bronchiolární metaplazie [1,2,3,6,7].

MUTACE GENU BRAF

Protein BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) je serin/treoninová proteinová kináza, která je zapojená v signální kaskádě RAS-RAF. Aktivující mutace BRAF, postihující kinázovou doménu, jsou časté u melanomu (mutace p600) a byly rovněž popsány u dalších nádorů, včetně kolorektálního adenokarcinomu a papilárního karcinomu štítné žlázy. U nemalobuněčných karcinomů plic tvoří minoritní podíl – přibližně 3 %. Inhibitor mutovaného BRAF (pV600E) vemurafenib se užívá k léčbě pokročilých stadií maligního melanomu.

Mutace BRAF se vyšetřuje jen na žádost klinika kitem BRAF pVal600Glu (IntelMed), zejména pak podtypu mutace genu BRAF V600E. Tato mutace

představuje 90 % mutací genu BRAF. Na našem pracovišti nebyl v roce 2018 vyšetřen jediný případ.

MUTACE KRAS GENU

Gen KRAS (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) patří do rodiny RAS onkogenů (spolu s NRAS a HRAS), jejichž aktivita je regulována vazbou a štěpením GTP. Podstatou onkogenní aktivity genu KRAS jsou mutace inhibující hydrolyzu GTP, což vede ke zvýšené aktivitě proteinu KRAS.

Přibližně 20 % primárních plicních adenokarcinomů nese mutaci genu KRAS, u dlaždicobuněčných karcinomů či u malobuněčných karcinomů jsou mutace genu KRAS popisovány zcela výjimečně.

Plicní adenokarcinomy s mutovaným genem KRAS se vyskytují spíše u mužů kuřáků a je pro ně typická kratší doba přežití. Typicky se jedná o solidně rostoucí adenokarcinomy s výraznými buněčnými atypii a o mucinózní adenokarcinomy.

Přítomnost mutace genu KRAS u plicních karcinomů lze považovat za prognostický marker, její prediktivní hodnota je značně omezená. Současné poznatky ukazují, že mutace v genech EGFR a KRAS se navzájem téměř vylučují, a tudíž lze předpokládat, že je-li přítomna mutace genu EGFR, je riziko primární rezistence proti EGFR inhibitorům, založené na konstituční aktivitě mutovaného KRAS, zanedbatelné [5]. Vyšetření KRAS mutací se rutinně neprovádí.

AMPLIFIKACE GENU MET

U 1–7 % pacientů s primárním plicním adenokarcinomem lze nalézt amplifikaci onkogenu MET, jehož proteinový produkt je receptor s tyrosinkinázovou aktivitou, spřažený se signálními drahami RAS-RAF a PI3K-AKT-mTOR. Jeho role jako onkogenního aktivátoru výše uvedených drah je analogická EGFR, navíc je zvýšená aktivita MET podkladem až 20 % případů sekundární rezistence k léčbě inhibitory tyrosinkinázové aktivity EGFR (gefitinib, erlotinib). Blokáce c-MET vede k obnovení senzitivity nízkomolekulární inhibitory (ARQ-197).

V poslední době se ukazuje, že terapeuticky ovlivnitelné, a tedy klinicky významné, mohou být nejen případy s amplifikací MET, ale i případy s jeho overexpresí či s mutací v exonu 14 [1,2,3].

DLAŽDICOBUNĚČNÝ KARCINOM

Dlaždicobuněčný karcinom plic je maligní epitelový nádor, pro který je histologicky charakteristické rohovění či mezibuněčné můstky. Morfologicky se může jednat i o nediferencovaný NSCLC, který exprimuje imunohistochemické markery dlaždicobuněčné diferenciace (exprese p40, p63, CK5 nebo

CK5/6). Dlaždicobuněčný karcinom se dělí na tři podskupiny: rohovějící dlaždicobuněčný karcinom, nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom a bazaloidní dlaždicobuněčný karcinom. Spinocelulární karcinom je velmi silně spojen s kouřením cigaret. Jeho vznik, stejně jako u ostatních typů karcinomu plic, může být sdružen i s profesionálním vystavením působení škodlivých látek, přičemž největší vztah je pozorován k expozici arzenu a jeho sloučeninám. Zastoupení dlaždicobuněčného karcinomu činí zhruba 35 % z celkového počtu nemalobuněčných plicních karcinomů [7].

Genové a proteinové alterace jsou u dlaždicobuněčného karcinomu velmi variabilní, mnohočetné a poměrně nespecifické. I proto jsou výsledky molekulárních a genomických studií a jejich následné převedení do konkrétních diagnostických a léčebných postupů stále problematické. Nejčastěji jsou popisovány amplifikace genu pro FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) a mutace v FGFR2, DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2) a PIK3CA (phosphatidylinositol-bisphosphate 3-kinase). V současnosti probíhají klinické zkoušky s inhibitory FGFR1 a DDR2, u kterých byla u pacientů se skvamózním karcinomem popsána velmi nadějná terapeutická odpověď [1].

Dlaždicobuněčný karcinom se v současné době na přítomnost mutací rutinně netestuje. Reflexně je prováděn imunohistochemický průkaz exprese PD-L1. Exprese PD-L1 v nádorových buňkách může predikovat odpověď na imunoterapii.

IMUNOTERAPIE NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC A PREDIKCE ODPOVĚDI NA IMUNOTERAPII

V současné době je značná pozornost věnována možností léčebného ovlivnění inhibiční dráhy PD-1/PD-L1, která je také označována jako dráha programované buněčné smrti.

PD-1 je transmembránový glykoprotein, který je kódován genem *PDCD1*. Gen se nachází na 2. chromozomu a obsahuje 5 exonů. Je exprimován zejména na aktivovaných T-lymfocytech, B-lymfocytech, NK buňkách, aktivovaných monocyttech a dendritických buňkách. Nejdůležitější funkcí PD-1 je inhibice T lymfocytů.

PD-L1 (a PD-L2) jsou ligandy specificky se vážající na receptor PD-1. Jde o transmembránové glykoproteiny imunoglobulinové povahy.

PD-1/PD-L1 dráha stimuluje apoptózu T lymfocytů. PD-1/PD-L1 signalizace ovlivňuje také metabolismus T lymfocytů, a to inhibicí glykolýzy a metabolismu aminokyselin a současně zvýšením oxidace mastných kyselin, což ve svém důsledku vede ke snížení proliferace T lymfocytů a ke vzniku tzv. vyčerpaných lymfocytů.

Aktivací PD-1/PD-L1 dochází tedy ke zvýšení inhibičního signálu, ke snížení účinnosti imunitních mechanismů a ke snížení protinádorové aktivity.

Nádorové buňky exprimující PD-L1 ligand mohou „zneužít“ tyto inhibiční mechanismy, a tak uniknout imunitnímu dohledu.

V současné době jsou k dispozici monoklonální protilátky blokující receptor PD-1, ale i ligand PD-L1. Mezi anti-PD-1 protilátky patří IgG4 monoklonální protilátka nivolumab, pembrolizumab, mezi anti-PD-L1 protilátky atezolizumab, durvalumab, avelumab.

Jako nejspolehlivější prediktor pro odpověď na léčbu určitými inhibitory se jeví míra exprese PD-L1 v nádorové tkáni. Ukazuje se také, že exprese PD-L1 se může měnit během života a léčby nádorového onemocnění, a také že v různých částech nádoru může být různá [8,10,11,12,13,14,19].

Expresi PD-L1 vyšetřujeme anti-PD-L1 králičí monoklonální protilátkou firmy DAKO, klon 22C3. Za pozitivní výsledek je považována exprese protilátky na membránách nádorových buněk ve více než 1 %. Dále je nutné stanovit, v jakém procentu nádorové tkáně je protilátka pozitivní. Pacienty s expresí PD-L1 dělíme na základě procenta pozitivních nádorových buněk na tzv. vysoké expresory (pozitivita exprese PD-L1 nad či rovna 50 % nádorových buněk) a na tzv. nízké expresory (pozitivita exprese PD-L1 v rozmezí 1–49 % nádorových buněk).

Rozdělení pacientů na tzv. vysoké a nízké expresory má prediktivní význam odpovědi na terapii. U pacientů s vysokou expresí PD-L1 (nad 50 %) byl prokázán benefit léčby imunoterapií v monoterapii, u pacientů s nízkou expresí PD-L1 bylo zase prokázáno delší přežití v kombinaci chemoterapie a imunoterapie.

PD-L1 není binární biomarker. Jeho prediktivní význam ve 2. linii NSCLC je diskutabilní, jelikož bylo prokázáno, že i PD-L1 negativní pacienti mohou profitovat z léčby více než z chemoterapie. Pokud tito pacienti na anti-PD-L1 terapii zareagují, je odpověď výrazně delší než na samotnou chemoterapii [15].

Problémem zůstává stanovení PD-L1 z malých vzorků a z cytobloků (pod 100 buněk). Dalším úskalím je též heterogenita exprese jednotlivých nádorových elementů už u primárního nádoru, nehledě na rozdílnost exprese u metastáz při nedostupnosti materiálu z primárního origa. Také je třeba zdůraznit, že exprese PD-L1 se může měnit po chemoterapii [15].

Expresi PD-L1 se vyšetřuje u všech typů nemalobuněčných plicních karcinomů reflexně.

Na našem pracovišti bylo v roce 2018 provedeno imunohistochemické vyšetření u 154 pacientů, z toho se u 100 z nich jednalo o adenokarcinom, u 54 pacientů o spinocelulární karcinom. Mezi tzv. vysoké expresory (expresori PD-L1 nad 50 %) patřilo 16 pacientů s adenokarcinomem (16 %) a mezi tzv. nízké expresory (exprese PD-L1 1–49 %) patřilo 38 pacientů s adenokarcinomem (38 %). U spinocelulárního karcinomu patřili 4 pacienti mezi

tzv. vysoké expresory (7,4 %), 12 pacientů tvořilo tzv. nízké expresory (22 %) (tab. 1).

ZÁVĚR

V současnosti je doporučováno u všech nádorů určených jako primární plicní adenokarcinom, NSCLC spíše adenokarcinom a nemalobuněčný karcinom NOS provést analýzu mutačního stavu genu EGFR a přestavby ALK a ROS1, a to na pracovištích tzv. referenčních laboratořích. Analýza mutačního stavu KRAS, BRAF a MET u plicních adenokarcinomů není v současné době indikována.

Imunohistochemické stanovení exprese PD-L1 je prováděno automaticky u pacientů s adenokarcinomy, s dlaždicobuněčnými karcinomy a s nemalobuněčnými karcinomy NOS, s použitím protilátek klonů 22C3 a 28-8.

Molekulární analýzu lze provést ze vzorku fixovaného ve formolu a zalitého do parafínu, z cytobloku i z cytologického nátěru.

Současné molekulární metody umožňují detekovat i méně než 1 % mutované DNA, a lze tedy analyzovat i vzorky tkáně, ve kterých je zastoupení nádorových buněk malé. V doporučovaných postupech je vyžadováno zastoupení alespoň 10 % nádorové tkáně, doporučené množství nádorových buněk je 400, ale se stoupající citlivostí vyšetřovacích metod bude zřejmě požadované množství klesat [1,2,3,6,8,12].

LITERATURA

1. Matěj R, Rohan Z, Němejcová K, Dundr P. Molekulární patologie plicních karcinomů pro rutinní praxi – update 2017. *Cesk Patol* 2017; 4:159–165.
2. Rohan Z, Matejčková M, Matěj R. Molekulární patologie plicních karcinomů. *Cesk Patol* 2014; 50(2):71–75.
3. Matěj R. Novinky v klasifikaci adenokarcinomů plic a potenciální prognostické a prediktivní faktory u nemalobuněčných plicních karcinomů [News in the classification of pulmonary adenocarcinomas and potential prognostic and predictive factors in non-small lung cancer]. *Cesk Patol* 2011; 47:168–172.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6:244–285.
5. Pesek M, Benesova L, Belsanova B, Mukensnabl P, Bruha F, Minarik M. Dominance of EGFR and insignificant KRAS mutations in prediction of tyrosine-kinase therapy for NSCLC patients stratified by tumor subtype and smoking status. *Anticancer Res* 2009; 29(7):2767–2773.
6. Hajdúch M, Hajdúch JM, Drábek J, Trojanec R, Ehrmann J, Kolář Z et al. Mutace genu EGFR1 a translokace EML4-ALK u NSCLC pro indikaci inhibitorů EGFR1 a ALK: https://www.linkos.cz/files/Forum05_2011_Hajduch_mutace.pdf.
7. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classifications of tumor lung, pleura, thymus and hearth Volume 2015, 4th edition, p 13–57.
8. Zatloukalová P, Pjechová M, Babčanová S, Hupp TR, Vojtěšek B. Úloha PD-1/PD-L1 signalizace v protinádorové imunitní odpovědi. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 4):4S72–4S77.

9. Luping L, Trever G, Bivona. Mechanisms of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Novel Therapeutic Strategies to Overcome Resistance in NSCLC Patients. *Chemotherapy Research and Practice* 2012, Article ID 817297, 9 pages doi:10.1155/2012/817297.
10. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabreh J, Gonzalez E, Malinowski W, Lopez-Brea M, Vanakesa T, Jassem J, Kalofonos H et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small cell lung cancer: phase II randomized study results. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31:19(2396-2403).
11. Butts CA, Socinski MA, Mitchell P, Thatcher N, Havel L, Krzakowski MJ, Nawrocki S, Ciuleanu TE, Bosquee L, Perez JMT, Spira AI, Tremblay L, Nyman J, Ramlau R, Helwig C, Falk MH, Shepherd FA. START: A phase III study of L-BLP25 cancer immunotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:15(Suppl. 1).
12. Declerck S, Vansteenkiste J. Immunotherapy for Lung Cancer. *Future Oncol* 2014; 10(1):91-105.
13. Brahme JR, Govindan R, Anders RA, Antonia SJ, Sagorsky S, Davies MJ, Dubinett SM, Ferris A, Gandhi L, Garon EB, Hellmann MD, Hirsch FR, Malik S, Neal JW, Papadimitrakopoulou VA et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal for Immunotherapy of Cancer* 6, Article number: 75 (2018).
14. Durán I, Van der Heijden MS, Lorient Y, Vogelzang NJ, De Giorgi, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Flechon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, Kadel EE 3rd et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10122):748-757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
15. Sanchez-Vega F, La K, Chatila W, Jonsson P, Halpenny D, Plodkowski A, Long N, Sauter JL, Rekhman N, Hollmann T, Schalper KA, Gainor JF, Shen R, Ni S, Arbour KC, Merghoub T, Wolchok J, Snyder A et al. Molecular Determinants of Response to Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 and Anti-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Blockade in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Profiled With Targeted Next-Generation Sequencing. *Clin Oncol* 2018; 36:633-641.
16. Fischer O, Kultun J, Rozsivalová D, Kolek V, Drábek J. Osimertinib, mutace T790M a zkušenosti z klinické praxe. *Farmakoterapie* 2019; 15(5):676-682.
17. Cabillic F, Hofman P, Ilie M, Peled N, Hochmair M, Dietel M, Von Laffert M, Gosney JR, Lopez-Rios F, Erb G, Schalles U, Barlesi F. ALK IHC and FISH discordant results in patients with NSCLC and treatment response: for discussion of the question – to treat or not to treat? *ESMO Open* 2018; 3:e000419. doi:10.1136/esmoopen-2018-000419.
18. Odintsov I, Somwar R, Davare MA. A blast from the past: ROS1 on the brain. *Oncotarget* 2019; 10(18):1664-1666.
19. Liza C, Villaruz, Aparna Kalyan, Hassane Zarour, Mark A. Socinski.: Immunotherapy in Lung Cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2014; 3(1):2-14.

Došlo: 30. 8. 2019

Adresa:

MUDr. Daniela Skanderová
 Ústav klinické a molekulární patologie
 LF UP, FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: danielaskanderova@seznam.cz

Návrhy a připomínky k péči o pacienty s intersticiálním plicním procesem při pandemii COVID-19

M. Šterclová^{1,2}, M. Doubková³

¹Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol; ²Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce;

³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF Masarykovy univerzity a FN Brno

SUMMARY

Suggestions and comments on caring for patients with interstitial lung disease during the COVID-19 pandemic

In December 2019, in Wuhan (Hubei Province, China), a novel coronavirus causing severe acute respiratory syndrome was discovered; it was named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The disease it causes was named COVID-19. Its clinical course ranges from asymptomatic to common cold to fatal. In publications specifically concerned with COVID-19 and published so far, the most important risk factors are diseases of affluence most frequently present in the population and age over 65 years. These include arterial hypertension, diabetes, obesity, chronic cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. None of the available literary resources specifically mention a risk to patients with interstitial lung disease (ILD) of any etiology. At the present time, there is no evidence that treatment of patients with ILD of any etiology might be limited. The highest risk of a severe course of the viral infection is most likely represented by prolonged active inflammation that often accompanies ILD. Only time will show whether the coronavirus increases the risk of ILD exacerbations. At the moment, no data are available to clearly demonstrate a causal relationship between viral respiratory tract infections and the risk of ILD exacerbations. However, the possibility must be considered that due to mechanisms of heterologous immunity, viral infection may trigger a cascade of events potentially leading to progression of mild interstitial abnormalities to manifest ILD.

Keywords: coronavirus, interstitial lung disease, immunosuppressive therapy, exacerbation

SOUHRN

V prosinci 2019 byl v čínském Wuhanu (provincie Chu-pej) objeven nový kmen koronaviru, způsobující závažný akutní respirační syndrom, označen byl SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2). Nemoc, kterou způsobuje, byla nazvána COVID-19. Klinický průběh se pohybuje od asymptomatických, přes běžná nachlazení až po fatální. Dosud publikované práce týkající se specificky COVID-19 uvádějí jako nejvýraznější rizikové faktory „civilizační choroby“, které se v populaci vyskytují nejčastěji, plus věk nad 65 let. Uváděna bývá arteriální hypertenze, diabetes, obezita, chronické kardiovaskulární choroby nebo chronická obstrukční plicní nemoc. V žádném z dostupných literárních pramenů není specificky zmíněno riziko pro pacienty s intersticiálními plicními procesy jakékoliv etiologie. V tuto chvíli nic nesevčí pro to, aby byli pacienti s intersticiálními plicními procesy (IPP) jakékoliv etiologie limitováni v léčbě. Největší riziko vážného průběhu virové infekce s velkou pravděpodobností představuje dlouhodobý aktivní zánět, který často IPP provází. Informace o tom, zda coronavirus zvyšuje riziko exacerbace IPP, přinese čas. V tuto chvíli nejsou k dispozici data, která by jednoznačně prokazovala kauzální vztah mezi virovými respiračními infekty a rizikem exacerbace IPP. Je ale nutné vzít v potaz možnost, že virový infekt může díky mechanismům heterologní imunity spustit kaskádu dalších dějů, které mohou vést k progresi třeba dosud zanedbatelných intersticiálních abnormalit v manifestní intersticiální plicní proces.

Klíčová slova: coronavirus, intersticiální plicní procesy, imunosupresivní léčba, exacerbace

ÚVOD

V prosinci 2019 byl v čínském Wuhanu (provincie Chu-pej) objeven nový kmen koronaviru, způsobující závažný akutní respirační syndrom, označen byl SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2). Spolu se SARS-CoV (betakoronavirus objevený v roce 2002) a MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-coronavirus, objevený v roce 2012) je SARS-CoV-2 třetím koronavirem, který vyvolává závažné respirační onemocnění u lidí. Dne 11. 2. 2020 nazval generální ředitel Světové zdravotnické organizace (WHO) Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus nemoc způsobenou SARS-CoV-2 jako „COVID-19“ (coronavirus disease 2019) a od 11. 3. 2020 byla WHO vyhlášena koronavirová pandemie. O několik měsíců poté je zřejmé, že pandemie nebude mít dopad jen v podobě vzestupu počtu nemocných s touto chorobou, ale i na chronicky nemocné pacienty, kteří se koronavirem nenakazí. V některých případech se pacienti obávají návštěvy lékaře, mnohdy kladou otázky, na které je obtížné (až nemožné) odpovědět. V následujícím sdělení jsme se pokusily shrnout poznatky relevantní z hlediska problematiky intersticiálních plicních procesů a navrhnout cesty, kterými lze pravděpodobně snížit dopad pandemie COVID-19 na ty, kteří nejsou přímo infikováni.

ETIOLOGIE A PATOGENEZE COVID-19

Koronaviry jsou obalené jednovláknové RNA viry, jejich název je odvozen od charakteristického uspořádání povrchových struktur lipidového obalu ve tvaru sluneční koróny. Existují čtyři rody CoV: α -koronavirus (alfaCoV), β -koronavirus (betaCoV) přítomný u netopýrů a hlodavců, zatímco δ -koronavirus (deltaCoV) a γ -koronavirus (gammaCoV) pravděpodobně představují ptačí druhy. Klinický průběh se pohybuje od asymptomatických, přes běžná nachlazení až po fatální [1]. Genom koronaviru kóduje čtyři hlavní strukturální proteiny: spike S protein, nukleokapsidový N protein, membránový M protein a obalový E protein. Sekvenční analýzy RNA variant SARS-CoV-2, izolované od pacientů s COVID-19, ukazují 96 % homologii s virem napadajícím netopýry. Glykoproteinový protein spike S, který je součástí obalu viru, se váže na svůj buněčný receptor. Receptorem pro SARS-CoV-2 je angiotenzin konvertující enzym 2 (ACE-2), receptorem pro MERS-CoV dipeptidylpeptidáza 4 (DPP4) a SARS-CoV má dva receptory – ACE-2 a lektin CD209. ACE-2 je exprimován v dolních cestách dýchacích, plicích, srdci, ledvinách, gastrointestinálním traktu, ale také v některých hematopoetických buňkách, včetně monocytů a makrofágů [2]. Pro pochopení patogenetických mechanismů SARS-CoV-2 je třeba vzít v úvahu jeho virovou strukturu a genom. Viry jsou obligatorní intracelulární para-

zituující infekční agens, které se rozmnožují uvnitř napadené buňky a využívají jejich aparát na vlastní replikaci. Mnohé viry vstupují do buňky po vazbě na molekuly, které jsou fyziologickou součástí buněčné membrány. Patogenetický mechanismus koronavirové infekce je složitý a ukazuje se, že virus je schopen vyvolat v hostiteli nadměrnou imunitní reakci, označovanou jako „syndrom cytokinové bouře“. Jedná se o systémový zánětlivý syndrom, charakterizovaný horečkou a dysfunkcí více orgánů. Výsledkem je rozsáhlé poškození tkáně.

FAKTORY ZVYŠUJÍCÍ RIZIKO NEPŘÍZNVIVÉHO PRŮBĚHU ONEMOCNĚNÍ

Dosud publikované práce, týkající se specificky COVID-19, uvádějí jako nejvýraznější rizikové faktory „civilizační choroby“, které se v populaci vyskytují nejčastěji, plus věk nad 65 let. Uváděna bývá arteriální hypertenze, diabetes, obezita, chronické kardiovaskulární choroby nebo chronická obstrukční plicní nemoc. V žádném z dostupných literárních pramenů není specificky zmíněno riziko pro pacienty s intersticiálními plicními procesy jakékoliv etiologie. Zabýváme-li se ale podrobněji interakcemi mezi imunitním systémem a viry, je zřejmé, že odlišit příčinu a následek bývá někdy extrémně obtížné. V souvislosti s infekcemi (nejen) respiračními viry se v imunologii setkáme s pojmem **heterologní imunita** – jev, kdy expozice některým mikroorganismům může výrazně ovlivnit další imunitní odpověď. Expozice viru může vyústit v tvorbu autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění, viry stojí na prvním místě v patogenezi některých typů nádorů a velmi konkrétně u idiopatické plicní fibrózy (IPF) se dosud vedou diskuze, zda viry mohou hrát úlohu v patogenezi onemocnění, nebo zda virové infekce mohou spouštět akutní exacerbace těchto chorob.

Odpovědi na tyto otázky se nehledají snadno, možná i proto, že virologické vyšetření není prováděno rutinně. Studie publikovaná v roce 2019 ukazuje, že výtěr na virologické vyšetření je proveden u 1,3 (Afrika) – 18,8 (Asie) % pacientů hospitalizovaných pro komunitní pneumonii. Ze zachycených agens v této studii dominuje v 80 % virus chřivky [3]. Práce autorů Ishiguro et al. pak dobře dokumentuje, jaký vliv na konečnou diagnózu může mít provedené virologické vyšetření u pacienta hospitalizovaného pro akutní intersticiální plicní proces [4]. Tekutina získaná bronchoalveolární laváží (BALTe) 109 pacientů hospitalizovaných pro akutní intersticiální pneumonii (AIP) byla podrobena polymerázové řetězové reakci (PCR) s cílem detekce vybraných virů. S diagnózou virové pneumonie bylo dimitováno jen 20 % pacientů, ale viry byly zachyceny v BALTe více než 50 % testovaných osob. Je velmi pravděpodobné, že cca 40 pacientů nemělo idiopatický intersticiální plicní

proces, jak říkala jejich propouštěcí zpráva, ale virovou pneumonii. Není bez zajímavosti, že v 37 % případů šlo o koronavirus a 66 % vyšetřených osob mělo v BALTe detekováno více virů než jeden.

Viry mohou v organismu přetrvávat dlouhodobě. U retrovirů a některých DNA virů (zejména herpetické viry) je dlouhodobá perzistence známá, podobná schopnost dlouhodobějšího přetrvávání v tkáních infikovaného jedince, ale byla popsána i u viru chřipky a Sendai viru. Konkrétně aktivní remnanty viru chřipky jsou nalézány v mízních uzlinách a thymu infikovaných myší až 15 týdnů po překonání infekce. Plíce myší infikovaných virem chřipky vykazují známky poškození ještě 26 týdnů po infekci [5].

JAKÉ RIZIKO PŘEDSTAVUJE INFEKCE KORONAVIREM PRO PACIENTY S INTERSTICIÁLNÍMI PLICNÍMI PROCESY?

a) Virové infekce včetně infekce koronavirem jako spouštěč onemocnění

U pacientů, kteří prodělali koronavirovou infekci v rámci epidemie SARS a MERS, jsou následky v podobě intersticiálního plicního postižení popisovány až u třetiny přeživších manifestací v podobě akutního syndromu dechové tísně (ARDS) [6]. Je otázkou, zda virová infekce sama o sobě může vést k rozvoji intersticiálního plicního postižení. Odpověď na tuto otázku hledala řada studií, např. studie zahrnující pacienty s akutní manifestací exogenní alergické alveolitidy (EAA), z roku 1999. Autoři analyzovali BALTe pacientů s akutní EAA na přítomnost nukleových kyselin virů, při pozitivním záchytu doplňovali imunohistochemické vyšetření plicní tkáně. U nemocných s akutní EAA byl signifikantně častěji zachycen virus chřipky A. Spekuluje se, zda virová infekce může hrát roli jako spouštěč EAA, či ovlivňovat vnímavost vůči organickým inhalačním antigenům [7].

Podobné práce lze nalézt i pro pacienty s IPF a jiné intersticiální plicní procesy. Většinou se shodují na tom, že není možné odlišit, zda zánětlivé a jizevnaté změny v plicní tkáni vznikly jako důsledek infekce, či zda preexistující změny tohoto typu nezvyšují riziko rozvoje virové infekce [8]. V patogenezi IPF bývá častěji zmiňována chronická infekce herpetickými viry [9].

Je téměř jisté, že výsledek virové infekce nezávisí ani tak na jejím původci (ve smyslu na vlastnostech konkrétního viru), jako spíše na nastavení imunitního systému postiženého jedince. Např. deficit jaderného receptoru pro PPAR- γ v populaci myeloidních buněk vede k opožděné rezoluci zánětu po infekci virem influenzy, v čase dochází k výraznější depozici kolagenu a k rozvoji fibrotického plicního procesu [10]. Stejně tak mutace genu STING zvyšuje citlivost myší k infekci virem γ HV68, což je obdoba lidského viru Epstein-Baaro-

vé (EBV). Infikované myši vyvinou těžký imunodeficit a intersticiální plicní proces, který kopíruje tzv. SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy) u dětí [11].

b) Virové infekce včetně infekce koronavirem jako faktor vedoucí k akutní exacerbaci onemocnění

Akutní exacerbace intersticiálních plicních procesů (IPP) bývá dávána do souvislosti s virovým respiračním infektem jako spouštěčem. Zda ale viry skutečně mohou vést k rozvoji této vážné komplikace, není jednoznačné [12,13]. Recentní studie zabývající se kvantifikací virových RNA ve vzorcích plicní tkáně pacientů s IPF nenesvědčí pro vliv virových infekcí na akutní exacerbaci IPF [14].

c) Riziko virové infekce u pacienta s primárním imunodeficitem

Imunosuprese obecně bývá asociována s vyšším rizikem rozvoje infekčních komplikací. I když pacienti s intersticiálními plicními procesy mívají spíše sekundární imunodeficity, dané dysregulací imunitního systému a poškozením bariérové funkce sliznic, může stát za rozvojem IPP i primární imunodeficit. Platforma amerického registru, zahrnujícího pacienty s běžným variabilním imunodeficitem (CVID) (1 518 pacientů), posloužila k porovnání rizika infekcí u pacientů s CVID bez plicního postižení, u pacientů s CVID a bronchiektáziemi a u pacientů s CVID a IPP. Nejvyšší riziko, zejména herpetických infekcí, vykazovali pacienti s CVID a IPP, ale není jasné, zda tito pacienti neměli třeba i výraznější dysregulaci buněčné imunity než pacienti s CVID bez plicního postižení [15].

d) Riziko virové infekce u pacienta se sekundárním imunodeficitem v důsledku nekontrolovaného průběhu onemocnění

Dosavadní výzkumy ukazují, že největším rizikem vážného průběhu virových infekcí může být nedostatečně kontrolovaný zánět. Tento předpoklad vysvětluje zčásti i vyšší výskyt viróz s těžkým průběhem ve vyšším věku. Stárnutí je provázeno dlouhodobou mírnou aktivací imunitního systému, stejně jako většina „civilizačních chorob“ bývá provázena aktivací cest zánětu. Dysregulace imunitního systému u pacientů se systémovými chorobami pojiva sama o sobě představuje prozánětlivý stav, jak je markantní například u revmatoidní artritidy. Stejný fenomén byl pozorován u pacientů s vaskulitidami asociovanými s přítomností protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA). Riziko rozvoje cytomegalovirové (CMV) infekce u nemocných s ANCA asociovanou vaskulitidou stoupá jak s věkem pacientů, tak s tíží průběhu onemocnění a s hodnotami C reaktivního proteinu [16,17].

e) Riziko virové infekce u pacienta se sekundárním imunodeficitem v důsledku léčby (pacient s racionálně vedenou imunosupresivní léčbou)

Pacientům se sekundárními imunodeficity ve vztahu k riziku virových infekcí se věnovala multicentrická studie zahrnující 3 702 pacientů [18]. Zařazeni byli nemocní dlouhodobě užívající systémovou kortikoterapii, biologickou léčbu, chemoterapii pro nádorová onemocnění, pacienti po transplantaci plic, s hematologickou malignitou a pacienti s AIDS. Z původců virových infekcí byl zahrnut adenovirus, koronavirus, metapneumovirus a respirační syncytiální virus. Vyšší riziko virových infekcí bylo shledáno pouze u pacientů

s hematologickou malignitou, u ostatních skupin nemocných nebylo prokázáno signifikantně vyšší riziko rozvoje virové infekce.

LÉČEBNÉ POSTUPY, KTERÉ MAJÍ PARALELU PŘI TERAPII INTERSTICIÁLNÍCH PLICNÍCH PROCESŮ

a) **Hydroxychlorochin** – chlorochin i hydroxychlorochin jsou slabé báze a mohou se akumulovat v kyselých organelách (např. lysosomech); jako takové mohou zvyšovat endozomální/lysozomální pH a inhibovat replikaci viru [19]. Rovněž mohou blokovat fúzi membrán mezi virem a hostitelskou buňkou zvýšením endozomální-

Tabulka 1: Snížení rizika negativního dopadu pandemie COVID-19 u pacientů s intersticiálními plicními procesy

Diagnostika	Ambulantní léčba	Hospitalizace
<ul style="list-style-type: none"> - při vysoké míře suspekce na IPP neodkládat zahájení diagnostického procesu - vyšetření plánovat, aby bylo sníženo riziko nákazy od jiných osob při čekání na vyšetření - racionalizace diagnostického postupu – u každého vyšetření posoudit poměr rizik a benefitu pro pacienta - pacientům situaci vysvětlit, aby nedošlo k zbytečnému odkládání kvůli obavám z nákazy - zajistit, aby pacienti s nízkou pravděpodobností infekce COVID byli vyšetřováni odděleně od COVID pozitivních a suspektních pacientů (využití triage systémů ve zdravotnických zařízeních) - před invazivním vyšetřením typu bronchoskopie zvážit, jaké je riziko infekce u pacienta, případně 24 hodin před výkonem sěr na COVID (ochrana personálu) 	<ul style="list-style-type: none"> - kontroly plánovat tak, aby bylo sníženo riziko nákazy třetí osobou - u dlouhodobě stabilních pacientů zvážit telefonickou konzultaci s individuálním posouzením rizika/benefitů kontroly - preferování odběrů terénními pracovníky v místě bydliště nemocného před návštěvou odběrových míst - vybavení pacientů písemnou instrukcí, jak postupovat v případě zhoršení stavu a podezření na infekci COVID (koho mají kontaktovat v případě specifikovaných obtíží, s cílem snížit osobní návštěvy pacienta s akutní infekcí) - racionální využití diagnostických postupů i v rámci ambulantních kontrol 	<ul style="list-style-type: none"> - v indikovaných případech, po posouzení individuálního rizika/benefitů - maximální využití triage systému – do výsledku výtěru na COVID každý pacient individuálně, případně hospitalizace s výsledkem výtěru na COVID - pobyt na lůžku po nezbytně nutnou dobu, po dobu pobytu kontakt s personálem pouze v rozsahu vyžadovaném stavem pacienta - individuální použití pomůcek, důsledná dezinfekce

ho pH. V současné době se při léčbě COVID-19 používá chlorochin a jeho derivát hydroxychlorochin. V únoru 2020 ukázaly výsledky více než 100 čínských pacientů s COVID-19, že chlorochin-fosfát měl dobrou účinnost [20]. Francouzští lékaři provedli otevřenou nerandomizovanou klinickou studii s tímto přípravkem u 20 pacientů s COVID-19, kteří byli léčeni hydroxychlorochinem, který prokázal dobrou účinnost [21]. Kromě jejich antimalarických a antivirových účinků byly prokázány i jejich protizánětlivé vlastnosti při léčbě autoimunitních onemocnění, jako je revmatoidní artritida a lupus erythematosus, využití najdou i v léčbě některých pacientů se sarkoidózou. Chlorochin a hydroxychlorochin mohou inhibovat hlavní expresi komplexu II histokompatibilního komplexu, prezentaci antigenu a imunitní aktivaci (snižující expresi CD154 T buňkami) prostřednictvím signalizace receptoru podobného Toll a stimulace interferonových genů cGAS. Chlorochin a hydroxychlorochin tedy mohou snižovat produkci různých prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin (IL)-1, IL-6, interferon- α a faktor nekrózy nádorů, které se podílejí na bouři cytokinů. Tyto imunomodulační účinky synergizují jejich antivirové účinky při léčbě COVID-19. V Číně proběhly klinické studie, které prokázaly, že hydroxychlorochin byl do různé míry účinný při léčbě pneumonie spojené s COVID-19. Další malá nerandomizovaná klinická studie ve Francii prokázala pozitivní účinek kombinace hydroxychlorochinu a azithromycinu. V důsledku těchto důkazů povolila americká agentura FDA použití hydroxychlorochinu v léčbě COVID-19 v USA. Poslední studie ale nezjistila žádný důkaz klinického přínosu této kombinace a jsou nutné větší randomizované studie [22].

Vzhledem k nežádoucím účinkům hydroxychlorochinu (především prodloužení QTc intervalu a následné riziko maligních arytmií) je tato léčba nejčastěji indikována u pacientů se středně závažným až závažným průběhem, často není-li možné pacienta zařadit do jiné probíhající studie.

Otázka využití hydroxychlorochinu se netýká jen léčby COVID-19, ale i pre- a postexpoziční profylaxe. Jak v Asii, tak v Evropě (Španělsko) a USA probíhají studie s tímto zaměřením, zatím bez jednoznačných výsledků. Pausální užívání hydroxychlorochinu z preventivních důvodů doporučit v tuto chvíli nelze ani pacientům, ani zdravotnickému personálu.

b) **Blokování interleukinové (IL)-6 cesty**

IL-6 je prediktor úmrtnosti u pacientů s COVID-19 [23]. Tocilizumab, specifická monoklonální protilátka, která blokuje IL-6, byl doporučen pro použití u těžkých nebo kriticky nemocných pacientů s rozsáhlými lézemi v bilaterálních pli-

cích a potvrzenou zvýšenou hladinou IL-6 v Číně. Retrospektivní analýza 20 závažných případů COVID-19 ukázala, že léčba tocilizumabem vedla ke snížení opacity horečky a plicních lézí a obnovilo se procento lymfocytů v periferní krvi [24]. Betakoronavirová infekce monocytů, makrofágů a dendritických buněk vede k jejich aktivaci a sekreci IL-6 a dalších zánětlivých cytokinů. IL-6 se může vázat na transmembránové receptory IL-6 (mIL6R) a rozpustné receptory IL-6 (sIL-6R) a výsledný komplex se může kombinovat se složkou gp130, přenášející signál k aktivaci zánětlivé odpovědi. Tocilizumab se může specificky vázat na sIL-6R a mIL-6R a blokovat transdukcii signálu. Klinické zkušenosti s tocilizumabem u virových onemocnění jsou však velmi omezené. Během léčby revmatoidní artritidy jsou však dobře zdokumentována varování o zvýšeném riziku oportunních infekcí (včetně tuberkulózy, plísníových nebo jiných virových infekcí) způsobených monoklonálními protilátkami anti-IL-6 (25). Vysoké náklady a bezpečnostní rizika mohou být bariérou pro široké použití tocilizumabu při léčbě COVID-19.

Pacienti se systémovými chorobami pojiva (dominantně s revmatoidní artritidou), léčení tocilizumabem, by podle všech dostupných doporučení neměli v souvislosti s pandemií COVID-19 léčbu vysazovat. Nemocných s paralelním plicním postižením na podkladě systémové choroby pojiva se doporučení týká o to více, protože riziko zhoršení intersticiálního plicního procesu v důsledku léčby tocilizumabem stoupá se stoupající aktivitou základního onemocnění. Přerušíme-li tedy nemocnému zavedenou terapii, nejen nesnížíme pravděpodobně signifikantně riziko infekce, ale nedostatečně léčená systémová nemoc pojiva pak může být po znovuzavedení léčby komplikována rozvojem akutní exacerbace s vysokou mortalitou.

c) **Methylprednisolon**

Systémové glukokortikoidy jsou kontraindikovány v současné době SARS-CoV-2 infekce, protože mohou prodloužit virovou clearance potlačením imunitní odpovědi. Je však také známo, že základní patogeneze pneumonie COVID-19 je složena z přímého poškození, způsobeného virem a nadměrné imunitní reakce hostitele. Nedávné výsledky studie ale poskytly informace, že použití kortikosteroidů neovlivnilo dobu virové clearance, délku pobytu v nemocnici ani trvání symptomů u pacientů s mírným COVID-19. Tato studie, která zahrnovala 201 pacientů s COVID-19, zjistila, že léčba methylprednisolonem snížila riziko úmrtí (poměr rizika 0,38, 95% interval spolehlivosti 0,20–0,72) u pacientů s akutním syndromem respirační tísně (ARDS). Na základě těchto zjištění je použití kortikosteroidů považováno za prospěšné

v závažných případech COVID-19 (zejména u pacientů s ARDS), ale ne v mírných případech [26]. Podle zkušeností s léčbou v Číně se opatrné používání kortikosteroidů doporučuje pouze u některých kriticky nemocných pacientů (např. u pacientů s hypoxémií) v nízkých až středních dávkách (ne více než 1–2 mg/kg/den methylprednisolonu nebo ekvivalentu) krátce po dobu 3–5 dní.

NÁVRH OPATŘENÍ K DALŠÍ PÉČI O PACIENTY S IPP V DOBĚ COVID

Z výše uvedeného vyplývá, že pacientům s IPP je i v době pandemie COVID třeba věnovat pozornost. Léčba IPP je proti infektu samozřejmě neochrání, nicméně dobře vedená léčba může snížit riziko potřeby hospitalizace, častých ambulantních návštěv, a i celkově modifikovat nastavení imunitního systému včetně jeho odpovědi na případnou infekci koronavirem (tabulka 1).

Racionalizace péče snižuje riziko přenosu infekce jak mezi pacienty, tak i vůči ošetřujícímu personálu. Opatření a postupy je potřeba pacientům vysvětlit, špatná organizace péče a nedostatečná komunikace mezi lékařem a pacientem mohou vést k nežádoucímu zvýšení úzkosti a tenze na obou stranách.

Infaustní plicní onemocnění, jakým je např. IPF, samo o sobě vede u některých pacientů k výraznější úzkosti a k depresím. Pokud se zároveň pacient cítí „ohroženým druhem“ v rámci pandemie COVID-19, protože má chronické plicní onemocnění a často i věk vyšší než 65 let, mohou obavy v kombinaci se sociální izolací a s omezením fyzické aktivity (řada našich pacientů se bojí vycházet mimo domov) sekundárně negativně ovlivnit základní onemocnění. Již jsou k dispozici studie, které ukazují, jaký vliv má současná pandemie na duševní zdraví obyvatel a shodují se v dramatickém vzestupu osob s úzkostmi a depresí [18]. O poznání hůře se cítily osoby využívající sociální média – zdá se, že zahlcení často rozporuplnými sděleními o průběhu pandemie nepřispívá k lepší informovanosti pacientů, ale k nárůstu anxiety a deprese.

Imunosuprimovaní pacienti neměli zvýšené riziko závažného onemocnění během koronavirových infekcí SARS (2002) nebo MERS (2013) a ani neměli dosud popsané zvýšené riziko závažného průběhu infekce COVID-19, s výjimkou těch, kteří užívali kortikosteroidy [28–30]. Užití kortikosteroidů může být problematické v časných fázích onemocnění a vést k větší virové náloži v plazmě a déletrvajícím vylučování viru. Vzhledem k dostupným údajům se zdá rozumné vyhnout se použití kortikosteroidů u pacientů s IPP v časných fázích COVID-19. Kortikosteroidy budou však pravděpodobně vhodné, pokud bude zánětlivý proces pokračovat a progredovat. U pacientů užívajících imunomodulační terapii je vhodné omezit po-

užití kortikosteroidů a upřednostnit kortikoidy šetrící léčbu.

ZÁVĚR

Pacienti s IPP tvoří jednu ze skupin, ohrožených v průběhu pandemie COVID-19 ve více rozměrech. Kromě rizika infekce, potencionálního obvykle vyšším věkem těchto nemocných a komorbiditami, mohou být vystaveni také rizikům souvisejícím s nedostupností lékařské péče. Sociální izolace a vykojení ze zavedených pravidel zvyšuje míru stresu a může potencovat příznaky deprese u těchto nemocných. V tuto chvíli nic nesvědčí pro to, aby byli pacienti s IPP jakékoliv etiologie limitováni v léčbě. Největší riziko vážného průběhu virové infekce s velkou pravděpodobností představuje dlouhodobý aktivní zánět, který často IPP provází. Informace o tom, zda koronavirus zvyšuje riziko exacerbace IPP, přinese čas. V tuto chvíli nejsou k dispozici data, která by jednoznačně prokazovala kauzální vztah mezi virovými respiračními infekty a rizikem exacerbace IPP. Je ale nutné vzít v potaz možnost, že virový infekční může díky mechanismům heterologní imunity spustit kaskádu dalších dějů, které mohou vést k progresi třeba dosud zanedbatelných intersticiálních abnormalit v manifestní intersticiální plicní proces.

LITERATURA

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181–192.
2. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:727–732.
3. Radovanovic D, Sotgiu G, Jankovic M, Mahesh PA, et al. GLIMP Study Group. An international perspective on hospitalized patients with viral community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 2019; 60:54–70.
4. Ishiguro T, Kobayashi Y, Uozumi R, Takata N, et al. Viral Pneumonia Requiring Differentiation from Acute and Progressive Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Intern Med* 2019; 58:3509–3519.
5. Keeler SP, Agapov EV, Hinojosa ME, Letvin AN, et al. Influenza A Virus Infection Causes Chronic Lung Disease Linked to Sites of Active Viral RNA Remnants. *J Immunol* 2018; 201:2354–2368.
6. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* 2017; 27:342–349.
7. Dakhama A, Hegele RG, Laflamme G, Israël-Assayag E, Cormier Y. Common respiratory viruses in lower airways of patients with acute hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1316–1322.
8. Spagnolo P, Molyneaux PL, Bernardinello N, Cocconcelli E, et al. The Role of the Lung's Microbiome in the Pathogenesis and Progression of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2019; 20:22.
9. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest* 2019. pii: S0012-3692(19)34200-X.
10. Huang S, Goplen NP, Zhu B, Cheon IS, et al. Macrophage PPAR- γ suppresses long-term lung fibrotic sequelae

- following acute influenza infection. *PLoS One* 2019; 14: e0223430.
11. Bennion BG, Ingle H, Ai TL, Miner CA, et al. A Human Gain-of-Function STING Mutation Causes Immunodeficiency and Gammaherpesvirus-Induced Pulmonary Fibrosis in Mice. *J Virol* 2019; 93(4). pii: e01806-18.
 12. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1698–1702.
 13. Saraya T, Kimura H, Kurai D, Tamura M, et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases. *Respir Med* 2018; 136:88–92.
 14. Yin Q, Strong MJ, Zhuang Y, Flemington EK, et al. Assessment of viral RNA in idiopathic pulmonary fibrosis using RNA-seq. *BMC Pulm Med* 2020; 20:81.
 15. Kellner ES, Fuleihan R, Cunningham-Rundles C; USIDNET Consortium, Wechsler JB. Cellular Defects in COVID Patients with Chronic Lung Disease in the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* 2019; 39:569–576.
 16. Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, et al; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol* 2017; 27:646–651.
 17. Morishita M, Sada KE, Matsumoto Y, Hayashi K, et al. Risk factors for cytomegalovirus infection in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis. *PLoS One* 2019; 14:e0218705.
 18. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, et al; GLIMP Investigators. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1482–1493.
 19. Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One* 2020; 15(4):e0231924.
 20. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 16:105982.
 21. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14:72–73.
 22. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agent* 2020; 20:105949.
 23. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, et al. CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(4):e208857.
 24. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105954.
 25. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25801.
 26. Rutherford AI, Subessinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:905–910.
 27. Zha L. Impact of corticosteroid treatment in patients with coronavirus disease 2019. *Med J Aust* 2020; 212: 416–420.
 28. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020; 26:832–834.
 29. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31:304–309.
 30. Wong AW, Fidler L, Marcoux V, Johannson KA, et al. Practical considerations for the diagnosis and treatment of fibrotic interstitial lung disease during the COVID-19 pandemic. *Chest* 2020; pii: S0012-3692(20)30756-X.

Došlo: 2. 5. 2020

Adresa:

MUDr. Martina Šterclová, Ph. D.
Pneumologická klinika, FN Motol
V Úvalu 84
150 09 Praha 5
Česká republika
e-mail: martinasafrankova@seznam.cz

Plicní alveolární mikrolitiáza

M. Džingozovová, K. Brat, J. Skříčková, Z. Merta

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a FN Brno

SUMMARY

Pulmonary alveolar microlithiasis

Pulmonary alveolar microlithiasis (PAM) is a rare genetic pulmonary disease associated with the accumulation of abnormal material in the alveoli. It is characterized by the presence of numerous tiny calculi (calcospherites) within the alveoli. More than 1,000 cases of the disease have been reported so far. Due to the low prevalence of this disease, no clear recommendations for diagnosis and treatment are available. This paper gives an overview of diagnostic and therapeutic options.

Keywords: pulmonary alveolar microlithiasis, calcospherites

SOUHRN

Plicní alveolární mikrolitiáza patří mezi geneticky podmíněné vzácné plicní nemoci, spojené s hromaděním abnormálního materiálu v plicních alveolech. Je pro ni typická přítomnost kalkosferitů v plicních alveolech. Celkem bylo zatím popsáno více než 1 000 případů nemoci. Vzhledem k malé prevalenci tohoto onemocnění neexistují žádná jednoznačná doporučení pro diagnostiku a léčbu. Práce podává přehled o možnostech diagnostiky a léčby.

Klíčová slova: plicní alveolární mikrolitiáza, kalkosferity

ÚVOD

Plicní alveolární mikrolitiáza (PAM) je vzácné di-
fuzní geneticky podmíněné plicní onemocnění, kte-
ré je charakterizováno progresivní tvorbou a hro-
maděním drobných tělísek (mikrolitů) v plicních
sklípících [30,32]. Poprvé byla makroskopicky po-
psána v roce 1686 italským vědcem Malpighiem:
„In vesciculis pulmonum innumeri lapilli sunt.”
[2].

EPIDEMIOLOGIE

PAM se vyskytuje na celém světě a do součas-
nosti bylo popsáno více než 1 000 případů této
choroby [2]. Roku 2015 Castellana et al. uvádí
souhrn a analýzu všech dohledatelných, celosvě-
tově publikovaných případů nemoci [2]. PAM se
vyskytuje u obou pohlaví stejnou měrou [24]. Vět-
šina pacientů je z Asie (56 %), následuje Evropa
(28 %) [2]. Státy s největší prevalencí této nemoci
jsou Turecko, následuje Čína, Japonsko, Indie, Itá-

lie a USA [2]. PAM se vyskytuje familiárně i spo-
radicky. Vyšší familiární zastoupení mají případy
v Itálii, Turecku a Japonsku [24,30]. V odborné če-
ské a slovenské literatuře lze dohledat pouze jeden
článek s kazuistickým sdělením pacientů s PAM
[18]. Tematika diferenciální diagnostiky plicních
kalcifikací a osifikací je podrobně rozebrána
v článku [26].

ETIOPATOGENEZE

PAM se považuje za geneticky podmíněnou nemoc.
Způsobuje ji inaktivační mutace genu SLC34A2 (so-
lute carrier family 34 member 2) [2]. Tento gen byl
identifikován v roce 2006 Corutem et al. [30], je lo-
kalizován na chromozómu 4q15 a skládá se ze 13
exonů [24]. SLC34A2 je primárně exprimován na
pneumocytech II. typu [9], ale i v jiných tkáních
epiteliálního typu, jako jsou prsní žlázy, tenké
střevo, ledviny, slinivka, vaječníky, játra, varlata,
placenta a prostata [8]. SLC34A2 kóduje vápníko-
fosfátový kontraspporter typu IIb, který je svého

druhu v plicní tkáni jediný. Slouží k odstraňování fosfolipidů (součásti surfaktantu) z prostoru plicních sklípků tím, že přenáší fosfátové ionty do pneumocytů II. typu [9]. Je zodpovědný za fosfátovou homeostázu i v řadě jiných orgánů, než jsou plíce [30]. Chyba v genetickém kódování pak vede ke snížené schopnosti pneumocytů II. typu vychytávat fosfáty následkem nefunkčního vápníko-fosfátového kotransporteru a v extracelulární tekutině plic dochází k chelataci vápníku fosforem. To vede ke vzniku kalcio-fosfátových mikrolitů (kalkosferitů), které se hromadí v alveolech, dýchacích cestách, ale i v plicním intersticiu [3,30]. Mutace genu SLC34A2 byly detekovány u většiny testovaných pacientů s PAM [2,24]. Pokud je výskyt familiární (37 %), dědí se autozomálně recesivně [2,30]. Typicky se PAM vyskytuje mezi sourozenci, bratřenci a sestřenicemi v horizontální linii, méně mezi rodiči a dětmi ve vertikální linii [4]. Bývá přítomen v rodinách, kde jsou praktikovány příbuzenské sňatky [30,32].

HISTOPATOLOGIE

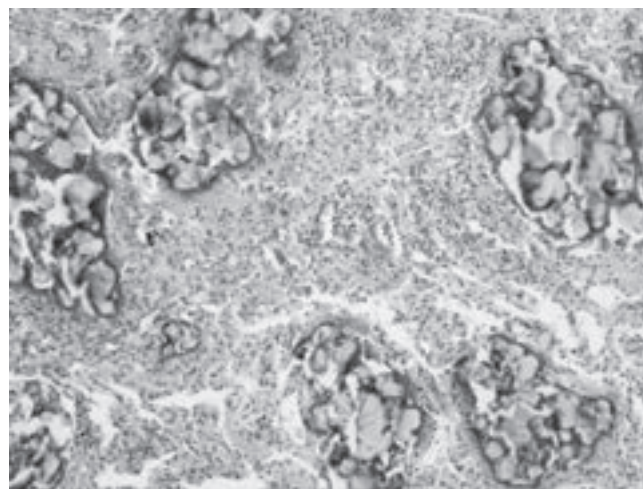
Makroskopicky jsou plíce zvětšené a těžké (mohou vážit až 4 880 g, normální váha plic je cca 1 300 g) [2]. Povrch je nepravidelný, hrubý až zrnitý, difuzně kalcifikovaný [24]. Histologicky plicní biopsií nacházíme charakteristické intraalveolární mikrolity, které jsou složeny z fosforečnanu vápenatého ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), ale často i malého množství uhličitanu vápenatého (CaCO_3), železa (Fe), zinku (Zn), hliníku (Al), oxidu křemičitého (SiO_2) a hořčíku (Mg) [16]. Histologicky jsou PAM mikrolity Periodic Acid Schiff (PAS pozitivní) [13] a skládají se z kalcifikovaných koncentrických lamel, seskládaných kolem centrálního jádra amorfního nebo granulárního vzhledu. Toto jádro není patrné u dystrofických plicních kalcifikací [8]. Mikrolity můžeme najít také v bronchoalveolární tekutině (BALT) [32].

V časných stádiích PAM nejsou porušena intraalveolární septa, výměna plynů probíhá normálně. Jak mikrolity začínají růst, působí tlak na stěnu alveolů a její poškození, které je reparováno fibrózní tkání (obr. 1).

KLINICKÝ OBRAZ

Kvůli pozvolné, ale nezadržitelné progresi je PAM většinou diagnostikována až v dospělosti. V dětství je většina pacientů asymptomatických a změny v plicním parenchymu bývají objeveny náhodně. Klinické příznaky se objevují typicky ve třetí až čtvrté dekádě života a nápadná je disociace mezi mírnými klinickými symptomy a výrazným radiologickým nálezem [8,15,30]. Z klinických symptomů bývá přítomna námahová dušnost, po dlouhou dobu pouze minimální [30]. Může se vyskytnout

Obrázek 1: Vícečetné kalkosferity vyplňující alveolární prostory. Použito se svolením autora obrázku prof. MUDr. Radoslava Matěje, Ph.D. a šéfredaktora vydavatelství Maxdorf MUDr. Jana Huga.



suchý kašel, bolest na hrudi, hemoptýza, pneumotorax. Cyanóza a paličkovité prsty, respirační selhání jako projevy cor pulmonale s plicní hypertenzí bývají patrné ve vážných případech [4,32]. Poslechově mohou být přítomny chrůpky [2].

Ukazuje se, že se choroba může rozvinout i během života, nemusí být nutně vrozená, a že progresi může být různě rychlá. Dokumentované nejdelší přežití je 58 let od stanovení diagnózy [2]. Za brzký začátek nemoci a rychlejší průběh mohou být zodpovědné environmentální faktory (např. kouření, zánět, nízké teploty), které zrychlují obrát alveolárních epitelálních buněk, mezi něž patří i pneumocyty II. typu [11,14,30].

Nemoc může mít i mimoplicní projevy. Kalcifikace v mužském reprodukčním systému mohou způsobit testikulární atrofii [24], obstrukční azoospermii [12], tumory, kalcifikace v prostatě [2]. Dále může být přítomná medulární nefrokalcinóza a nefrolitiáza [22], cholecystolitiáza [23], kalcifikace aortální či mitrální chlopně a kalcifikace perikardu [11].

VYŠETŘOVACÍ METODY

SKIAGRAM HRUDNÍKU

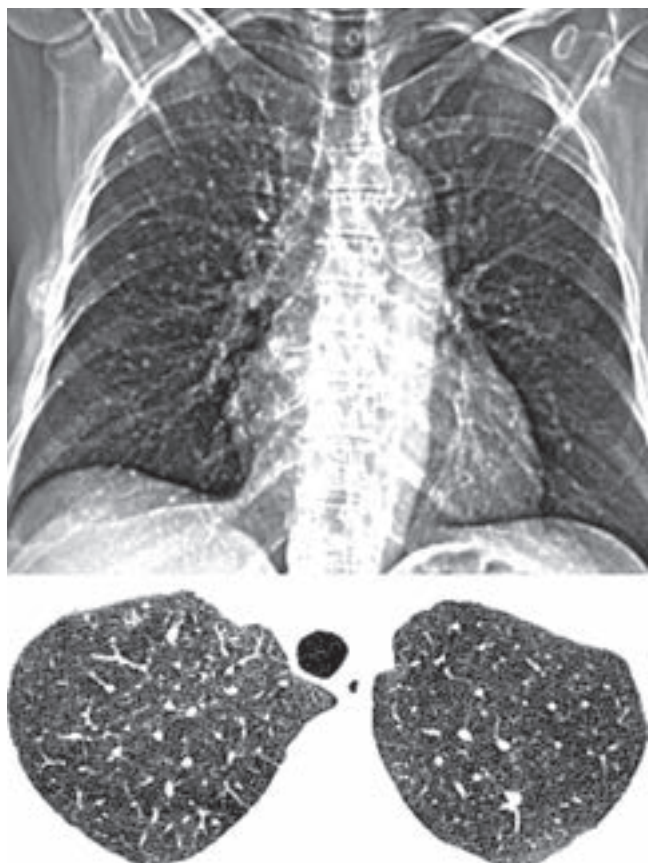
Typickým obrazem na skiagramu hrudníku jsou mikronodulární uzlíky kalcifikační denzity, které jsou hustě rozloženy v obou plicích, zvláště ve středních a dolních plicních polích. Vrcholy bývají ušetřeny. Vytvářet se může až obraz sněhové vánice (snow storm). Ojedinelým nálezem je voštinovitá plíce [30,32]. Kontury srdce a bránice mohou být neostré jakožto důsledek denzních kalcifikací [24].

VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE S VYSOKOU ROZLIŠOVACÍ SCHOPNOSTÍ (HRCT)

Změny na HRCT plic mohou být rozděleny do čtyř stupňů podle tíže postižení [1].

1. První stadium – prekalifikáční: Je přítomno jen malé množství kalifikací malé velikosti [2].
2. Druhé stadium – obraz sněhové vánice: Difuzně přítomné kalifikované mikronoduly, v průměru velikosti méně než 1 mm, které jsou jasně ohraničené a uniformní co do velikosti. Ojedinele mohou dosáhnout velikosti až 2–4 mm. Mají tendenci být rozesety difuzně s tím, že většina jich je v dolních a středních partiích plic

Obrázek 2: Stav po varicelové pneumonii u ženy 62 let, obraz téměř identický jako u PAM. Snímek hrudníku: diseminace drobných okrouhlých kalifikací v obou plicích, uzlíky prostupují obě plíce s maximem změn ve středních a dolních polích. HRCT: dobře ohraničené centrilobulární kalifikované uzly 1–3 mm v obou plicích, uzly jsou místy uloženy i subpleurálně a v průběhu centrilobulární struktury. Použito se svolením šéfredaktora vydavatelství Maxdorf MUDr. Jana Huga, autorem obrázku je prof. MUDr. Jaroslav Polák, DrSc. Obrázek byl původně použit v knize Vzácné intersticiální plicní procesy [28].



a subpleurálně. Přejed bránice a srdce bývá jasně ohraničený [2].

3. Třetí stadium: Je přítomno větší množství kalifikací větší velikosti, kontura bránice a srdce je nejasná. Bývá přítomna jemná až hrubá retikulace se ztluštěním interlobulárních sept [2,30]. Přítomnost GGO (ground glass opacity) se ztluštěnými interlobulárními septy může někdy způsobit až obraz „crazy paving“ [5].
4. Čtvrté stadium: Je charakterizováno pokročilým počtem i velikostí kalciových depozit, vedoucích k intenzivním kalifikacím v intersticiu a pleure (pemzová, bílá plíce) [2]. V tomto stadiu může být patrný paraseptální emfyzém, který vzniká následkem fibrózy, subpleurální cysty v horních lalocích, pneumothorax, osifikované části plic [2].

První stadium většinou vidáme v dětství, druhé v adolescenci a třetí a čtvrté v pokročilém věku [2]. UZ břicha může odhalit i medulární nefrokalcinózu [30].

V diferenciální diagnostice musíme pomýšlet na nemoci, u kterých jsou na HRCT přítomny denzní mikronodulace a GGO. Jedná se o nemoci spojené s kalifikacemi a osifikacemi plicní tkáně. Kalifikace dělíme na metastatické, postihující jinak nepoškozenou plicní tkáň, a dystrofické, postihující již poškozenou plicní tkáň. Benigní metastatické kalifikace mohou být přítomny při chronickém renálním selhání, primární hyperparathyreóze, hypervitaminóze D, nadměrném přívodu vápníku a vitamínu D, osteoporóze, Pagetově nemoci. Maligní kalifikace vidáme u karcinomu příštítných tělísek, mnohočetného myelomu, lymfomu, leukemií, dlaždicobuněčného karcinomu hypofaryngu, synoviálního sarkomu, karcinomu prsu, choriokarcinomu či plicního karcinomu s lepidickým růstem [26, 30]. Dystrofické kalifikace se mohou vyskytnout u granulomatózních plicních chorob, způsobených infekcí (histoplazmóza, kokcidiomykóza, tuberkulóza), ale i u neinfekční sarkoidózy. Mohou být přítomny po prodělání virových infekcí (např. varicelová pneumonie), u parazitárních a mykotických infekcí (paragonimiáza, pneumocystóza), u amyloidózy, pneumokonióz a silikózy. Vzácne vidáme plicní vaskulární kalifikace u plicní hypertenze či hemosiderózy. S plicní osifikací, při které dochází ke vzniku kostní tkáně v plicním parenchymu, se můžeme setkat mimo jiné u osteogenního sarkomu a chondrosarkomu [30,26]. V diferenciální diagnostice pomýšlíme i na aspiraci barya a talkózu [24,30] (obr. 2).

FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ PLIC

V časných fázích PAM jsou funkce plic nezměněny. V pozdějších fázích onemocnění, kdy jsou plíce zavaleny mikrolity, může být přítomna většinou lehká restriktivní ventilační porucha a lehká poru-

cha difuze. Může se objevit mírná hypoxemie v kľidu [4,32], při fibrózní přestavbě plic a cor pulmonale i hyperkapnie [29].

LABORATORNÍ HODNOTY

Hladina fosforu a kalcia v séru bývá v normě [27]. Surfactantový protein A (SP-A) a surfactantový protein D (SP-D) bývají u některých pacientů s PAM zvýšeny, mohly by sloužit jako potenciální biomarkery aktivity nemoci. V současnosti mají pouze experimentální význam [28,32].

BRONCHOALVEOLÁRNÍ LAVÁŽ

Je zásadním diagnostickým vyšetřením u PAM. Patognomickým znakem je přítomnost kalkosferitů v BALT. V BALT je zvýšen i celkový počet buněk, zvýšeny jsou celkové T lymfocyty, z nichž převažují CD 8+ T lymfocyty [30].

DIAGNÓZA

Diagnóza bývá stanovena na základě klinického a radiologického nálezu a nálezu kalkosferitů v BALT nebo ve sputu [7,30]. Transbronchiální biopsii provádíme jen v případě pochybností, pokud je tato nedostačující, přistupujeme k otevřené plicní biopsii [16]. Testování mutace genu SLC34A2 může pomoci odhalit bezpříznakové pacienty v rodině nemocného, ale není nutné pro stanovení diagnózy PAM [24]. Příbuzní by měli mít proveden skia-gram hrudníku a rodiče by měli být poučeni, že hrozí riziko postižení dalších potomků [6].

LÉČBA

V současnosti neexistují žádná doporučení pro léčbu PAM. Použití systémových steroidů, calcium – chelatačních látek, plicní laváže se podle proběhlých studií jeví jako neefektivní [2,31]. Léčebný účinek disodium etidronátu, který by měl působit inhibicí precipitace $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a rozpouštět již vzniklé kalcifikace, je nejistý. Některé studie potvrdily jeho přínos, některé jeho účinnost vyvrátily [10,17,20,21]. Transplantace plic je indikována v pokročilých stádiích nemoci, která vyžadují domácí oxygenoterapii, a je to zároveň jediná kauzální léčba PAM. Měla by být indikována ještě předtím, než se rozvine závažné pravostranné srdeční selhání s dysfunkcí pravé komory. Bylo prokázáno, že pacienti po proběhlé transplantaci plic jeví zlepšení ejekční frakce pravé komory a částečně ustoupila i její hypertrofie [25,32]. Doporučuje se bilaterální transplantace. Délka přežití po transplantaci není přesně známa. Největší délka přežití bez rekurence choroby, popisovaná v literatuře, je

15 let [4,19]. Do dnešního data zatím nebyla popsána recidiva nemoci v transplantované plíci [2].

PROGNÓZA

Prognóza PAM je celkově špatná vzhledem ke vzniku cor pulmonale a respiračnímu selhání v pokročilých stádiích nemoci [32]. Úspěšná bilaterální transplantace plic prognózu zlepšuje.

ZÁVĚR

Plicní alveolární mikrolitiáza patří mezi vzácné difuzní plicní nemoci, přesto je nutno na ně myslet v diferenciální diagnostice. Pro PAM je typická manifestace ve 3.–4. dekádě života, disociace mezi nálezem na skia-gramu hrudníku (obraz sněhové bouře) a klinickými potížemi, které bývají mírnější. Jedinou možnou kauzální léčbou je transplantace plic, která musí být správně načasována, aby nevznikly nevratné remodelační změny srdce a plicního intersticia.

LITERATURA

1. Castellana G, Castellana R, Fanelli C et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical and radiological course of three cases according to conventional radiology and HRCT. A hypothesis for radiological classification. *La Radiologia Medica* 2003; 106(3):160–168.
2. Castellana G, Castellana G, Gentile M et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. *European Respiratory Review* 2015; 24(138): 607–620.
3. Feild JA, Zhang L, Brun KA et al. Cloning and functional characterization of a sodium-dependent phosphate transporter expressed in human lung and small intestine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999; 258(3):578–582.
4. Francisco FAF, DeSilva JLP, Hochegger B et al. Pulmonary alveolar microlithiasis. State-of-the-art review. *Respiratory Medicine* 2013; 107(1):1–9.
5. Gasparetto EL, Tazoniero P, Escuissato D et al. Pulmonary alveolar microlithiasis presenting with crazy-paving pattern on high resolution CT. *The British Journal of Radiology* 2004; 77(923):974–976.
6. Helbich TH, Wojnarovsky C, Wunderbaldinger P et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in children: radiographic and high-resolution CT findings. *AJR. American Journal of Roentgenology* 1997; 168(1):63–65.
7. Chatterji R, Gaude GS, Patil PV. Pulmonary alveolar microlithiasis: diagnosed by sputum examination and transbronchial biopsy. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences* 1997; 39(4):263–267.
8. Chu A, Shaharyar S, Chokshi B et al. Pulmonary Alveolar Microlithiasis “Stone Lungs”: A Case of Clinico-Radiological Dissociation. *Cureus* 2016; 8(8):e749. doi:10.7759/cureus.749.
9. Izumi H, Kurai J, Kodani M et al. A novel SLC34A2 mutation in a patient with pulmonary alveolar microlithiasis. *Human Genome Variation* 2017; 4:16047.
10. Jankovic S, Pavlov N, Ivkovic A et al. Pulmonary alveolar microlithiasis in childhood: Clinical and radiological follow up. *Pediatric Pulmonology* 2002; 34(5):384–387.

11. Jönsson ALM, Hilberg O, Bendstrup EM et al. SLC34A2 gene mutation may explain comorbidity of pulmonary alveolar microlithiasis and aortic valve sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 185(4):464–464.
12. Kanat F, Teke T, Imecik O. Pulmonary alveolar microlithiasis with epididymal and periurethral calcifications causing obstructive azoospermia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(10):1275–1275.
13. Lauta VM. Pulmonary alveolar microlithiasis: an overview of clinical and pathological features together with possible therapies. *Respiratory Medicine* 2003; 97(10):1081–1085.
14. Ma T, Ren J, Yin J et al. A pedigree with pulmonary alveolar microlithiasis: a clinical case report and literature review. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2014; 70(1):565–572.
15. Mahmood K, Ubaid M, Mahmood A. Pulmonary microlithiasis—A case report. *Respiratory Medicine Case Reports* 2016; 19:112–114.
16. Mariotta S, Ricci A, Papale M et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG* 2004; 21(3):173–181.
17. Mariotta S, Guidi L, Mattia P et al. Pulmonary microlithiasis. *Respiration* 1997; 64(2):165–169.
18. Měříčka O, Bortlová A, Neuwirth J. Plicní alveolární mikrolitiáza. *Časopis Lékařů Českých* 1993; 132(20):633–636.
19. Moon E, Tsuang W, Bonnette P et al. Lung Transplantation Outcomes for Pulmonary Alveolar Microlithiasis: A Limited Case Series. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:A4602.
20. Ozcelik U, Yalcin E, Anyurek M et al. Long term results of disodium edidronate treatment in pulmonary alveolar microlithiasis. *Pediatric pulmonology* 2010; 45(5):514–517.
21. Özçelik U, Gülsün M, Göçmen A et al. Treatment and follow-up of pulmonary alveolar microlithiasis with disodium edidronate: radiological demonstration. *Pediatric Radiology* 2002; 32(5):380–383.
22. Pant K, Shah A, Mathur RK et al. Pulmonary alveolar microlithiasis with pleural calcification and nephrolithiasis. *Chest* 1990; 98(1):245–246.
23. Piesiak P, Kasibowska-Kuźniar K, Jankowska R. Pulmonary alveolar microlithiasis in a patient with urolithiasis and cholelithiasis. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2001; 69(5–6):285–289.
24. Saito A, McCormack FX. Pulmonary alveolar microlithiasis. *Clinics in Chest Medicine* 2016; 37(3):441–448.
25. Samano MN, Waisberg DR, Canzian M et al. Lung transplantation for pulmonary alveolar microlithiasis: a case report. *Clinics* 2010; 65(2):233–236.
26. Šterclová M, Vašáková M, Homolka J. Plicní osifikace a kalciifikace. *Studia Pneumologica Et Phthiseologica* 2011; 71(2):83–87.
27. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009; 15(5):486–490.
28. Takahashi H, Chiba H, Shiratori M et al. Elevated serum surfactant protein A and D in pulmonary alveolar microlithiasis. *Respirology* 2006; 11(3):330–333.
29. Terada T. Pulmonary alveolar microlithiasis with cor pulmonale: an autopsy case demonstrating a marked decrease in pulmonary vascular beds. *Respiratory medicine* 2009; 103(11):1768–1771.
30. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Vzácné intersticiální plicní procesy. In: Vašáková M, Polák J, Matěj R. *Intersticiální plicní procesy*. 2011; Maxdorf, Praha; s. 350–369.
31. Yin X, Wang H, Wu D et al. SLC34A2 gene mutation of pulmonary alveolar microlithiasis: report of four cases and review of literature. *Respiratory Medicine* 2013; 107(2):217–222.
32. Zhang XD et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and review of the literature. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2018; 15(1):831–837.

Došlo: 16. 8. 2019

Adresa:

MUDr. Mirka Džingozovová
 Klinika nemocí plicních a tbc, FN Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 Česká republika
 e-mail: Dzingozovova.Mirka@fnbrno.cz