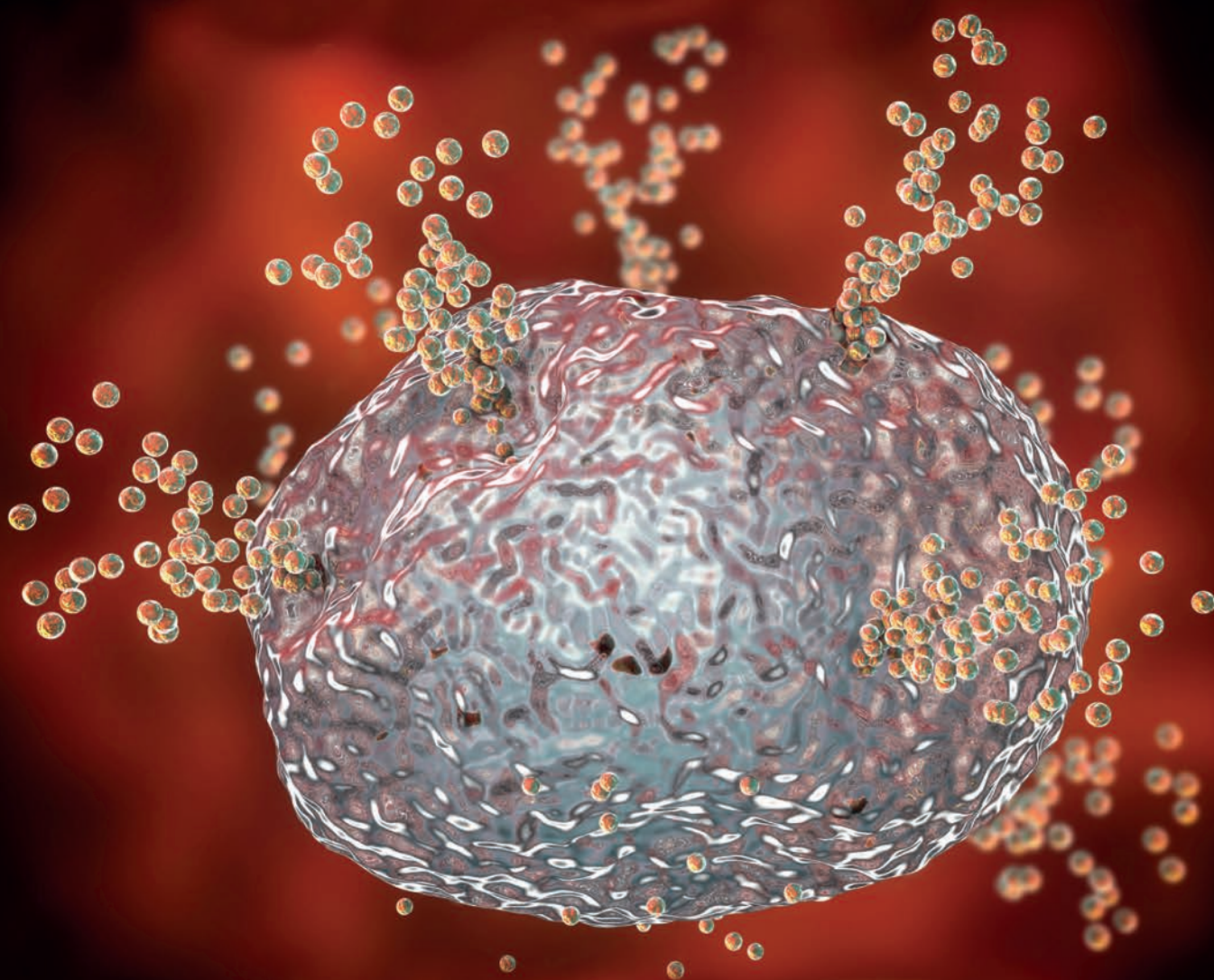


KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

české a slovenské vydání



Číslo 3

Ročník 15

2018



Jak voláme do lesa? aneb o jedné hořké kávě

Letošní dovolenou jsem s rodinou trávil nedaleko Blaníku, v kouzelné krajině Vlašimska a Podblanicka jako stvořené pro nenáročné pěší výlety a turistiku s malým dítětem. Ani letos jsem blanické rytíře vyjíždět neviděl, takže, zdá se, nejhůř nám ještě není...

Místní tištěný průvodce nás nasměroval i do vychvalované cukrárny na hlavním náměstí ve Vlašimi. Musím přiznat, že zákusky i kávu mají nejspíše uspokojivou, ale mně v kavárně nechutnalo. Mohly za to reklamní cedule, které v hojném počtu lemovaly onen podnik. Možná byste očekávali, že budou vychvalovat kvality místní kávy, cenu či nabídku zákusků či nabídnou domácí limonádu ve snaze přilákat hosty. Kdepak! Zobrazovaly perly typu „zákaz konzumace zmrzliny zakoupené jinde“, „terasa neslouží jako dětské hřiště“ apod.

Šli jsme sice na kávu a zákusek, ale přiznám se, že jsem si od první chvíle připadal jako sprostý podezřelý. Nemám v tašce nákup odjinud? Jak dokážu, že jsem si na terasu nepřišel hrát? Mám servírce rovnou nahlásit, že nikdy, ale opravdu NIKDY, neházím papírky na zem? Káva mi zhořkla a posléze jsem litoval, že mě setrvačnost dotlačila až ke stolku a objednávat a že jsem se neotočil, jakmile jsem cedule uviděl. Prostě nedostatek duchapřítomnosti...



Ještě v kavárně jsem si vzpomněl na jednu krásnou přednášku dr. Radkina Honzáka, který se ve svých odborných sděleních opakovaně vrací k psychosomatické. A vysvětluje, proč se nám pacienti mnohdy nechtějí uzdravovat, byť jsme udělali dle své kompetence vše, co jsme udělat mohli. Dr. Honzák říká: „stane se, že se nám pacient uzdraví, protože nám chce udělat radost. Náš úsměv a vřelý přístup mnohdy váží stejně tolik, jako podaná farmakoterapie, a nikdy bychom o ně neměli ochudit naše léčebné prostředky.“

Kavárna ve Vlašimi má spoustu hostů. Možná dokonce tolik, že jim jejich množství a přítomnost přináší řadu technických potíží. Trochu připomíná ambulanci s čekárnou nabitou pacienty.

A ruku na srdce, koukněme se někdy na vlastní dveře, co na nich visí za cedulky a poslechněme si naši zdravotní sestru, jak zve pacienty do ambulance. Jakou kávu vaříme? Jak voláme do lesa?

Jdu se podívat, co visí na našich dveřích...



S přáním hezkého podzimu

Karel Vízner

šéfredaktor

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Časopis pro alergology, pneumology, lékaře
ORL, praktické lékaře a pediatryRočník 15.
Číslo 3
ISSN 1802-0518
registrační číslo MK E 15473Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.Redakční rada:
prof. MUDr. Petr Brhel, CSc.
prim. MUDr. Jarmila Fišerová
doc. MUDr. Vladislav Hytych, Ph.D.
MUDr. Pavel Jansa
prim. MUDr. Viktor Kašák
prof. MUDr. Petr Panzner, CSc.
MUDr. Jindřich Pohl
doc. MUDr. František Salajka, CSc.
doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, Ph.D.
prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.
doc. MUDr. Robert Vyšehradský, Ph.D.Šéfredaktorka:
Klára Krupicková
e-mail: krupickova@geum.orgRedakce:
Mgr. Karel Vízner
e-mail: geum@geum.org
Mgr. Daniela Hozdová
e-mail: hozdova@geum.org
Bc. Tereza Bělková
e-mail: overovani@geum.orgVydavatel – poštovní kontakt:
(autorské příspěvky a předplatné)
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
e-mail: geum@geum.org
tel.: +420 721 639 079Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
slukova@geum.orgRedakční zpracování, ilustrační fotografie:
GEUM – Karel Vízner
e-mail: geum@geum.orgTisk:
Tiskárna Glos Semily, s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.czFotografie na obálce
Shutterstock
(mastocyt uvolňující histamin během
alergické reakce)

Editorial	1
Miloš Pešek, Aleš Ryška, Pavel Dundr, Vladimír Špidlen, Jan Baxa, Petr Vaník, Tomáš Vaněček, Petr Mukenšnabl Cílená diagnostika a léčba pokročilého karcinomu plic – kazuistika úspěšné spolupráce čtyř pracovišť a krizotinib v léčbě ROS1 pozitivního NSCLC	4
Juraj Kultán, Jana Bernátová, Vítězslav Kolek Osimertinib v léčbě metastatického adenokarcinomu plic s prokázanou získanou mutací T790M	9
<i>Aktualita z klinických studií</i> Klinická studie TRILOGY	18
Tomáš Brutvan, Jana Ježková Paraneoplastický SIADH s hypoosmolární euvolemickou hyponatremií	20
<i>Aktualita z farmakoterapie</i> Biosimilární adalimumab (Hulio) získal evropskou registraci	23
Jindřich Lukáš, Barbora Hintnausová, Petr Jirák Ektopická linguální štítná žláza	24
<i>Aktualita z klinických studií</i> Studie prokazují dlouhodobou bezpečnost azelastinu s flutikason propionátem v intranazálním podání u dospělých i dětí	29
Vladimír Bartoš, Pavol Lukášek Ekrinný karcinóm potných žliaz (hidradenokarcinóm) vyrastající na nose	30
Daniela Hozdová Očkování živými vakcínami a imunokompromitovaní pacienti – vyšetření TREC/KREC	33
<i>Aktualita z klinických studií</i> Karel Vízner Výsledky studie DYNAGITO	34
XXVI. Moravskoslezské dny pneumologie	35
Respirační onemocnění a komorbidita v dětském věku Lázně Kynžvart, 7.–9. září 2018 <i>Abstrakta z konference</i>	36

Cílená diagnostika a léčba pokročilého karcinomu plic – kazuistika úspěšné spolupráce čtyř pracovišť a krizotinib v léčbě ROS1 pozitivního NSCLC

Miloš Pešek¹, Aleš Ryška², Pavel Dundr³, Vladimír Špidlen⁴, Jan Baxa⁵, Petr Vaník⁶, Tomáš Vaněček⁷, Petr Mukenšnabl⁸

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

²Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové

³Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

⁴Chirurgická klinika, LF UK a FN Plzeň

⁵Klinika zobrazovacích metod, LF UK a FN Plzeň

⁶Oddělení plicní a TBC, Nemocnice České Budějovice

⁷Bioptická laboratoř, Plzeň

⁸Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Autoři popisují diagnostiku a terapii 39leté nekuřačky s metastazujícím adenokarcinomem pravého horního plicního laloku. Imunohistochemicky a metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace) byla jako řídicí mutace v nádoru prokázána přestavba genu ROS1, varianta CD-74ROS1. Nemocná byla podána cílená terapie krizotinibem, v jejím průběhu došlo k regresi nádorových ložisek. Zbytková léze v pravém horním plicním laloku byla odstraněna chirurgicky, nemocná je v dobrém stavu, opět vykonává svoji profesi a pokračuje v cílené léčbě ROS1 inhibítorem 1. generace, zatím celkem 16 měsíců od zahájení léčby.

Summary

A targeted diagnostic procedure and a treatment of an advanced lung carcinoma – the case report of a successful cooperation of four clinic departments, and crizotinib in a treatment of ROS1 positive NSCLC

The authors present a diagnostic procedure and a treatment of 39-year-old non-smoker patient with a metastatic adenocarcinoma of the right upper lobe of lung. Immunohistochemistry and FISH (fluorescent in situ hybridization) method detected a rearrangement of ROS1 gene, CD-74ROS1 variant, as a cancer driver mutation. The patient was treated with crizotinib as a targeted therapy. Cancer lesions regressed during the therapy. The residual lesion in the right upper lobe of lung was surgically removed. The patient is in a good clinical condition, she returned to her original work. She has been receiving a targeted therapy with the first-generation ROS1 inhibitor for 16 months since the initiation of the treatment so far.

Pešek, M., Ryška, A., Dundr, P., Špidlen, V., Baxa, J., Vaník, P., Vaněček, T., Mukenšnabl, P. Cílená diagnostika a léčba pokročilého karcinomu plic – kazuistika úspěšné spolupráce čtyř pracovišť a krizotinib v léčbě ROS1 pozitivního NSCLC. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 3: 4–8, 2018.

Klíčová slova

- adenokarcinom plic
- přestavba genu ROS1
- cílená terapie
- krizotinib
- resekce pokročilého nádorového onemocnění

Keywords

- lung adenocarcinoma
- rearrangement of ROS1 gene
- targeted therapy
- crizotinib
- resection of an advanced cancer

Úvod

Dle aktuálních údajů z registru ÚZIS medián věku nemocných karcinomy plic v České republice je 67 let. Většinou se jedná o muže a kuřáky. Výskyt těchto onemocnění u žen, nekuřaček, mladších 40 let, je v našich podmínkách spíše výjimečný, proto se u pacientek s těmito atributy v diferenciální diagnostice jejich respiračních obtíží a příznaků na zhoubný nádor plic málokdy pomýšlí. Závažnými příznaky se obvykle ohlašují až pokročilá stadia zhoubných plicních nádorů. Nicméně i v ta-

kových situacích je možné s využitím moderních diagnostických metod získat zásadní informace pro indikaci cílené terapie a zlepšit tak vyhlídky nemocné, jak o tom svědčí naše pozorování.

Kazuistika

Nemocná, narozená v roce 1978, učitelka na základní škole, celoživotní nekuřačka, s nevýznamnou rodinnou i osobní anamnézou, matka tří dětí, se na nás obrátila s žádostí o biologicky

cílenou léčbu adenokarcinomu plic IV. stadia, který jí byl diagnostikován v jiném léčebném zařízení.

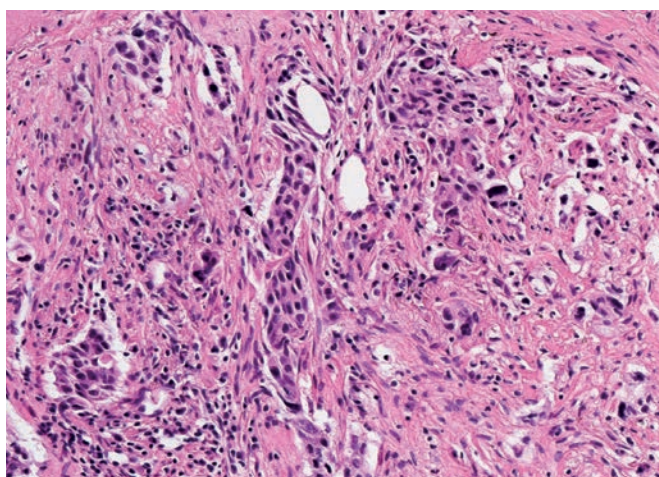
V průběhu roku, který stanovení diagnózy předcházelo, pacientka trpěla úporným, postupně se zhoršujícím a dráždivým kašlem, při kterém měla potíže s nádechem a s nechutenstvím. Přibližně rok byla pro tyto příznaky léčena v různých zařízeních různými léky na tlumení kašle a také opakovaně antibiotiky. Diagnózu zhoubného novotvaru stanovili na lůžkovém oddělení pneumologie a ftizeologie v Českých Budějovicích, kam byla nemocná přijata původně s podezřením na bronchiální astma. Byl zde však zjištěn adenokarcinom v pravém horním plicním laloku s metastázami obou plic a do skeletu hrudníku oboustranně. Diagnóza byla stanovena biopsií ze stenózy pravého horního lobárního bronchu. Nádor byl geneticky vyšetřen v ústavu patologie v Hradci Králové, mutace genu EGFR ani translokace genu ALK nebyly nalezeny. Z možnosti biologicky cílené léčby, kterou nemocná vyžadovala, bylo možné zvážit podle platných klinických doporučení jen chemoterapii s podáním bevacizumabu. S ohledem na charakteristiky nemocné

a výsledky provedených vyšetření jsme doporučili doplnit genetické vyšetření ještě o vyšetření translokací genu ROS1. Imunohistochemické vyšetření bylo provedeno v královéhradeckém ústavu patologie s pozitivním výsledkem a konfirmace tohoto výsledku metodou FISH byla provedena v pražském ústavu stejného oboru.

Rozsah onemocnění byl potvrzen pomocí PET/CT vyšetření ze dne 7. března 2017 a negativního výsledku vyšetření MR mozku dne 31. března 2017. Požadavek na úhradu cílené léčby v 1. linii inhibitorem ROS1 krizotinibem byl zdravotní pojišťovnou nemocné přijat, a dne 4. dubna 2017 jsme tak mohli cílenou terapii uvedeným preparátem zahájit. Pro postižení skeletu jsme podali souběžně denosumab. Až na mírnou elevaci jaterních enzymů nebyly patrné jiné nežádoucí účinky cílené léčby. Kontrolní PET/CT vyšetření ze dne 19. června 2017 prokázalo výraznou regresi primárního nádorového procesu i vymizení dalších ložisek v plicním parenchymu a ve skeletu hrudníku, MR mozku dne 27. června bylo negativní z hlediska přítomnosti metastatického postižení. Od září začala nemocná

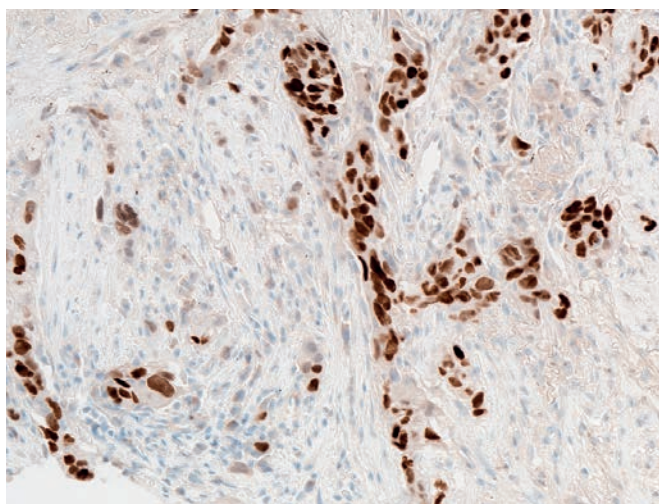
Obr. 1: Histologie tumoru – adenokarcinom

(prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.)



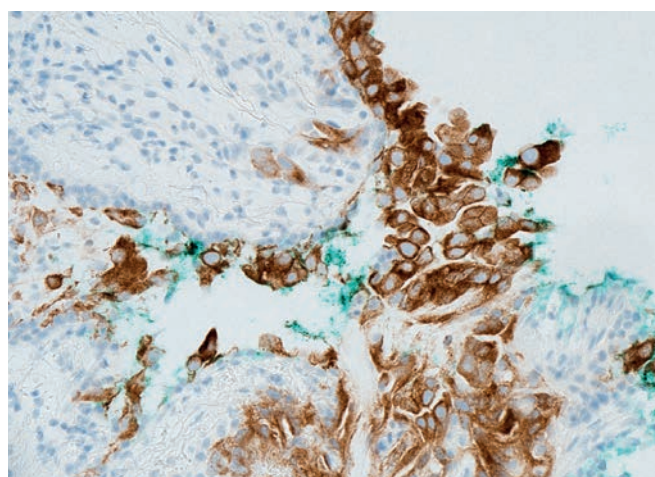
Obr. 2: Imunohistochemie – TTF1 pozitivita

(prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.)



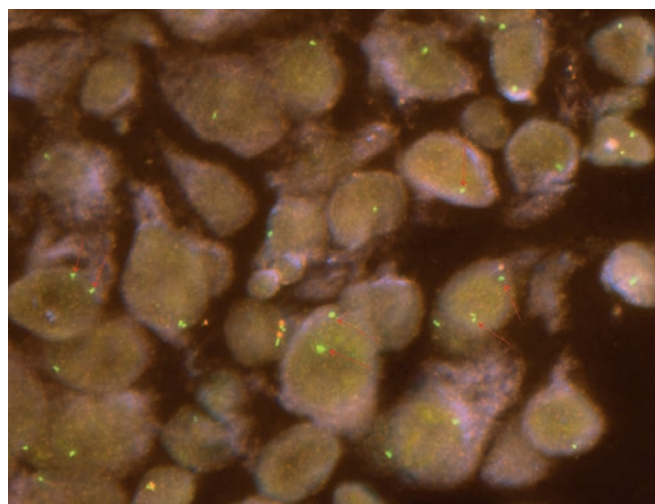
Obr. 3: ROS1 exprese ve vzorku

(prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.)

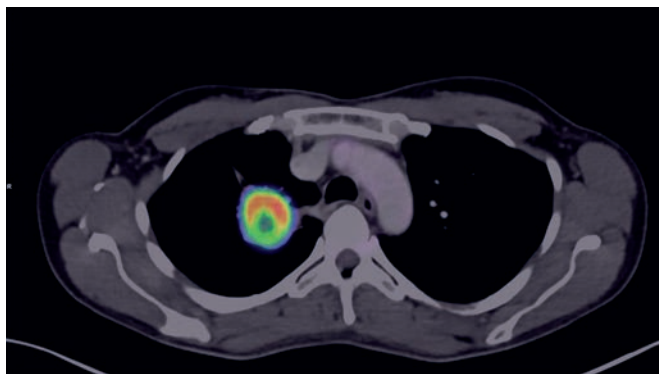


Obr. 4: Vyšetření metodou FISH. ROS1 pozitivní (B5952/17)

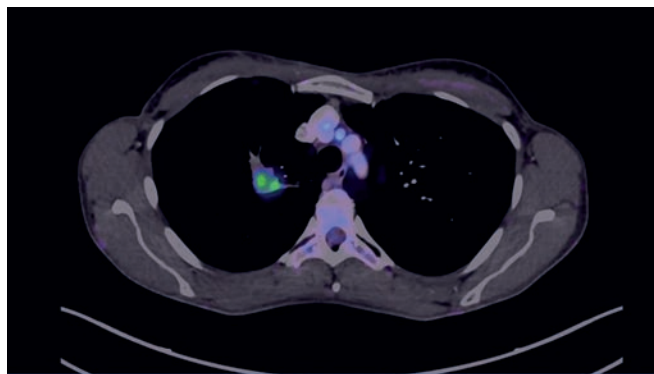
(prof. MUDr. Pavel Dunder, Ph.D.)



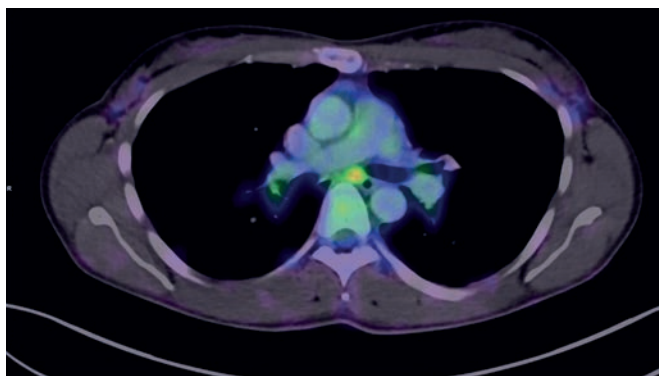
Obr. 5: Před zahájením léčby, tumor v pravém horním plicním laloku (PET Č. Budějovice)



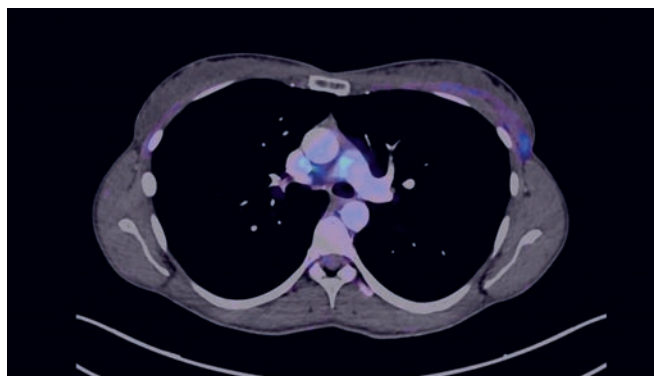
Obr. 7: Regrese tumoru po cílené léčbě krizotinibem (PET Plzeň)



Obr. 6: Postižení skeletu žebér a drobné noduly v plicním parenchymu (PET Č. Budějovice)



Obr. 8: Regrese postižení skeletu žebér a drobných plicních lézí (PET Plzeň)



znovu pracovat jako učitelka a v cílené terapii, tak jak byla nastavena, jsme pokračovali. Druhé kontrolní vyšetření PET/CT ze 7. listopadu 2017 a MR mozku dne 13. listopadu 2017 potvrdilo parciální remisi nádoru, kdy přetrvával relativně malý okrsek nadále viabilní nádorové tkáně v oblasti původního primárního procesu. Na základě těchto výsledků jsme indikovali paliativní resekci rezidua metabolicky aktivního ložiska nádoru v pravém hrudním plicním laloku. Dne 21. listopadu 2017 byla na chirurgické klinice provedena pravostranná horní lobektomie.

Při pravostranné torakotomii chirurg popsal palpačně prokazatelnou jen suspektní jizvu. Histologické vyšetření ukázalo makroskopicky žlutavé ložisko zrnité konzistence velikosti 12×18×15 mm, nedosahující k pleuře.

Mikroskopicky byla přítomna nekrotická a fibrotizovaná tkáň s četnějšími krystaly cholesterolu, obrovskobuněčnou reakcí kolem těchto krystalů, kalcifikace a antrakóza. V.s. drobné reziduální struktury adenokarcinomu, téměř s nulovou proliferativní aktivitou, TTF1, CK7 a napsin A pozitivní, ALK negativní. Bez metastáz v uzlinách a v resekovaném žebře.

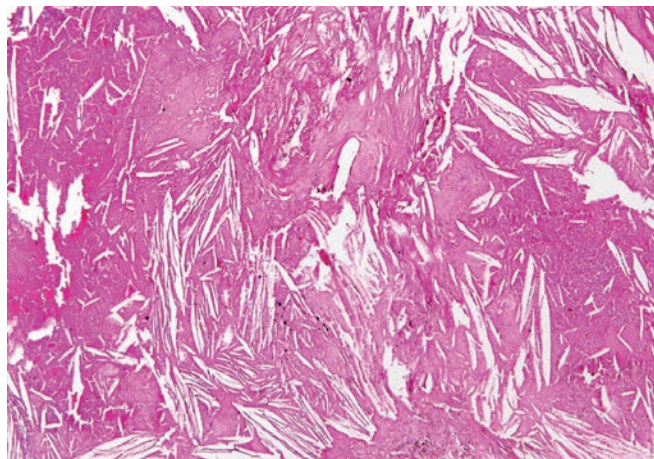
Genetickým vyšetřením resekátu zbytku nádorové tkáně metodou masivní paralelní sekvenace s použitím kitu Archer FusionPlex CTL byl nalezen fúzní transkript CD74-ROS1. Analýza zlomu genu ROS1 metodou FISH byla negativní.

Pooperační průběh byl u naší pacientky klidný, rána se dobře

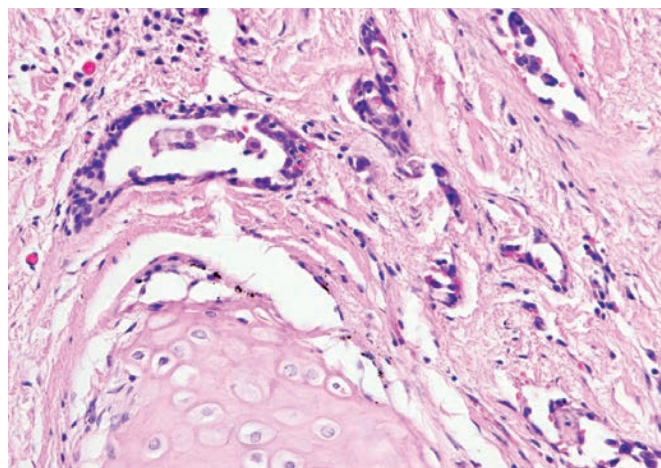
zhojila, plíce se postupně rozvinula a nemocná byla propuštěna do domácí léčby se znovuzahájenou léčbou krizotinibem, která byla přerušena dva dny před operací a nemocná navrátila deset dní po operaci.

Kontrolní CT plic a epigastria provedené dne 18. prosince 2017 neprokázalo recidivu nádorového onemocnění, stejně tak poslední kontrola v září 2018. Pacientka je nadále v dobrém stavu, bez obtíží, pracuje a stará se o rodinu.

Obr. 9: Resekát – zcela bez nádorových struktur (prim. MUDr. Petr Mukenšnabl, Ph.D.)



Obr. 10: Resekát – s reziduálními nádorovými strukturami v sousedství hyalinní chrupavky bronchu
(prim. MUDr. Petr Mukenšnabl, Ph.D.)

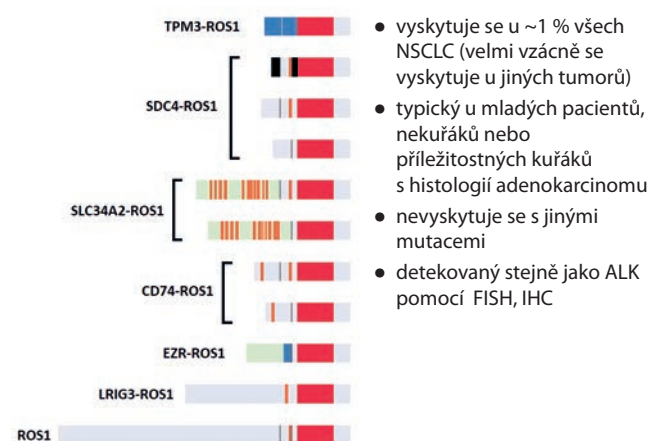


Diskuse

Naše pozorování dokládá užitečnost mezioborové spolupráce při diagnostice a léčbě pokročilého metastazujícího adenokarcinomu plic s translokací genu ROS1. ROS1 přestavba se prokazuje u cca 1 % všech NSCLC, velmi vzácně se vyskytuje u jiných nádorů. Je to obvykle nádor zjišťovaný u mladých pacientů, nekuřáků nebo příležitostných kuřáků s histologií adenokarcinomu.^{1,2,3} Obvykle se nevyskytuje společně s jinými mutacemi, k metodám detekce patří imunohistochemie a FISH metoda. Nověji je možné detekovat tuto genetickou změnu i pomocí masivně paralelního sekvenování, kterou jsme využili při kontrolním vyšetření vzorku resekátu plice po předchozí šesti-měsíční cílené terapii.

Cílená léčba krizotinibem umožňuje dosažení kontroly tohoto onemocnění s vysokou pravděpodobností, studie PROFILE 1001 dokládá frekvence léčebných odpovědí u těchto nemocných 70 % a medián trvání léčebné odpovědi 23,2 měsíce, čas do progresu nemoci 19,3 měsíce.^{4,5}

Obr. 11: ROS1 přestavba u NSCLC^{2,3}



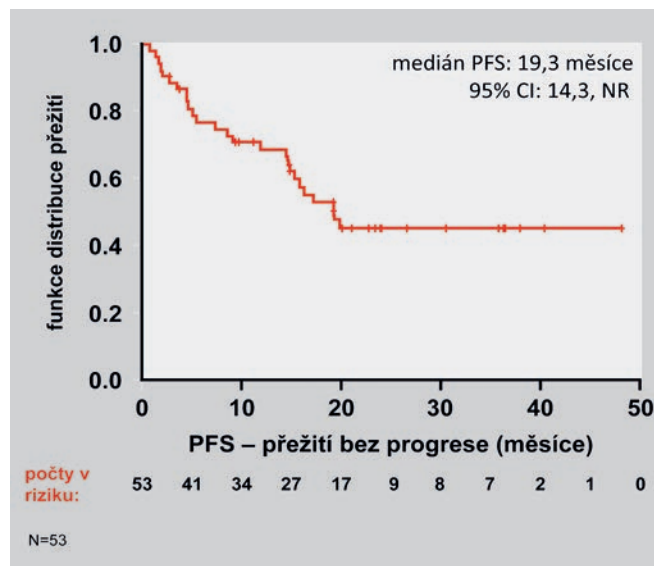
U naší pacientky došlo v průběhu léčby krizotinibem k parciální regresi nádoru. Zbytková, metabolicky aktivní léze, byla odstraněna chirurgicky a histologické a genetické vyšetření nádoru potvrdilo recidivu adenokarcinomu s minimální proliferativní aktivitou a s přetrvávající expresí alterovaného genu ROS1. U nemocné jsme při dosažení remise onemocnění zvažovali původně stereotaktické ozáření pomocí CyberKnife. Radioterapeut však doporučil vysazení cílené léčby krizotinibem na období nejméně čtyř týdnů kolem vlastního výkonu. Pokládali jsme za vhodnější přerušit cílenou léčbu na kratší dobu, maximálně dvou týdnů, což po konzultaci s chirurgem bylo možné. V současnosti nemocná pokračuje v cílené léčbě za kontrol vývoje onemocnění. Byly již popsány mechanismy získané rezistence na krizotinib u ROS1 pozitivních nádorů, může jít o on-target změny např. G2032R jako postranní aktivační příslušné signální dráhy.^{6,7} K ROS1 inhibitorům další generace, které by mohly být použity v případě vzniku rezistence na krizotinib, patří např. ceritinib a entrectinib, event. kabozantinib.^{8,9,10} U ROS1 pozitivních nádorů je uváděna i příznivá odpověď na běžnou chemoterapii, např. v kombinaci pemetrexed-cisplatinou.¹¹

Nemocnou chceme pravidelně sledovat pomocí PET/CT vyšetření a MR mozku, otázkou je, jak dlouho bude možné, za předpokladu trvání kompletní remise nádoru, tuto léčbu podávat. Kromě značných nákladů, které taková léčba představuje, je nutno mít na paměti i její potenciální nežádoucí účinky.

Literatura

- Yoshida, A., Kohno, T., Tsuta, K. et al. ROS1-rearranged lung cancer: a clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol* 37, 4: 554–562, 2013.
- Bergethson, K., Shaw, A. T., Ou, S. H. et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 30, 8: 863–870, 2012.
- Takeuchi, K., Soda, M., Togashi, Y. et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 18, 3: 378–381, 2012.

Obr. 12: Krizotinib u ROS1-pozitivního NSCLC: PROFILE 1001 PFS (přežití bez progresu)¹²



- Shaw, A. T., Ou, S. H., Bang, Y. J. et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 371, 21: 1963–1971, 2014.
- Mazières, J., Zalcman, G., Crinò, L. et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 33, 9: 992–999, 2015.
- McCoach, C. E., Le, A. T., Aisner, D. et al. Resistance mechanisms to targeted therapies in ROS1+ and ALK+ non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 34, suppl. 15: 9065, 2016.
- Dziedziszko, R., Le, A. T., Wrona, A. et al. An activating KIT mutation induces crizotinib resistance in ROS1 positive lung cancer. *J Thorac Oncol* 11, 8: 1273–1281, 2016.
- Lim, S. M., Kim, H. R., Lee, J. S. et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol* 35, 23: 2613–2618, 2017.
- Ahn, M., Cho, B. C., Siena, S. et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstrakt 8564 na IASLC 18th World Conference on Lung Cancer, 15.–18. října 2017, Jokohama, Japonsko.
- Katayama, R., Kobayashi, Y., Friboulet, L. Cabozantinib overcomes crizotinib resistance in ROS1 fusion-positive cancer. *Clin Cancer Res* 21, 1: 166–174, 2015.
- Chen, Y. F., Hsieh, M. S., Wu, S. G. et al. Efficacy of pemetrexed-based chemotherapy in patients with ROS1 fusion-positive lung adenocarcinoma compared with in patients harboring other driver mutations in east asian populations. *J Thorac Oncol* 11, 7: 1140–1152, 2016.
- Shaw, A., Riley, G. J., Bang, Y. et al. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001. Poster 1206 na kongresu ESMO 2016, 7.–11. října 2016, Kodaň, Dánsko.

prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie
Fakultní nemocnice
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory
e-mail: pesek@fnplzen.cz

upoutávka

XXIV. setkání pneumologů a VIII. setkání pneumologů a pneumochirurgů

6. června 2019

Emauzský klášter, Praha

Pořadatel kongresu:

Pneumologická klinika 1. LF UK

Oddělení hrudní chirurgie Thomayerovy nemocnice

Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP



Informace:

www.gsymposion.cz

Osimertinib v léčbě metastatického adenokarcinomu plic s prokázanou získanou mutací T790M

Juraj Kultan, Jana Bernátová, Vítězslav Kolek

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

Souhrn

Kazuistika popisuje případ 42leté pacientky, u které se základní nemoc vstupně projevila neurologickými symptomy při metastatickém postižení mozku. Provedenými vyšetřeními (CT mozku, skiagram hrudníku, CT hrudníku, biopsie plic pod CT kontrolou) byl zjištěn generalizovaný, primárně plicní adenokarcinom. Doplněnými molekulárně-genetickými metodami byla v nádorové tkáni prokázaná mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (delece exonu 19), na základě které byl u pacientky do první linie systémové léčby nasazen afatinib – tyrozinkinázový inhibitor druhé generace. Po selhání prvoliniové terapie jsme provedli odběr periferní krve – tekutá biopsie, ve kterém byla, kromě původní mutace, nově detekována i rezistentní mutace T790M. Do druhé linie léčby byl nasazen tyrozinkinázový inhibitor třetí generace – osimertinib, s výraznou regresí onemocnění a taktéž s velmi dobrou tolerancí léčby pacientkou.

Summary

Osimertinib in the treatment of metastatic lung adenocarcinoma with proven acquired mutation T790M

The case report describes a 42-year-old woman with neurological symptoms from a brain metastasis as the first presentation of primary disease. Further examination (CT of the brain, X-ray, chest CT, CT navigated lung biopsy) revealed metastatic lung adenocarcinoma. Other molecular-genetic methods revealed mutation in epidermal growth factor receptor (exon 19 deletion) in tumour tissue. Based on this knowledge patient was given afatinib – second-generation tyrosine kinase inhibitor in the first-line of systemic treatment. After the failure of first-line therapy a liquid biopsy was performed. Besides the primary mutation a new resistant mutation T790M was detected, for which osimertinib was started as a second-line treatment with a significant regression and a very good patient tolerance.

Kultan J., Bernátová J., Kolek V. Osimertinib v léčbě metastatického adenokarcinomu plic s prokázanou získanou mutací T790M. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 15, 3: 9–16, 2018.

Klíčová slova

- nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)
- mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR^{m+})
- tekutá biopsie
- T790M
- osimertinib

Keywords

- non-small cell lung cancer (NSCLC)
- epidermal growth factor receptor mutation (EGFR^{m+})
- liquid biopsy
- T790M
- osimertinib

Úvod

Karcinom plic je celosvětovým lídrem incidence mezi zhoubnými novotvary (mimo zhoubné nemelanomové nádory kůže), stejná příčka mu patří i v mortalitě – jak na úrovni celosvětové, tak i v České republice. Nové poznatky v oblasti rozdílné genetické subtypizace zejména nemalobuněčného karcinomu (NSCLC), rozpoznání tzv. aktivujících mutací a jejich ovlivnění pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) umožnily zásadní změnu ve strategii léčby u části nemocných s NSCLC. TKI první a druhé generace přinesly pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), u kterých byla v nádorových buňkách prokázaná senzitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR^{m+}), průlom v léčbě ve smyslu vyšší efektivity a nižší toxicity ve srovnání s konvenční chemoterapií.

Dnes jsou tyto léky běžně dostupné pro první linii systémové léčby nemocných s metastatickým NSCLC – EGFR^{m+}, lze je využít i u části nemocných s lokálně pokročilým nádorem, u kterých není vhodná chemoradioterapie. Bohužel, dříve či později nádorové buňky získají rezistenci k léčbě TKI první i druhé generace. Nejčastější příčinou tohoto stavu je objevení se sekundární, rezistentní EGRF mutace T790M. Osimertinib je prvním lékem ze skupiny TKI třetí generace, který můžeme použít v klinické praxi, s cílem zlepšit dobu do progresu onemocnění, celkové přežití a kvalitu života nemocných.

Kazuistika

U 44leté ženy se v lednu 2016 objevily bolesti hlavy, intermitentní zvracení, vertigo, nespavost, bez lokoregionálních symptomů plicního onemocnění. Pro progresi stavu byla od března

2016 hospitalizována ve spádových zařízeních. Jedná se o pacientku s anamnézou psoriázy a von Recklinghausenovy nemoci (neurofibromatóza typu 1, diagnostikována až ve 29 letech, bez specializované dispenzarizace), dlouholetou kuřačku – 19,5 balíčkoroků, bez dalších významných anamnestických údajů v předchorobí. Na provedeném CT mozku bylo zjištěno sedm metastatických ložisek supra i infratentoriálně. Po podání anti-edematózní léčby došlo k parciálnímu ústupu symptomatologie. V rámci došetřování primárního nádoru byl proveden skiagram hrudníku, s nálezem lobulárního ložiskového zastínění v pravém dolním plicním poli – v korelaci s boční projekcí v dolním laloku pravé plicce (obr. 1). Na doplněném CT plic byl popsán tumor dolního laloku pravé plicce velikosti cca 58×47×49 mm, s pleurální reakcí, bez mediastinální lymfadenopatie (obr. 2). Endobronchiálně v dosahu optiky nebyly nalezeny přímé či nepřímé tumorózní známky, odběry z periferie nebyly pro diagnostiku přínosné. Histologická verifikace proběhla pomocí transparietální biopsie nádoru, pod CT kontrolou, výkon byl komplikován vznikem pneumotoraxu, který byl řešen zavedením hrudní drenáže. Histologicky, resp. imunohistochemicky byl nalezen nízce diferencovaný, primárně plicní adenokarcinom (CK7, CEA, TTF-1 pozitivní, Ki-67 index 30 %). S těmito nálezy byla nemocná odeslána v dubnu 2016 k léčbě na naši kliniku. Po konzultaci s radičním onkologem jsme doplnili MR mozku (obr. 3) – pro zvážení stereotaktické radioterapie, nicméně ta nebyla proveditelná pro nález dalších, celkem 19 metastatických ložisek. Pacientka absolvovala paliativní ozáření mozku (10×3 Gy), po kterém neurologická symptomatologie dále regredovala, postupně jsme retrahovali dávku kortikoidů.

Obr. 1: Skiagram hrudníku (březen 2016), tumor pravé plicce, linie viscerální pleury – pneumotoraxu vpravo



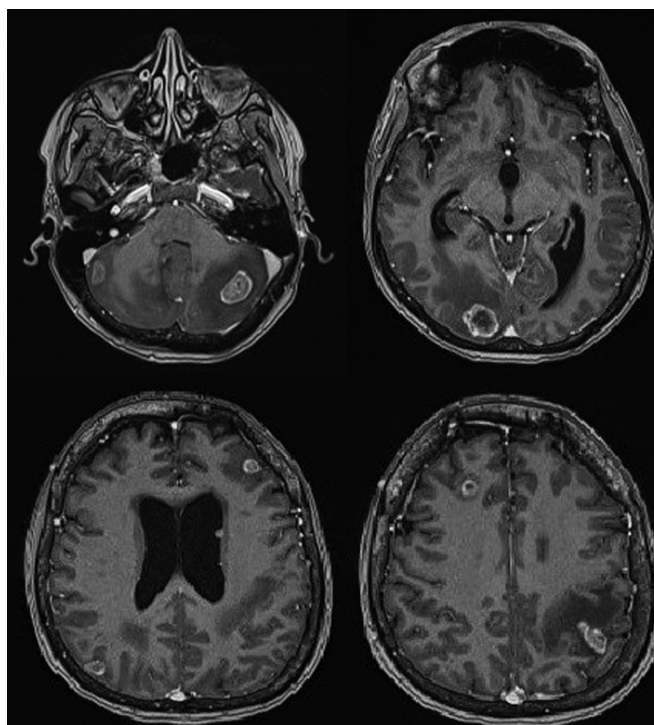
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: CT hrudníku (březen 2016), tumor dolního laloku pravé plicce



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: MR mozku (březen 2016), vícečetná metastatická ložiska supra- i infratentoriálně

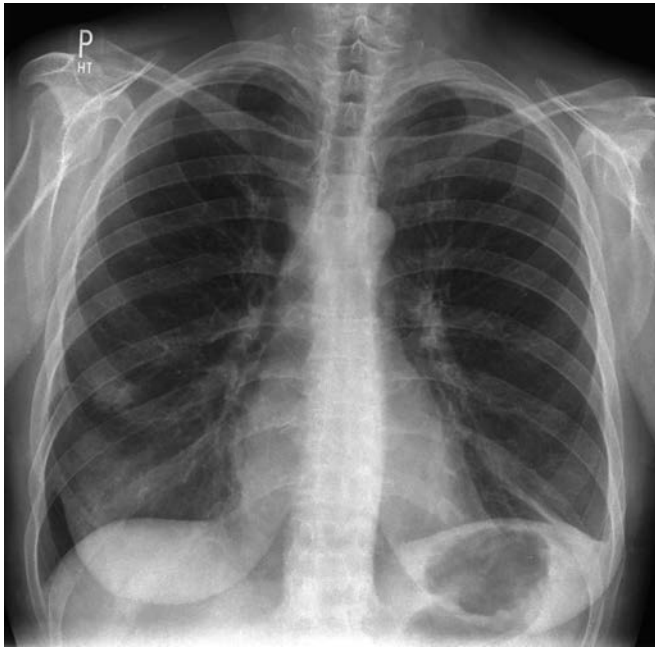


Zdroj obrázku: archiv autorů

V mezidobí provedené molekulárně-genetické vyšetření histologického vzorku prokázalo pozitivitu EGFR^{m+}, a to konkrétně delecí v exonu 19 (cobas EGFR Mutation Test), imunohistochemické vyšetření EML4/ALK translokace bylo negativní. Na základě toho jsme u pacientky v první linii léčby přistoupili k podání TKI – afatinibu v dávce 40 mg/den. Při kontrole po jednom měsíci terapie byla na skiagramu hrudníku zřetelná výrazná regrese ložiska v pravém dolním plicním laloku (obr. 4). Klinicky byla pacientka zcela bez dechových potíží, neurologické potíže zůstávaly minimální (ojediněle mnestické poruchy), nově se ale objevily průjmy III. stupně a dále

také kožní vyrážka III. stupně toxicity. Po přerušení terapie a za-
lčení systémovými (doxycyklin, difenoxylát) i topickými pre-
paráty jsme pokračovali v léčbě afatinibem v redukované dávce
30 mg/den, při které již nežádoucí účinky byly dobře tolerovány
– toxicita I. stupně. Kontrolní CT hrudníku v říjnu 2016 po-
tvrdilo výraznou parciální regresi plicního tumoru (maximální
velikost 20 mm). Na současně provedeném CT mozku nebyly

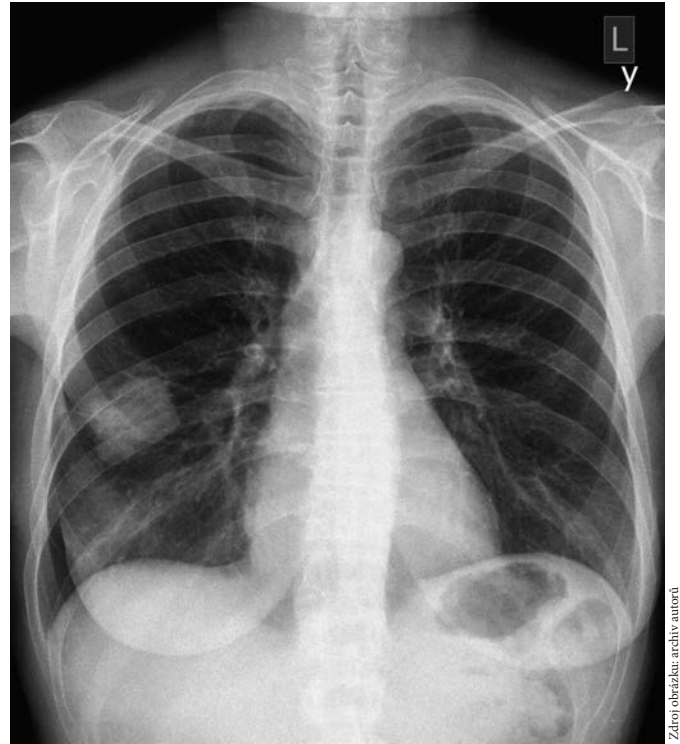
Obr. 4: Skiagram hrudníku (květen 2016)



Obr. 5: Skiagram hrudníku (listopad 2016)



Obr. 6: Skiagram hrudníku (březen 2017)



**Obr. 7: CT hrudníku (březen 2017), na kůži nad sternem
dobře patrná ložiska neurofibromatózy**

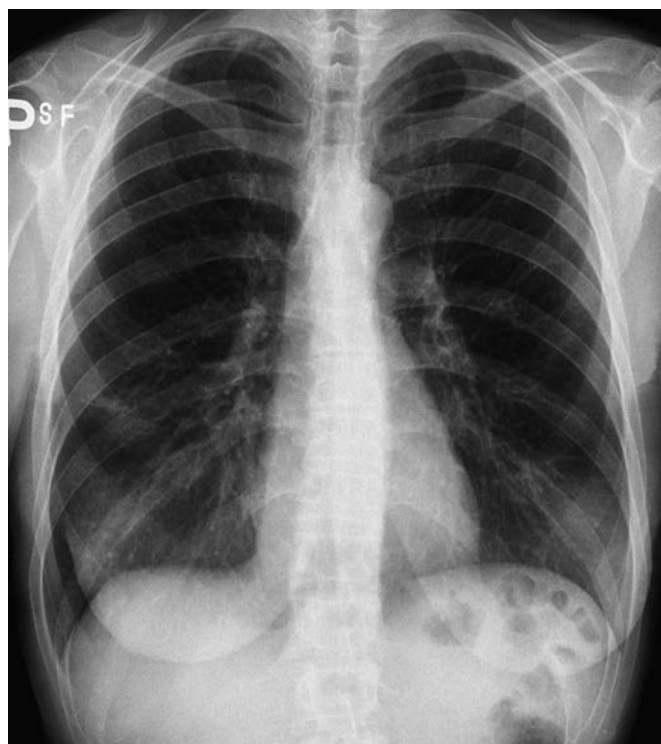


nalezeny postkontrastně se sytící patologická ložiska, v mo-
zečku zůstaly naznačeny drobné hypodenzní okrsky v místech
po metastázách. V listopadu 2016 byla patrná minimální pro-
grese velikosti ložiska ve srovnání se skiagramem ze září 2016
(obr. 5). Klinicky pacientka nepociťovala jakékoliv zhoršení
stavu, hodnoty onkomarkerů (CEA) zůstávaly v normálním
rozmezí.

Rozhodli jsme se pokračovat v léčbě afatinibem, kontrolní
skiagramy v dalších měsících byly stacionární. Tento stav trval
do března 2017, kdy dle skiagramu (obr. 6) a poté i na CT hrud-
níku byla zjevná progresse tumoru (45×46×43 mm) (obr. 7).
Nález na mozku zůstal, dle CT, příznivý.

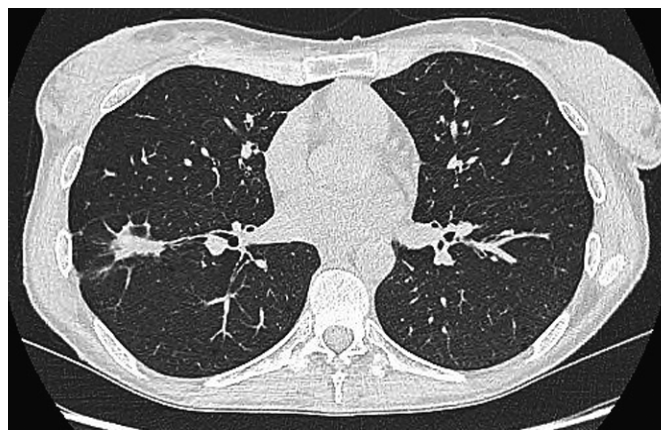
V této době jsme již měli k dispozici výsledek tzv. tekuté biopsie – v nádorové DNA získané z plazmy byla kromě stávající delece exonu 19 nově nalezena rezistentní mutace T790M. Od května 2017 jsme, ve spolupráci s výrobcem léku, mohli zahájit léčbu osimertinibem, v dávce 80 mg/den. Již při první kontrole došlo na skiagramu k výrazné regresi, která přetrvává až do současnosti (obr. 8). Kontrolní nálezy na CT hrudníku korespondují se skiagrafičnými nálezy (obr. 9), kontrolní CT mozku jsou opakovaně bez patologického nálezu. Aktuálně trvá léčba osimertinibem 17 měsíců, pacientka léčbu snáší velmi dobře, v klinickém obraze se občas vyskytne průjem (I. st.), z neurologické symptomatologie přetrvávají občasné mnestické výpadky a ortostatické vertigo.

Obr. 8: Skiagram hrudníku (říjen 2018)



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 9: CT hrudníku (září 2018)



Zdroj obrázku: archiv autorů

Diskuse

Od zavedení tyrozinkinázových inhibitorů do léčby karcinomu plic či jiných nádorů uběhly desetiletí preklinického výzkumu. Na počátku tohoto snažení bylo objevení růstových faktorů NGF (nerve growth factor) a EGF (epidermal growth factor), které umožnilo pochopit principy regulace růstu a diferenciac buněk. Do dnešní doby bylo charakterizováno mnoho dalších signálních látek a jejich komplexních růstově-regulačních mechanismů, které se uplatňují v etiologii řady patologických stavů, jako jsou vrozené malformace, degenerativní změny, senilní demence, protrahované hojení ran či vznik nádorových onemocnění. Nejvýznamnějšími osobnostmi, které se podílely na identifikaci a dalším výzkumu růstových faktorů jsou italská bioložka Rita Levi-Montalcini (objev NGF začátkem 50. let 20. století) a americký biochemik Stanley Cohen (další výzkum NGF, objev EGF, objev EGFR v r. 1975), v roce 1986 jim byla, společně, udělena Nobelova cena za přínos pro fyziologii a medicínu.^{1,2}

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, HER1, ErbB1) je exprimován buňkami většiny tkání lidského těla, jeho nezastupitelná role začíná již v embryogenezi a organogenezi. Patří spolu s receptory HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) a HER4 (ErbB4) do tzv. HER (ErbB) rodiny. Gen kódující tento transmembránový receptor se nachází na chromozomu 7 (oblast 7p12). Za fyziologických podmínek je aktivace EGFR přísně regulována prostřednictvím autokrinní nebo parakrinní produkce ligandů, jako jsou epidermální růstový faktor (EGF), transformující růstový faktor alfa (TGF α), amphiregulin, betacelulin, epigen, epiregulin, heparin vázající epidermální růstový faktor (HP-EGF) a neureguliny. Tímto mechanismem plní nezbytnou úlohu v regulaci metabolismu, proliferace, migrace, přežívání a diferenciac buněk.³ Mezi patologické příčiny vedoucí k nadměrné aktivaci EGFR patří: amplifikace genu EGFR, nadměrná exprese EGFR, zvýšená aktivace receptorů v důsledku zvýšených koncentrací ligandu, přítomnost aktivační mutace EGFR nebo ostatních receptorů ErbB rodiny nebo ztráta intracelulárních regulačních mechanismů.^{3,4} Aktivace patologických signálních drah, mezi které patří ras/raf/MEK/ERK, PI3K-Akt, p38, JNK, JAK-Stat, Src, malé GTPázy, jako i Rho a Rac, PLC-/Ca²/PKC a PKD, uvnitř buňky vede v konečném důsledku ke zvýšení proliferační aktivity, inhibici apoptózy, k angiogenezi a metastázování rozličných tumorů.^{3,4}

Vývoj léků ovlivňujících EGF/EGFR se ubíral dvěma směry – první spočíval v zabránění aktivace receptoru prostřednictvím blokace vazby ligandu na EGFR za pomoci humanizované monoklonální protilátky, do této skupiny léků patří cetuximab, necitumumab, panitumumab a matuzumab. Druhá strategie se zaměřila na vývoj adenosin-trifosfátových (ATP) mimetik, které soupeří s ATP o vazebné místo receptorové kinázy a tím zabraňují receptoru v přenosu intracelulárních signálů – TKI první generace erlotinib, gefitinib, icotinib a dále TKI 2. generace afatinib, dacomitinib, lapatinib, neratinib, vandetanib, XL-647, BMS-690514, AP26113^{3,5}. TKI první generace jsou reverzibilními inhibitory a vážou se specificky jen na EGFR. TKI

druhé generace kromě EGFR blokují i další receptory HER rodiny nebo jiné receptory – např. VEGF, RET, ALK. K ATP domněně se váží kovalentní ireverzibilní vazbou (např. afatinib, neratinib) nebo jde o reverzibilní blokátory (např. vandetanib).⁶ V klinické praxi, pro léčbu NSCLC, jsou v ČR využívány gefitinib, erlotinib a afatinib. V současné době se očekává schválení dacomitinibu FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medical Agency) do klinické praxe.

Prvním EGFR inhibitorem, uvedeným do klinické praxe v léčbě karcinomu plic (Japonsko, USA) byl v roce 2002 gefitinib – na základě výsledků studie IDEAL. V této studii, resp. studiích II. fáze (IDEAL 1 – Japonsko, Evropa, Austrálie, gefitinib podáván po selhání jedné nebo dvou linií chemoterapie, IDEAL 2 – USA, gefitinib podáván po selhání dvou nebo více linií chemoterapie) dosáhl objektivní léčebné odpovědi v 9–19 % (dle podané dávky 250 nebo 500 mg/den), zlepšení symptomů ve 35–43 %, jednoletého přežití ve 24–27 %.^{7,8} Následující studie fáze III – ISEL – ale nepotvrdila statisticky významné zlepšení OS ve srovnání s placebem. Také studie INTACT 1 a 2 kombinující gefitinib s chemoterapií založenou na platině neprokázaly prospěch oproti chemoterapii samotné. Gefitinib proto nebyl registrován v rámci EU a americká FDA pozastavila jeho registraci.⁹ Nicméně, podstatným zjištěním studie ISEL bylo, že upozornila na podskupinu pacientů, kteří profitovali z léčby gefitinibem – neskvamózní karcinom, Asiaté, ženy, nekuřáci, což vedlo k hledání prediktivního faktoru. Nádorové vzorky byly analyzovány a sekvenováním jejich EGFR genu bylo odhaleno, že u většiny těchto nemocných se v nádorových buňkách vyskytují aktivační mutace genu pro EGFR. Prvními autory, kteří v roce 2004 simultánně publikovali práce identifikující EGFRm, byly Lynch a kol. a Paez a kol.^{10,11} Mutace EGFR se nacházejí v exonech 18–21 TK domény 7. chromozomu. Aktivačními jsou nazývány proto, že v nádorových buňkách způsobují aktivaci TK domény, která na rozdíl od nemutovaných, tzv. wild-type EGFR (wt EGFR), není závislá na ligandem zprostředkované dimerizaci a následné aktivaci patologických signálních drah.³ Četnost EGFRm⁺ vykazuje geografické rozdíly, dle meta-analýzy se EGFRm⁺ vyskytují u 19,2 % adenokarcinomů tzv. západní populace, v asijské populaci jde o 47,9 %. V evropských subpopulacích se vyskytovaly EGFRm⁺ adenokarcinomy v rozmezí 7–22 % (Rakousko – Rusko, Řecko).¹² Studie provedená ve třech léčebných centrech v České republice prokázala výskyt EGFRm⁺ u 15,2 % nově diagnostikovaných adenokarcinomů stadia IIIB/IV.¹³ Mezi nejčastější senzitivní EGFRm⁺ patří delece v exonu 19 (~ 45 %) a bodová mutace L858R v exonu 21 (~ 40 %), vzácnější senzitivní mutace jsou na exonu 18 (~ 3 %), inserce v exonu 19 (~ 1 %) nebo další mutace na exonu 21 (~ 2 %). Inserce na exonu 20 (~ 4 %) jsou řazeny většinou k rezistentním mutacím, bodová (substituční) mutace T790M na exonu 20 je konvenčními metodami detekována u nepředléčených pacientů vzácně.¹⁴ Na základě těchto informací byla účinnost gefitinibu ve studii fáze III – IPASS – srovnávaná s chemoterapií u pacientů s prokázanými EGFRm⁺, lék potvrdil superioritu (PFS – progression free survival v 1. roce 24,9 % vs. 6,7 %), přítomnost EGFRm⁺ představovala silný prediktivní faktor lepší léčebné odpovědi.¹⁵ Na základě této studie a studie

INTEREST, kde gefitinib prokázal noninferioritu a lepší toleranci ve srovnání s docetaxelem u předléčených pacientů, byl v EU registrován pro léčbu nemocných s NSCLC, EGFRm⁺.⁹ Druhý zástupce první generace TKI – erlotinib – prokázal rovněž v klinických studiích, ve srovnání s konvenční chemoterapií, signifikantní zlepšení času do progresu (PFS) a kvality života (QoL) u nemocných s EGFRm⁺ karcinomem plic.⁵

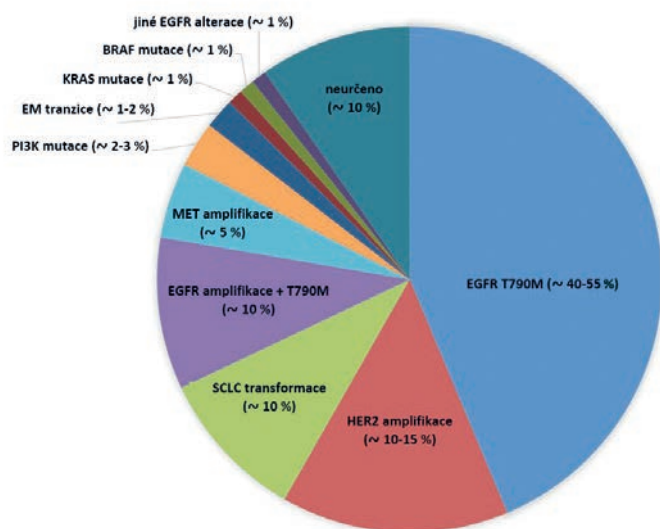
Ve studii, která přímo srovnávala TKI první a druhé generace, dosáhl afatinib zlepšení výsledků PFS a času do selhání léčby (time-to-treatment failure), rozdíly v celkovém přežití nebyly statisticky signifikantní.¹⁶ Léčba afatinibem je spojena s nárůstem výskytu některých nežádoucích účinků, v meta-analýze 16 studií se u pacientů léčených afatinibem častěji objevil průjem a vyrážka. Nicméně v jiných toxicitách rozdíly nebyly signifikantní nebo naopak afatinib představoval nižší riziko (např. elevace jaterních enzymů). V případě léčbou podmíněného úmrtí nebyly nalezeny signifikantní rozdíly pro TKI první a druhé generace (gefitinib 2,3 %, erlotinib 0,8 %, afatinib 1,1 %).¹⁷

Přes jednoznačný úspěch TKI první nebo druhé generace na prodloužení PFS i OS dojde v nádorových buňkách postupně ke vzniku získané rezistence v mediánu 9,2–14,7 měsíců. Nejčastěji jde o rezistentní mutaci T790M (exon 20) – bodovou substituci thyminu za cytosin v nukleotidu 2369, což vede k změně threoninu za methionin na kodonu 790.^{18,19} Tato mutace příliš nemění afinitu molekuly EGFR k erlotinibu či gefitinibu, způsobuje ale biochemické změny vedoucí k tomu, že EGFR s navázaným TKI je opět schopen vázat ATP podobně jako wt EGFR, co vede ke ztrátě účinnosti TKI první a druhé generace.^{17,20} Existují dvě základní teorie, jakým způsobem dojde ke vzniku/objevení se T790M. Dle první této mutace vzniká *de novo* v průběhu léčby TKI nižších generací. Druhá teorie předpokládá, že nádorové buňky T790M⁺ jsou přítomny již vstupně (v minimálním množství) a v průběhu léčby selektivním tlakem na buňky T790 dojde k jejich zmnožení a převezmou dominantní roli v nádorové tkáni. V práci japonských autorů, kteří využívali vysoce citlivé metody detekce cirkulující tumorózní DNA (ctDNA), byla nalezena T790M až u 78,9 % nepředléčených pacientů.²¹ I přesto, že částečně se může jednat o falešně pozitivní nálezy, podporují tato zjištění selektivní teorii získané TKI rezistence.²⁷

T790M (samotná nebo spolu s amplifikací EGFR) tvoří v rebiptovaných vzorcích cca 50–65 % detekovaných sekundárních rezistencí, mezi méně časté příčiny patří amplifikace HER2, transformace v malobuněčný karcinom (SCLC), MET amplifikace, PI3K mutace, epitelálně-mezenchymální tranzice (EMT), BRAF mutace, KRAS mutace. Dalšími identifikovanými mechanismy získané rezistence jsou např. jiné EGFR mutace T854A (exon 21), D761Y (exon 19), L747S a L747P (exon 19), NRAS mutace, alterace v signálních drahách/receptorech AKT1, mTOR, MEK1, ERK2, MAPK, IGF1-R, KDM5A, FGF2-FGFR1, AXL, JAK-2, epigenetické změny, metylace DNA a jiné.^{19,22} (obr. 10).

Afatinib nenaplnil očekávání v léčbě nemocných se získanou rezistencí k TKI první generace, ve studii LUX-LUNG4 (afatinib ve třetí nebo čtvrté linii léčby, po selhání erlotinibu/gefitinibu)

Obr. 10: Graf zastoupení četností získaných mechanismů rezistence po léčbě TKI 1. a 2. generace¹⁹



prokázal jen mírnou klinickou aktivitu, objektivní léčebné odpovědi (ORR – objective response rate) bylo dosaženo jen v 8,2%.²³ Lepšího výsledku dosáhla studie kombinující afatinib s cetuximabem, ORR 29 %, PFS 4,7 měsíce (bez signifikantních rozdílů mezi T790M⁺ a T790M⁻ pacienty), bohužel došlo i k vyššímu výskytu nežádoucích účinků III. a IV. stupně, a to u 44 %, resp. 2 % pacientů. Vyšší dávkování léku přesahovalo maximální tolerovatelnou toxicitu.²⁴ Cílem nově vyvíjených léků TKI 3. generace bylo překonat rezistenci T790M (event. i dalších získaných mutací EGFR), současně ale se zachováním efektivity na senzitivní mutace a šetřícím efektem na wt EGFR. Mezi zástupce této skupiny patří osimertinib (AZD9291/merleatinib), rociletinib (CO1686), olmutinib (HM61713/BI148269), nazartinib (EGF816), ASP8273, PF06747775, avitinib (AC0010).²⁵ Prvním lékem z této skupiny TKI, který byl doporučen do klinické praxe, je osimertinib (FDA – listopad 2015, EMA – prosinec 2015). U ostatních molekul zatím probíhají klinické studie nebo byl vývoj některých pozastaven pro nežádoucí účinky. Osimertinib již v pilotní studii fáze I – AURA (dávkově eska-lační studie) – dosáhl léčebné odpovědi u více než 51 % pacientů a stabilizace onemocnění u 33 % nemocných, tj. 84% kontrolu onemocnění. Rozdíly v dosažené léčebné odpovědi byly nalezeny v podskupině nemocných s přítomnou a bez přítomnosti T790M (T790M⁺ ORR 61 %, kontrola onemocnění 95 %, T790M⁻ ORR 21 %, kontrola onemocnění 61 %). Medián PFS dosáhl 8,2 měsíce, pro skupinu T790M⁺ šlo o 9,6 měsíce, u T790M⁻ 2,8 měsíce. Osimertinib vykazoval příznivý profil toxicity, nejčastějšími nežádoucími účinky byl průjem (47 %, st. III a více 2 %), kožní vyrážka (40 %, st. III a více 2 %), nauzea (22 %, st. III a více <0,5 %), nechutenství (21 %, st. III a více 1 %). Mezi další pozorované nežádoucí účinky v průběhu léčby patřila suchost kůže, pruritus, únava, paronychia, zácpa, kašel, stomatitida, zvracení, anemie, dušnost, infekce horních cest dýchacích a bolesti hlavy, jejich frekvence se pohybovala v rozmezí 10–20 %, stupeň toxicity ≥ 3 byl pozorován maximálně ve

2 %, a to v případě anemie a dušnosti. Pneumonitida byla diagnostikována u šesti z 253 pacientů, po vysazení léčby došlo u všech ke zlepšení stavu. Z dalších, vzácnějších nežádoucích účinků u 11 pacientů došlo na EKG k prodloužení QT intervalu a u šesti pacientů k hyperglykemii. K úmrtí došlo v průběhu studie u sedmi pacientů, z čehož jeden případ (pneumonie) byl suspektně asociován se studijní léčbou. Celkově byla toxicita pozorována u 96 %, resp. u 80 % nemocných ve spojení se studijní léčbou, nicméně toxicita st. III a více byla zaznamenána jen u 32 % pacientů, resp. 13 % v asociaci s osimertinibem. Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky léku, se vyskytly v 7 %, k ukončení léčby došlo u 6 % studijní populace.²⁶ Výsledky z pilotní studie AURA byly následně potvrzeny i v rozšířeném sledování kohorty pacientů ve studii první fáze a následně i ve studii fáze II – AURA2 (osimertinib 80 mg/den), kde byla pozorována doba trvání odpovědi 12,5 měsíce a PFS 11 měsíců.²⁷ Studie AURA III (randomizovaná studie fáze III srovnávající osimertinib s chemoterapií – Pt dublet po selhání iniciační léčby TKI) prokázala superioritu osimertinibu oproti chemoterapii u T790M⁺ pacientů, PFS 10,1 vs. 4,4 měsíce.²⁸ K dispozici jsou i výsledky studie FLAURA – studie fáze III srovnávající osimertinib (80 mg/den) vs. gefitinib/erlotinib v první linii EGFRm⁺ pacientů (del 19 a L858R). Po selhání TKI první generace přibližně 20 % pacientů bylo následně léčeno osimertinibem ve II. linii. V rameni s osimertinibem bylo dosaženo mediánu PFS 18,9 měsíce vs. 10,2 měsíce pro erlotinib/gefitinib, ORR 80 % vs. 76 %, doba trvání léčebné odpovědi 17,2 vs. 8,5 měsíce.²⁹ Výsledky celkového přežití jsou očekávány. Spektrum nežádoucích účinků bylo podobné pilotní studii AURA, závažné nežádoucí následky léčby osimertinibem se vyskytly u 4 % nemocných. Nejčastějšími byla pneumonie (2,9 %), ILD/pneumonitida (2,1 %) a plicní embolizace (1,8 %).²⁹ Na základě této studie FDA v dubnu 2018 doporučila osimertinib k léčbě pacientů s NSCLC EGFRm⁺ již v první linii, registrace EMA v této indikaci následovala v červnu 2018. V preklinických modelech prokázal osimertinib také lepší prů-nik přes hematoencefalickou bariéru u myši než jiné TKI (gefitinib, rociletinib, afatinib), se signifikantním průkazem regrese EGFR mutovaných buněčných linií mozkových metastáz.³⁰ Publikovány byly i údaje prokazující efektivitu osimertinibu na regresi symptomatických mozkových metastáz u pacientů před-léčených TKI v předchozí linii léčby, bez nutnosti radioterapie.³¹

Ve fázi klinického zkoušení jsou studie kombinující osimertinib s inhibitory VEGF, JAK, BCL-2, MET, TORC a dalšími.²⁵ Preklinickou a klinickou výzvou je překonání terciární rezistence získané po TKI 3. generace (nejčastěji jde o mutaci C797S). V této indikaci jsou již vyvíjeny TKI 4. generace, respektive jejich kombinace s dalšími léky ovlivňujícími EGFR (např. cetuximab, gefitinib).

Osimertinib se podává 1× denně, v dávce 80 mg, tablety mohou být užívány s jídlem nebo nalačno. Léčba má být ukončena při progresi onemocnění nebo při neakceptovatelné toxicitě, a dále taky v případě výskytu pneumonitidy, prodloužení QT intervalu s projevy závažné arytmie nebo při přetrvávání toxicity \geq III. stupně, která neregreduje do tří týdnů na stupeň

0–2 po vysazení léků a adekvátním zaléčení. V případě zvládnutí toxicity \geq III. stupně lze pokračovat v základním dávkování 80 mg/den nebve sníženém dávkování preparátu – 40 mg/den. Při medikaci osimertinibu je kontraindikováno přijímat potraviny s obsahem třezalky tečkované, mezi léky snižující plazmatické koncentrace osimertinibu patří silné induktory CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepim), s opatrností lze podávat středně silné induktory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil). Léky ovlivňující žaludeční pH mohou být podávány bez jakýchkoliv omezení. Pro případy předávkování preparátu neexistuje žádná specifická léčba, medikace se má přerušit a postupovat dle symptomatologie.

Závěr

Osimertinib je první a doposud jediný lék třetí generace TKI registrovaný k léčbě nemocných s NSCLC s prokázanými EGFR mutacemi. V registračních studiích prokázal bezpečnost a efektivitu v léčbě nemocných se získanou rezistencí k TKI první a druhé generace způsobené objevením se sekundární rezistentní mutace T790M, rovněž je ale účinný i v léčbě nepředléčených EGFR^{m+} jedinců se senzitivními mutacemi. Kritériem prokázané pozitivivity T790M (biopsie nádorové tkáně nebo průkaz cirkulující nádorové DNA – ctDNA v periferní krvi) se řídí možnost jeho nasazení v ČR. Od dubna 2018 byl osimertinib schválen do první linie léčby u EGFR^{m+} (del 19 a L858R) pacientů v USA, v rámci EU je v této indikaci registrován od června 2018. Toxicita osimertinibu je přijatelná, závažné nežádoucí účinky nejsou časté, ale je potřeba o nich vědět a v případě jejich výskytu adekvátně reagovat. Naše kazuistika dokládá léčebný efekt osimertinibu a jeho dobrý bezpečnostní profil u mladé pacientky, po selhání předchozí linie léčby.

Literatura

- Cohen, S. Origins of growth factors: NGF and EGF. *J Biol Chem* 283, 49: 33793–33797, 2008.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1986. Nobel Media AB, 2018. (online: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1986/summary>) [cit. 24.9.2018]
- Chen, J., Zeng, F., Forrester, S. J. et al. Expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease. *Physiol Rev* 96, 3: 1025–1069, 2016.
- Normanno, N., De Luca, A., Bianco, C. et al. Epidermal growth factor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 366, 1: 2–16, 2006.
- Peters, S., Zimmermann S., Adjei, A. A. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev* 40, 8: 917–926, 2014.
- Yu, H. A., Riely, G. J. Second-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 11, 2: 161–169, 2013.
- Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21, 12: 2237–2246, 2003.
- Kris, M. G., Natale, R. B., Herbst, R. S. et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 290, 16: 2149–2158, 2003.
- Zemanová, M. Gefitinib v léčbě lokálně pokročilého a/nebo metastazujícího nemalobuněčného plicního karcinomu. *Remedia* 18, 6: 458–462, 2008.
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350, 21: 2129–2139, 2004.
- Paez, J. G., Jänne, P. A., Lee, J. C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304, 5676: 1497–1500, 2004.
- Midha, A., Dearden, S., McCormack, R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 5, 9: 2892–2911, 2015.
- Fiala, O., Šatánková, M., Kultán, J. et al. Výskyt mutací genu EGFR u pacientů s NSCLC v České republice. *Onkologie* 8, 4: 156–159, 2014.
- Jorge, S. E., Kobayashi, S. S., Costa, D. B. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in lung cancer: preclinical and clinical data. *Braz J Med Biol Res* 47, 11: 929–939, 2014.
- Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361, 10: 947–957, 2009.
- Park, K., Tan, E. H., O'Byrne, K. et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17, 5: 577–589, 2016.
- Ding, P. N., Lord, S. J., GebSKI, V. et al. Risk of treatment-related toxicities from EGFR tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of clinical trials of gefitinib, erlotinib, and afatinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 12, 4: 633–643, 2017.
- Cross, D. A., Ashton, S. E., Ghiorghiu, S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 4, 9: 1046–1061, 2014.
- Westover, D., Zugazagoitia, J., Cho, B. C. et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol* 29, Supl. 1: i10–i19, 2018.
- Heneberg, P. Zpřesněme indikaci podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR. *Klin Onkol* 24, 2: 87–93, 2011.
- Fujita, Y., Suda, K., Kimura, H. et al. Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 7, 11: 1640–1644, 2012.
- Stewart, E. L., Tan, S. Z., Liu, G., Tsao, M. S. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations – a review. *Trans Lung Cancer Res* 4, 1: 67–81, 2015.
- Katakami, N., Atagi, S., Goto, K. et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 31, 27: 3335–3341, 2013.
- Janjigian, Y. Y., Smit, E. F., Groen, H. J. et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov* 4, 9: 1036–1045, 2014.
- Barnes, T. A., O'Kane, G. M., Vincent, M. D., Leighl, N. B. Third-generation tyrosine kinase inhibitors targeting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 7: 113, 2017.
- Jänne, P. A., Yang, J. C., Kim, D. W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 372, 18: 1689–1699, 2015.
- Yang, J., Ramalingam, S. S., Jänne, P. A. et al. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 11, Supl. 4: S152–S153, 2016.
- Mok, T. S., Wu, Y. L., Ahn, M. J. et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M – positive lung cancer. *N Engl J Med* 376, 7: 629–640, 2017.
- Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378, 2: 113–125, 2018.

30. Ballard, P., Yates, J. W., Yang, Z. et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 22, 20: 5130–5140, 2016.
31. Koba, T., Kijima, T., Takimoto, T. et al. Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harboring the EGFR T790M mutation: Two case reports. *Medicine* 96, 6: e6087, 2017.
32. Lu, X., Yu, L., Zhang, Z. et al. Targeting EGFR L858R/T790M and EGFR L858R/T790M/C797S resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry. *Med Res Rev* 38, 5: 1550–1581, 2018.

MUDr. Juraj Kultán
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: juraj.kultan@fnol.cz

upoutávka

XXIV. Dny RAPPL

10.–12. ledna 2019

Horské lázně Karlova Studánka

Témata:

- Rinosinitidy – co je nového, spolupráce s alergology a pneumology
- Dětská rinologie – vztah hltanová mandle-rinosinitida, kdy je indikace k adeno-tonsilektomii, tonsilotomie versus tonsilektomie
- Varia, kazuistiky
- Je reálný screening karcinomu plic?
- Časná detekce CHOPN v ČR
- Screeningové možnosti a novinky v léčbě cystické fibrózy
- Indikace k transplantaci plic, systém péče o tyto nemocné
- Novinky v léčbě alergeny vakcínami
- Novinky v imunomodulační léčbě infekcí horních dýchacích cest
- Alergie na léky – možnosti testování

Pořadatel kongresu:

Česká lékařská komora

Rinologická sekce České společnosti otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku

Česká společnost alergologie a klinické imunologie

Česká pneumologická a fytzeologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně

Horské lázně Karlova Studánka, státní podnik

Zakladatel vzdělávací akce:

doc. MUDr. Jan Vokurka CSc.



Informace:

www.horskelazne.cz

www.otorinolaryngologie.cz

aktualita z klinických studií

Klinická studie TRILOGY

Nedávná minulost přinesla výsledky hned několika klinických studií, které byly věnovány trojkombinační léčbě IKS/LAMA/LABA u pacientů se závažnou CHOPN. Studie korespondují s novými možnostmi terapie CHOPN, které nově zahrnují i trojkombinační léčbu v jediném aplikátoru, i doporučeními GOLD, které tuto léčbu uvádějí mezi efektivními možnostmi léčby pacientů s CHOPN skupiny III–IV/D.

Postupně Vám představíme v krátkém seriálu výsledky studií TRILOGY, TRINITY a TRIBUTE.

Studie TRILOGY srovnávala účinnost léčby trojkombinací dvou bronchodilatačních léků s inhalačním kortikoidem v jediném aplikátoru vůči léčbě kombinací inhalačního kortikosteroidu s jedním bronchodilatačním lékem u pacientů s CHOPN. V trojkombinační terapii byl užit beklometason dipropionát, formoterol fumarát a glykopyrronium bromid (BDP/FF/GB), které na našem trhu známe v podobě léku Trimbrow, a beklometason dipropionát s formoterol fumarátem.^{1,2,3}

TRILOGY byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, mezinárodní (14 zemí), multicentrická (159 center), aktivně kontrolovaná studie. Zahrnula pacienty s CHOPN, kteří měli postbronchodilatační FEV₁ nižší než 50 % n.h., minimálně jednu středně těžkou nebo těžkou exacerbaci CHOPN v posledních 12 měsících, COPD Assessment Test skóre minimálně 10 a Baseline Dyspnea Index (BDI) skóre 10 a méně.¹

Ve dvoutýdenní open-label vstupní fázi studie obdrželi pacienti 100 µg beklometason dipropionátu (BD) a 6 µg formoterol fumarátu (FF) dvakrát denně. Poté byli nemocní randomizováni v poměru 1 : 1 k pokračování léčby BD/FF 100/6 µg nebo ke zvýšení léčby na kombinaci BDP/FF/GB 100/6/12,5 µg v jediném inhalátoru. Tato fáze studie trvala 52 týdnů. Studie zahrnula 1 368 pacientů.¹

Primárními cíli studie byly změna pre-dose FEV₁, změna ve 2h post-dose FEV₁ a změna v Transition Dyspnea Index (TDI) skóre ve 26. týdnu studie. Sekundární cíle zahrnuly počet středně těžkých až těžkých exacerbací, čas do první středně těžké nebo těžké exacerbace, počty těchto exacerbací, změnu pre-dose i 2h post-dose FEV₁ a TDI za celou dobu studie, změny v kvalitě života (SGRQ), užití záchranné medikace i počet dní bez záchranné léčby.¹

Ve 26. týdnu studie zlepšila trojkombinační léčba BDP/FF/GB pre-dose FEV₁ o 0,081 l (p<0,001) a 2h post-dose FEV₁ o 0,117 l (p<0,001) ve srovnání s dvojkombinační léčbou BDP/FF. Průměrné TDI skóre ve 26. týdnu studie bylo 1,71 pro BDP/FF/GB a 1,5 pro BDP/FF. Středně těžká až těžká exacerbace byla potvrzena pro BDP/FF/GB ve 31 % a pro BDP/FF v 35 %. Upravená roční hodnota pro četnost exacerbace byla 0,41 pro BDP/FF/GB a 0,53 pro BDP/FF (p=0,005) s poměrem 0,77, což představuje 23% redukci exacerbací. BDP/FF/GB prodloužil čas do první středně těžké až těžké exacerbace.^{1,2}

Zlepšení FEV₁ pre-dose i 2h post-dose bylo ve prospěch BDP/FF/GB. Rozdíl v pre-dose FEV₁ mezi léčebnými skupinami přetrvával celou studii, a to v hodnotě 72 ml (p<0,001).²

Klinické zlepšení vyjádřené pomocí SGRQ bylo ve prospěch BDP/FF/GB za všech vizit, tj. v týdnu 4, 12 i 52.²

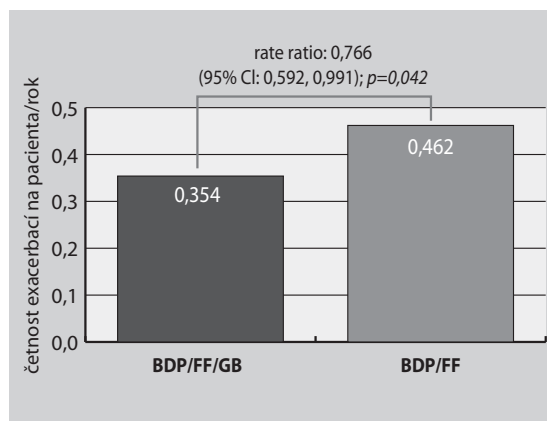
Nežádoucí účinky byly hlášeny 368 (54 %) pacienty na BDP/FF/GB a 379 (56 %) pacienty na léčbě BDP/FF. Závažný s léčbou spojený nežádoucí účinek léčby byl zaznamenán u jediného pacienta, jednalo se o atriální fibrilaci u pacienta ze skupiny léčené s BDP/FF/GB.¹

Studie tak prokázala při dlouhodobé léčbě u pacientů s těžkou CHOPN a rizikem exacerbací vyšší úroveň bronchodilatace i klinicky významnou redukci počtu středně těžkých a těžkých exacerbací při léčbě trojkombinací IKS/LABA/LAMA oproti dvojkombinační léčbě IKS/LABA. Současně prokázala zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím oproti srovnávací léčbě (měřeno pomocí SGRQ).

Literatura

1. Singh, D., Papi, A., Corradi, M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 388, 10048: 963–973, 2016.
2. Pobeha, P. Aj Svätopluk vedel, že triple je viac ako mono. Přednáška na II. kongresu Slovenskej pneumologickej spoločnosti. 2.–4. 5. 2018, Bardejov.
3. Trimbrow 87 mikrogramů/5 mikrogramů/9 mikrogramů. Souhrn údajů o přípravku.

Obr. 1: Četnost exacerbací ve studii TRILOGY¹



Paraneoplastický SIADH s hypoosmolární euvolemickou hyponatremií

Tomáš Brutvan, Jana Ježková

3. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Kazuistika popisuje případ paraneoplastického syndromu nepřiměřené sekrece anti-diuretického hormonu (SIADH) jako symptomu malobuněčného karcinomu plic. Ukazuje diagnostický přístup k pacientovi s hyponatremií a doporučení pro léčbu hyponatremie u SIADH.

Summary

Paraneoplastic SIADH with hypoosmolar euvolemic hyponatremia

The case report describes paraneoplastic syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone as a complication of small cell lung cancer. It shows diagnostic approach to patients with hyponatremia and methods of correcting level of sodium in SIADH.

Klíčová slova

- hyponatremie
- hypoosmolalita
- SIADH
- malobuněčný karcinom plic

Keywords

- hyponatremia
- hypoosmolality
- SIADH
- small cell lung carcinoma

Úvod

Hyponatremie, pokles koncentrace Na^+ v séru pod referenční hodnotu (v závislosti na laboratorní metodě 135–137 mmol/l), je častým laboratorním nálezem. Důležité je zhodnocení závažnosti hyponatremie a korelace s dalšími parametry, zejména osmolalitou séra, objemem extracelulární tekutiny a koncentrací Na^+ ve vzorku moči. Jednou z příčin hyponatremie může být syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Podstatou SIADH je neadekvátní sekrece vazopresinu při snížené osmolalitě séra, kdy by měla být normálně sekrece vazopresinu suprimována. Vazopresin vede k reabsorpci vody v ledvinách a zvětšení objemu extracelulární tekutiny, což vede k aktivaci natriurézy a následnému poklesu koncentrace sérového natria. Cílem léčby je odstranit příčinu SIADH, což není vždy možné nebo není příčina známá. Základním terapeutickým opatřením je restrikce tekutin.

Kazuistika

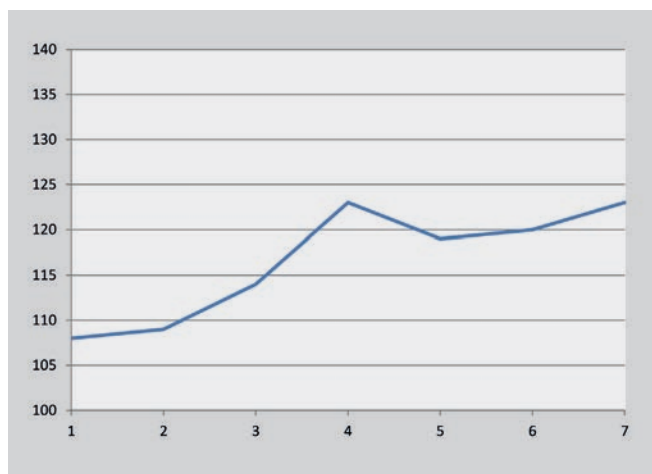
69letá pacientka, dlouholetá kuřačka s asthma bronchiale a s depresivním syndromem, byla v červenci 2017 přijata na spádové interní oddělení pro slabost, nauzeu a zvracení. Laboratorně byla zjištěna těžká hyponatremie (Na 108 mmol/l), hypochloremie (Cl 72 mmol/l), snížená osmolalita séra (S-Osm 263 mmol/kg) a zvýšená koncentrace natria v moči (Na^+ v moči 99 mmol/l).

Vzhledem k těžké symptomatice hyponatremie byla zahájena substituční léčba mírně koncentrovaným roztokem NaCl (1,25% roztok). Tato léčba nevedla k úpravě hyponatremie, bylo dosaženo pouze částečné korekce sérového Na^+ (Na

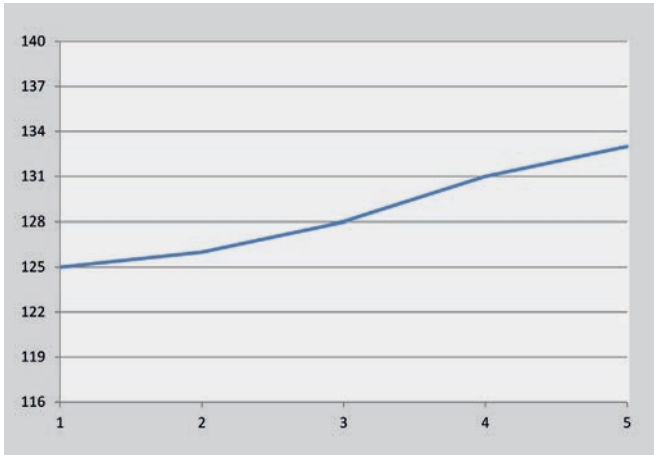
124 mmol/l). Vývoj hladin Na^+ je znázorněn na obr. 1. Stav byl uzavřen jako rezistentní hyponatremie a pacientka byla přeložena k dalšímu vyšetření na 3. interní kliniku VFN a 1. LF UK.

Na 3. interní klinice byla při vstupním vyšetření potvrzena hyponatremie (Na 125 mmol/l) a snížená osmolalita séra (S-Osm 269 mmol/kg). Po přijetí byla ihned zahájena restrikce tekutin do 1 000 ml za 24 hodin denně, podávání kapslí s obsahem NaCl (3 g denně) a parenterální substituční léčba hypertonickým roztokem NaCl (1,75% roztok). Při této léčbě

Obr. 1: Vývoj hladin sodíku v průběhu hospitalizace na spádovém interním oddělení (osa x znázorňuje počet dnů hospitalizace, osa y znázorňuje hladinu sodíku v séru v mmol/l, norma 138–145 mmol/l)



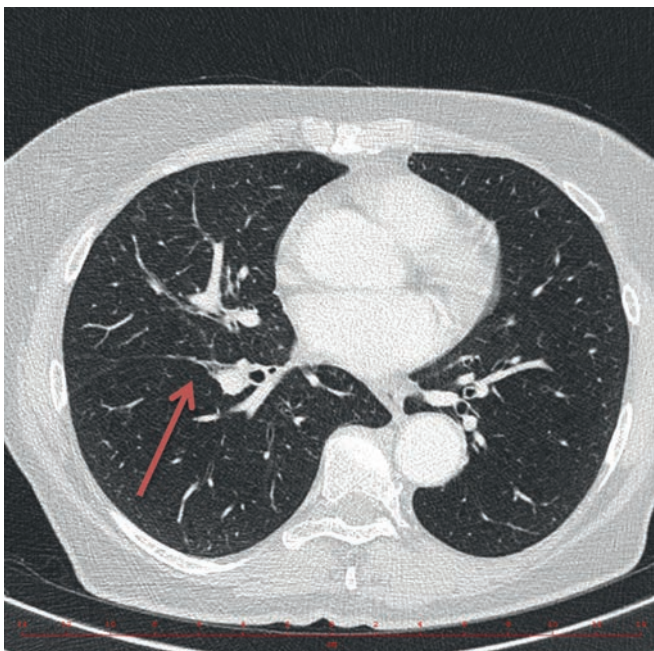
Obr. 2: Vývoj hladin sodíku v průběhu hospitalizace na 3. interní klinice VFN (osa x znázorňuje počet dnů hospitalizace, osa y znázorňuje hladinu sodíku v séru v mmol/l, norma 138–145 mmol/l)



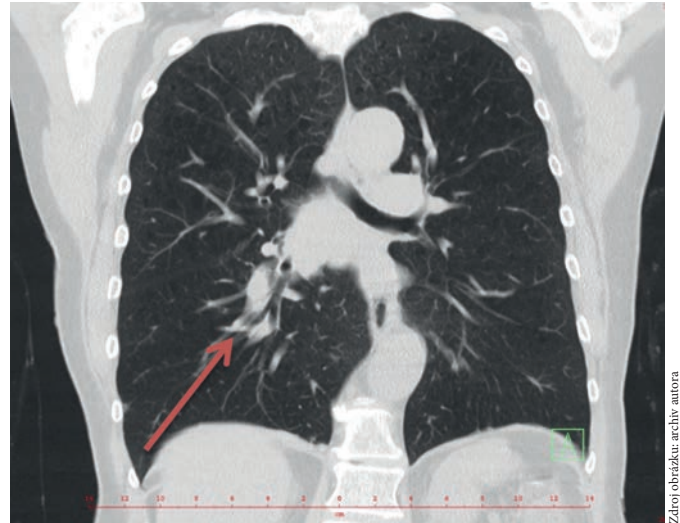
došlo k postupnému zvýšení hladin Na^+ a parenterální léčba byla po třech dnech ukončena (obr. 2).

V diferenciální diagnostice bylo vzhledem k euvolemické hyponatremii pomýšeno na SIADH, hypokortikalismus a hypotyreózu. Endokrinologické vyšetření vyloučilo hypotyreózu (prokázána normální hodnota TSH a FT4) a hypokortikalismus (hodnota ranního kortizolu >500 nmol/l). S ohledem na anamnestické údaje, klinický stav a nálezy laboratorních vyšetření pacientka splňovala kritéria pro diagnózu SIADH. Příčiny a diagnostická kritéria SIADH jsou uvedeny v tabulce 1 a 2. Antidepresiva typu SSRI bývají popisována jako možná příčina

Obr. 3: CT hrudníku, transverzální rovina (šipka označuje pravostrannou lymfadenopatii a suspektní ložisko v S7 pravého plicního laloku)



Obr. 4: CT hrudníku, frontální rovina (šipka označuje pravostrannou lymfadenopatii a suspektní ložisko v S7 pravého plicního laloku)



SIADH, proto byla po domluvě s psychiatrem změněna léčba citalopramem na léčbu trazodonem, patřícím do 3. generace antidepresiv. Změna antidepresivní medikace neovlivnila hladiny natria. Je známo, že nejčastějším typem SIADH je typ A (tab. 3), pro který je patofyziologicky charakteristická zvýšená sekrece vazopresinu, bez závislosti na osmolalitě séra, v rámci ektopické sekrece tumory. Laboratorní vyšetření vazopresinu ovšem není v ČR rutinně k dispozici. Nejčastějším zdrojem ektopické sekrece vazopresinu je malobuněčný karcinom plic. Vzhledem k anamnéze dlouholetého nikotinismu bylo v rámci dalšího vyšetřovacího postupu provedeno CT vyšetření hrudníku s nálezem pravostranné hilové a mediastinální lymfadenopatie a se suspektním ložiskem v sedmém segmentu pravé plíce (obr. 3 a 4). Následnou bronchoskopií byl biopticky potvrzen malobuněčný karcinom plic.

Barré Jean Alexandre (1880–1967) – francouzský neurolog. Vystudoval ve svém rodném městě Nantes. V dizertační práci navázal na výzkum J. M. Charcota. V roce 1919 byl jmenován profesorem neurologie ve Štrasburku. Publikoval více než 800 vědeckých prací. Při službě v neurologické jednotce armády za 1. světové války se seznámil s Guillaime, se kterým později trvale spolupracoval. Související eponyma: Guillain-Barré syndrom (akutní, progresivní neuropatie, charakterizovaná slabostí, parestéziemi a hyporeflexií), Barré-Masson syndrom, Barré-Liéou syndrom a další.

(zdroj informací: archiv redakce)

Guillan Georges Charles (1876–1961) – francouzský neurolog. Doktorát získal v roce 1902 v Paříži, osm let poté habilitoval. Po válce pracoval v Hôpital Charité, v roce 1923 se stal profesorem ve slavném Hôpital de la Salpêtrière v Paříži, kde působil až do odchodu do důchodu. Je autorem velkého množství odborných prací, získal mnohá ocenění. Byl členem francouzské, americké a japonské akademie věd. Jeho jméno nalézáme v mnoha eponymech – např. Guillain-Barré syndrom.

(zdroj informací: archiv redakce)

Tab. 1: Příčiny SIADH

postižení CNS	nádory	plicní onemocnění	léky	ostatní
CMP	malobuněčný karcinom plic	plicní infekce	antiepileptika	idiopatický
hemoragie		cystická fibróza	antidepresiva (především SSRI)	přechodný (nauzea, bolest, stres)
infekce	mezoteliom	<i>status asthmaticus</i>	antipsychotika	hereditární
traumata	karcinomy hlavy a krku	akutní respirační selhání	anestetika	spojený s vyšší fyzickou aktivitou
nádory	olfaktoriální neuroblastom	pneumotorax	chemoterapeutika (cyclofosfamid, ifosfamid, vincristin)	
<i>sclerosis multiplex</i>	mimoplicní malobuněčné karcinomy		analoga vazopresinu	
psychózy			„extáze“	
operace				
Guillain-Barré syndrom				

Tab. 2: Diagnostická kritéria SIADH

hyposmolalita séra <275 mmol/kg
osmolalita moči >100 mmol/kg
klinicky euvolemie
koncentrace Na ⁺ v moči >30 mmol/l
normální funkce štítné žlázy a nadledvin
neužívání diuretik

Stav byl zhodnocen jako paraneoplastický SIADH s euvolemickou hypoosmolární hyponatremií při malobuněčném karcinomu plic a po prezentaci na mezioborovém semináři byla pacientka předána do péče onkologů. Z naší kliniky byla pacientka propuštěna na počátku srpna 2017 s doporučením restrikce tekutin a podávání kapslí s NaCl a nutností pravidelných kontrol mineralogramu. Během kontrol nebyla zjištěna recidiva těžké hyponatremie. Stav pacientky se však po propuštění z hospitalizace zhoršoval a vyžádal si opětovnou hospitalizaci na spádovém interním oddělení. Onkology bylo vzhledem k výraznému a rychlému zhoršení celkového stavu rozhodnuto o paliativní léčbě. Pacientka zemřela v září 2017.

Tab. 3: Klasifikace SIADH

charakteristika	incidence
typ A výrazně zvýšená hladina ADH nezávislá na osmolalitě séra, typická ektopická sekrece, nejčastěji u bronchogenního karcinomu	60–70 %
typ B abnormálně nízký osmotický práh pro vylučování ADH, zachována závislost vylučování na osmolalitě, porucha osmostatu v hypotalamu či hypofýze	20–40 %
typ C hladiny ADH jsou trvale ve fyziologickém rozmezí, bez reakce na změny osmolality séra, někdy ve spojení s ektopickou sekrecí ADH	vzácný
typ D normální osmoregulace, aktivační mutace genu pro V2 receptor	vzácný
typ E pokles ADH při zvýšené koncentraci sodíku po podání hypertonického solného roztoku, hypotetizuje se o zapojení baroreceptorů, které přes normovolemii signalizují i minimální snížení objemu nebo tlaku krve, což vede ke zvýšení hladiny ADH a naopak	vzácný

Diskuse

V kazuistice je prezentován paraneoplastický SIADH s euvolemickou hypoosmolární hyponatremií při malobuněčném karcinomu plic. K stanovení diagnózy SIADH je nutné splnit diagnostická kritéria. Léčba SIADH spočívá v odstranění příčiny, pokud je to možné a pokud je známa. V terapii hyponatremie je základním opatřením restrikce tekutin (do 800–1 200 ml/den), dále substituční léčba (NaCl v kapslích, hypertonické roztoky NaCl) a/nebo perorální podání ury. Další léčebnou možností SIADH jsou vaptany – antagonisté vazopresinu (vazopresin = ADH) na V2 receptoru ve sběrném kanálku ledvin. Terapie vaptany je finančně nákladná a vyžaduje schválení na mimořádný dovoz. Pro léčbu je nutné rozlišit akutní hyponatremii, vzniklou do 48 hodin, a hyponatremii chronickou, vznikající delší dobu. Pokud doba trvání hyponatremie není známa, pak k ní přistupujeme jako k hyponatremii chronické. Při rychlé korekci chronické hyponatremie hrozí osmotický demyelinizační syndrom, proto je nutná pozvolná korekce, nárůst natremie nemá přesáhnout 8 mmol/l za den.

Malobuněčný karcinom plic tvoří 10–15 % všech plicních karcinomů, vyskytuje se téměř výhradně u kuřáků. Hyponatremie se vyskytuje u 25 % pacientů s malobuněčným karcinodem, z toho je v 60 % příčinou paraneoplastická produkce vazopresinu. Onemocnění je spojeno s vysokou mortalitou a přítomnost hyponatremie je negativním prognostickým faktorem.

Závěr

Pro SIADH je charakteristická euvolemická hypotonická hyponatremie s nesuprimovanou koncentrací Na⁺ v moči (tj. >30 mmol/l). Jednou z příčin je paraneoplastická produkce tumory, nejčastější nádorovou etiologií SIADH je malobuněčný karcinom plic.

Literatura

1. Klener, P. et al. Vnitřní lékařství. Praha: Galén, 2011.
2. Marek, J., Hána, V. et al. Endokrinologie. Praha: Galén, 2017.
3. Hána, V. Endokrinologie pro praxi. Praha: Maxdorf, 2014.
4. Jiskra, J. Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti. Interní Med 14, 8–9: 312–317, 2012.
5. Grohé, C., Berardi, R., Burst, V. Hyponatremia – SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. Crit Rev Oncol Hematol 96, 1: 1–8, 2015.
6. Iyer, P., Ibrahim, M., Siddiqui, W., Dirweesh, A. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone (SIADH) as an initial presenting sign of non small cell lung cancer-case report and literature review. Respir Med Case Rep 22: 164–167, 2017.

MUDr. Tomáš Brutvan
3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U nemocnice 1
128 08 Praha 2
e-mail: tomas.brutvan@vfn.cz

Převzato z časopisu *Kazuistiky v diabetologii se souhlasem vydavatele*

aktualita z farmakoterapie

Biosimilární adalimumab (Hulio) získal evropskou registraci

Biologická léčiva jsou taková léčiva, při jejichž přípravě se využívají živé organismy nebo jejich produkty a jejichž strukturu nelze zcela přesně definovat.¹ Nejčastěji se jedná o mikroorganismy, jimž byl implantován gen zodpovědný za produkci specifického léčiva a které tak léčivo vytvářejí namísto tradičního chemického procesu v továrně. Jejich vývoj přinesl dramatické rozšíření palety farmaceutik a např. moderní inzulíny, růstový hormon a řada dalších léčiv je dnes dostupná prakticky již jen na bázi bioléciv, nikoliv v podobě chemicky vyráběných produktů. Nejčastěji se jedná o proteiny a polypeptidy. Různorodost těchto léků je dána mj. prostorovým tvarem molekuly. Ta je výsledkem nejen procesu v buňce hostitelského organismu (který ji vytváří) ale i následně v průběhu extrakce, čištění a formulace lékové formy.¹

V případě biologických léčiv tak při vypršení originálního patentu nehovoříme o výrobě generik (chemických kopií originálního léku), ale o přípravě biosimilars. Na rozdíl od klasických generických přípravků se pro posouzení účinnosti a bezpečnosti biosimilars vyžaduje v rámci registračního řízení doložení preklinických a klinických studií, porovnávajících biosimilars s originálním přípravkem se zvláštním zřetelem na charakterizaci imunogenního potenciálu produktu.¹

Tumor necrosis faktor alfa (TNF alfa) je prozánětlivý cytokin, který se podílí na patogenezi různých chronických zánětlivých revmatických onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida, ale třeba i psoriáza a Crohnovy choroby. Blokáda TNF alfa se v klinických studiích ukázala jako účinná v léčbě těchto onemocnění.²

Adalimumab je biologické léčivo, plně humánní protilátka proti TNF alfa. Vazbou na cirkulující TNF alfa brání adalimumab vazbě na TNF receptory p55 a p75. Mimoto vede v přítomnosti komplementu k lýze buněk, které na svém povrchu exprimují TNF alfa. Neváže se (na rozdíl od etanerceptu) na jiné cytokiny (např. TNF beta).²

20. září 2018 oznámily společnosti Mylan a Fujifilm Kyowa Kirin Biologics, že Evropská komise schválila registraci přípravku Hulio, tedy biosimilárního adalimumabu, pro všech 28 členských států EU.³

Hulio má stejné indikace jako referenční přípravek, tedy u dospělých revmatoidní artritidu, Bechtěrevovu nemoc, axiální spodylartritidu bez RTG prokázané ankylozující spondylitidy, psoriatickou artritidu, psoriázu, *hidradenitis suppurativa (acne inversa)*, Crohnovu nemoc, idiopatickou proktokolitidu, uveitidu a u dětí polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidu (od 2 let), artritidu s entezitidou (od 6 let), ložiskovou psoriázu (od 4 let), Crohnovu nemoc (od 6 let), *hidradenitis suppurativa* (od 12 let), uveitidu (od 2 let).^{3,4}

Literatura

1. Vetchý, D., Vetchá, M. Biosimilars – podobné biologické léčivé přípravky. Remedica 20, 1, 2010.
2. Štolfa, J. Nové indikace pro adalimumab. Remedica 15, 3, 2005.
3. Mylan a Fujifilm Kyowa Kirin Biologics získaly evropskou registraci na Hulio, biosimilárního přípravku adalimumab. Tisková zpráva Mylan a Fujifilm Kyowa Kirin Biologics, Hertfordshire, 20. 9. 2018.
4. Pomocník alergologa a pneumologa 2018. Semily: GEUM, 2018.

Ektopická linguální štítná žláza

Jindřich Lukáš^{1,2}, Barbora Hintnausová³, Petr Jiráček¹

¹Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Otorinolaryngologická klinika, LF UK a FN Plzeň

³Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Linguální ektopická štítná žláza reprezentuje poruchu sestupu základu štítné žlázy z oblasti *foramen caecum* kořene jazyka do místa definitivního uložení na krku. Je nejčastější tyreoidální ektopií s incidencí až 90 % případů. Kazuistika se zaměřuje na šedesátiletého muže, který byl doporučen k ORL vyšetření pro progresi dysfagie a hypotyreózu kompenzovanou levothyroxinem. Epifaryngoskopie, počítačová tomografie (CT) a scintigrafie izotopem technecia (^{99m}Tc-pertechnetát) detekovaly heterotopickou tyreoidální tkáň (31×31×27 mm) v kořeni jazyka s vyklenutím do pravé valemuly a nepřítomnost tyreoidální tkáně na přední straně krku. Pro velikost lokálního nálezu byl zvolen zevní přístup – transhyoidní faryngotomie a dočasná tracheostomie. Operace byla provedena harmonickým skalpelem. Nekomplikovaný pooperační průběh byl zajišťován čtyřicetiosmihodinovou kanylací trachey a alimentární nazogastrickou sondou zavedenou na deset dní. Stehy z klidné rány byly odstraněny sedmý pooperační den. Pooperační histologie prokázala ektopickou tkáň štítné žlázy, bez typického pouzdra, vrůstající do okolní příčně-pruhované svaloviny a tuku, byla bez maligních struktur. Pacient je nadále sledován chirurgem i endokrinologem. Linguální ektopie štítné žlázy je vzácná anomálie, na kterou je ale třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky dysfagie, dysfonie či pocitu cizího tělesa v krku. Velikost linguální tyreoidální heterotopie a klinická symptomatologie jsou nejdůležitějšími faktory při volbě chirurgického přístupu.

Summary

The ectopic lingual thyroid gland

The ectopic lingual thyroid gland represents the impaired descent of the base of thyroid gland from the area of *foramen caecum* in a tongue root to its definitive position in the neck. This is the most common thyroidal ectopy with the incidence of up to 90% of cases. The case report deals with a 60-year-old man who was referred to the ENT specialist for a progressive dysphagia and hypothyroidism treated with levothyroxine. Epipharyngoscopy, computed tomography (CT scan) and technetium isotope scintigraphy (^{99m}Tc-pertechnetate) detected heterotopic thyroid tissue (31×31×27 mm) in a tongue root protruding to the right vallecula and the absence of thyroidal tissue in the anterior part of the neck. Due to a large local mass the external approach – transhyoidal pharyngotomy and temporary tracheostomy – was chosen. The surgery was performed with harmonic scalpel. The prevention of complications was supported by the insertion of tracheal cannula for 48 hours and the insertion of alimentary nasogastric probe for 10 days. The wound healed well and sutures were removed 7 days after the surgery. The post operative histology confirmed the ectopic thyroid tissue without its typical sheath that invaded to the surrounding transversely striated muscles and fat. There weren't any malignant structures detected. The patient is still followed up by his surgeon and endocrinologist.

Lingual thyroid ectopy is a rare anomaly that must be taken in mind in a process of differential diagnosis in dysphagia, dysphonia or when “alien body” is felt in a throat. The extent of lingual thyroid heterotopy and its clinical presentation are the most important factors when selecting the optimal surgical approach.

Klíčová slova

- linguální tyreoidální ektopie
- tracheostomie
- transhyoidní faryngotomie

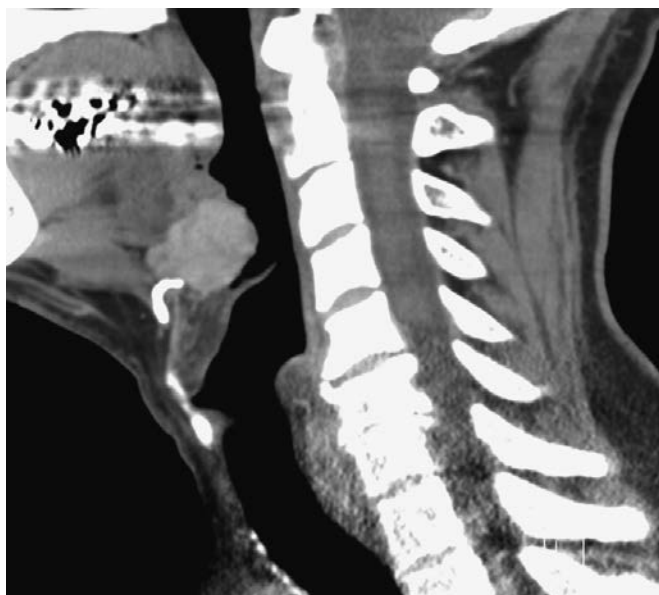
Keywords

- lingual thyroid ectopy
- tracheostomy
- transhyoidal pharyngotomy

Úvod

Štítná žláza se zakládá ve 3. týdnu embryonálního života z primitivního hltanu a neurální lišty a jako výchlupka endodermu invaginuje do kořene jazyka, v místě *foramen caecum*. Odtud kolem 7. týdne sestupuje epitelovým kanálkem – *ductus thyroglossus* do místa definitivního uložení na přední straně krku, mezi 2. až 5. tracheální prstenec.^{1,2} Linguální ektopie štítné žlázy je vzácná anomálie reprezentující poruchu sestupu, ale zároveň jde o nejčastěji se vyskytující tyreoidální ektopii s incidencí kolem 90 % případů, prevalencí 1 případ/100 000–300 000 obyvatel^{1,2,3} a častějším postižením žen v 75–80 % případů.^{2,3,4} Méně často se může jednat o polohu sublinguální (mezi svaly *geniohyoideus* a *mylohyoideus*), tyreoglosální či laryngotracheální.^{1,3,4} V 70–75 % případech je linguální ektopie jedinou tyreoidální tkání v těle.^{1,3} Hypotyreózu má 33–66 % pacientů s tyreoidální ektopií^{2,4,5} a jen výjimečně se vyskytuje hypertyreóza Graves-Basedowova typu.^{6,7} Dysgeneze štítné žlázy není zcela objasněna.^{3,5} Mezi příčiny je uváděn vliv mateřských antityreoidálních imunoglobulinů, mutace genů či transkripce faktorů TTF-1/NKX2-1, FOXE1 (TTF-2) a PAX8, které vedou jak k narušení vývoje, tak k chybnému uložení žlázy.^{3,5,8} Diagnóza ektopické tyreoidální tkáně je stanovena na základě klinického vyšetření a zobrazovacích modalit.^{3,9} K nejefektivnějším metodám patří scintigrafie izotopem technecia ^{99m}Tc (dříve radioaktivním jódem ¹³¹I nebo ¹²³I) a počítačová tomografie (CT), které současně ověří přítomnost štítné žlázy v obvyklé lokalizaci na přední straně krku. V předoperačním vyšetření přispívají k upřesnění nálezu ektopické tyreoidální tkáně další zobrazovací metody: ultrazvuk (UZ), tenkojehlová aspirační cytologie (fine needle aspiration cytology – FNAC) k odlišení benigní a maligní léze či magnetická resonance (MRI).^{1,3,9} Symptomatologie linguální tyreoidální ektopie je obvykle závislá na její velikosti a lokalizaci,

Obr. 1: CT sken boční projekce heterotopické tyreoidální tkáně v kořeni jazyka, bez přítomnosti štítné žlázy v obvyklé poloze



Zdroj obrázku: archiv autora

věku pacienta a jeho celkové kondici.^{2,3,6} Mezi nejčastěji se vyskytující příznaky patří pocit cizího tělesa v krku a suchý kašel, dysfagie, dyspnoe, stomatolalie, krvácení^{3,5,9} a vzácně syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA).^{10,11} V léčbě jazykové ektopie štítné žlázy není dosud shoda v optimálním postupu.^{1,3,4} Pacienti s minimálním diskomfortem a asymptomatickým, často náhodným nálezem jsou doporučováni ke sledování.^{1,3,4} V případech přítomnosti obstrukčních symptomů horní části aerodigestivního traktu, dále s krvácením či podezřením na maligní transformaci je indikováno chirurgické odstranění, jak z přístupu transorálního (transoral laser microsurgery) nebo zevního přístupu transfaryngeálního – (suprahyoid/transhyoid pharyngotomy, lateral pharyngotomy) a transmandibulárního – (mandibular swing).^{1,3,4,5}

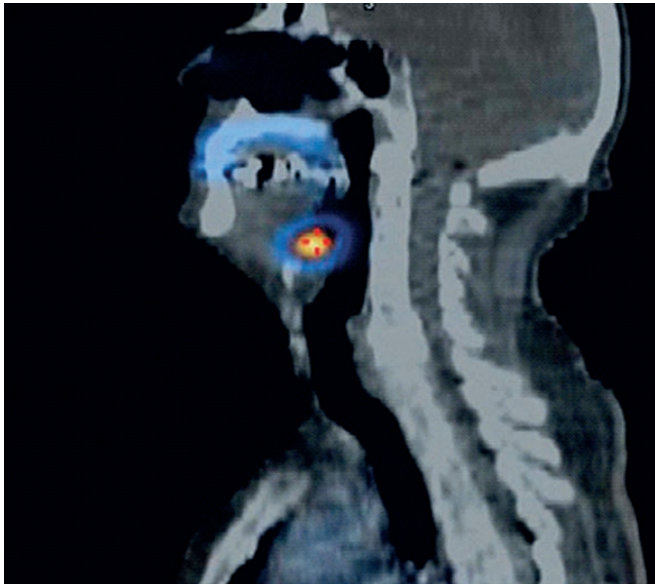
Kazuistika

Šedesátiletý muž byl doporučen k ORL vyšetření pro postupně se zvětšující dysfagii horního typu trvající více než půl roku. Hypofunkce štítné žlázy byla kompenzována levothyroxinem v dávce 150 µg denně. Sonografické vyšetření krku nedetekovalo štítnou žlázu v její obvyklé lokalizaci. Epifaryngoskopie a CT vyšetření krku prokázaly ohraničený tumor (31×31×27 mm) v kořeni jazyka s vyklenutím do pravé valemuly (obr. 1). Scintigrafie vykazovala akumulaci radiofarmaka (^{99m}Tc-pertechnetát) v tkáni kořene jazyka a potvrdila nepřítomnost štítné žlázy na přední straně krku (obr. 2). Závěr endokrinologického vyšetření doporučil pokračovat v hormonální substituci a chirurgické odstranění ektopické tkáně štítné žlázy jak z důvodu progresse dysfagie, tak prevence malignity. Byl zvolen zevní přístup – transhyoidní faryngotomie a dočasná tracheostomie. Operace byla zahájena tracheostomií z důvodu prevence sufokace při pooperačním otoku kořene jazyka, navíc eliminace intubační rourky z hypofaryngu zlepšila přehlednost a manipulovatelnost v operované oblasti. Horizontální kožní incize byla provedena nad hyotyreoidní membránou. Po mobilizaci kožně-svalového laloku (obr. 3) následovala expozice jazyky, z jejíž centrální části byly odděleny suprahyoidní svaly a tělo bylo resekováno (obr. 4). Exstirpace ektopické tyreoidální tkáně byla provedena harmonickým skalpelem, k otevření polykacích cest došlo ve výši epiglotické valemuly. Na závěr operace byla zavedena alimentární nazogastrická sonda, Redonův drén a rána byla uzavírána po anatomických vrstvách, kůže intradermálním stehem. Pooperační průběh byl bez komplikací, pacient byl dekantován za 48 hodin po operaci, stehy odstraněny sedmý a nazogastrická alimentární sonda desátý pooperační den. Histologicky byla verifikována tkáň štítné žlázy bez typického pouzdra, vrůstající do okolní příčně-pruhované svaloviny a tuku, bez maligních struktur (obr. 6). Pacient je trvale sledován, lokální nález na krku a hypofaryngu za půl roku po operaci viz obrázky (obr. 7 a 8).

Diskuse

Ektopie štítné žlázy je nejčastější tyreoidální dysgenézí, představující 48–61 % případů,⁵ z čehož linguální uložení štítné žlázy ve střední části jazyka mezi hrazenými papilami a *epiglottis*

Obr. 2: Scintigrafie prokázala akumulaci radiofarmaka (^{99m}Tc -pertechnetát) v kořeni jazyka a nepřítomnost tyreoidální tkáně v obvyklé lokalizaci na přední straně krku



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 3: Nákres lokalizace jazyky, umístění transverzální kožní incize (tečkovaně), horní okraj chrupavky štítné a lokalizace dočasné tracheostomie

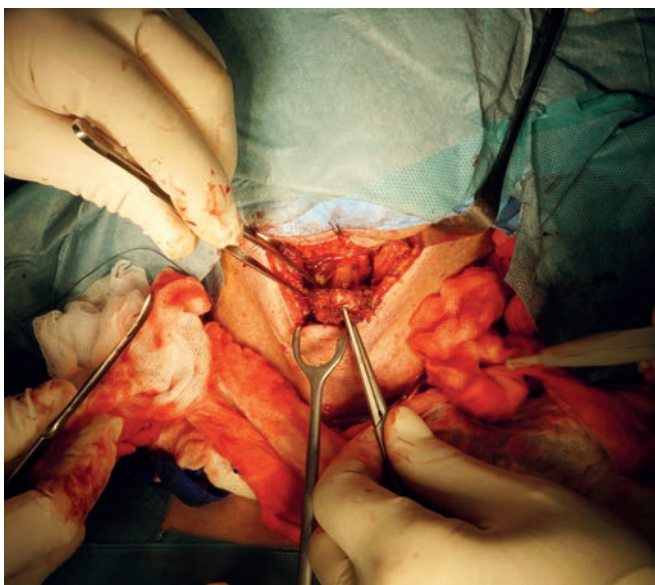


Zdroj obrázku: archiv autora

je nejčastější – v 90 % případů.^{1,2,3,5} U embrya velkého 23 mm (10. týden embryonálního života) je štítná žláza ve své definitivní pozici na přední straně krku a *ductus thyroglossus* obliteruje. Avšak cca v 7 % případů embryonální kanálek nezaniká a je vrozenou predispozicí pro vznik střední krční cysty nebo sekundárně píštěle ve střední čáře krku.^{12,13} Kromě sublinguální, tyreoglosální a laryngotracheální ektopie jsou v oblasti hlavy a krku uváděny i další lokality ektopické tkáně štítné žlázy, ve většině ojedinělé případy – podčelistní žláza, laterální strana krku, horní čelist, patrové tonzily, bifurkace karotid, oční du-

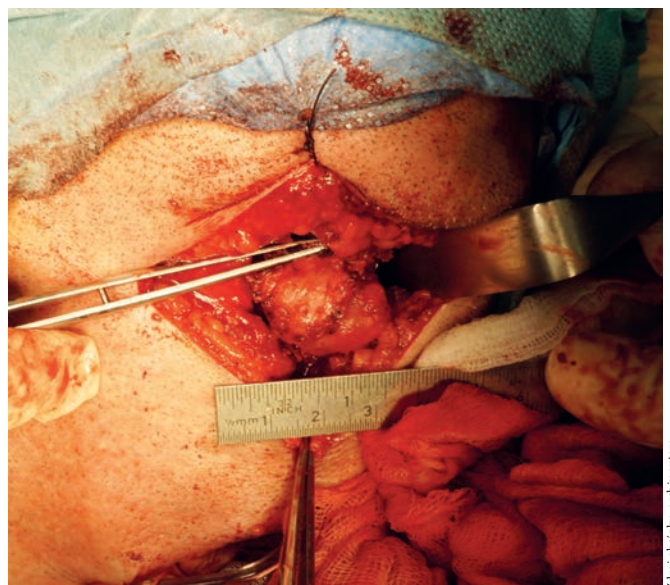
hovka a hypofýza či sfenoidální sinus.^{3,5} Santangelo a kol. uvádějí další lokality ektopické štítné žlázy – intratracheální, v mediastinu, srdci, ascendentní aortě, thymu, jícnu, ale také ve vzdálených podbráničních orgánech: stěně žaludku, pankreatu, duodenu, tenkém střevu, žlučníku, *porta hepatis*, nadledvině, vaječniku, vejcovodu, uteru a vagíně.³ Ektopická štítná žláza v ovariu je známá jako „struma ovarii“, obsahuje velké množství biologicky normální tyreoidální tkáně a je považována za teratom. Struma ovarii tvoří 1 % všech ovariálních nádorů a 2–4 % ovariálních teratomů.¹⁴ Alt a kol. prokázali, že embryogeneze

Obr. 4: Od těla jazyky odděleny suprahyoidní svaly a centrální část resekována



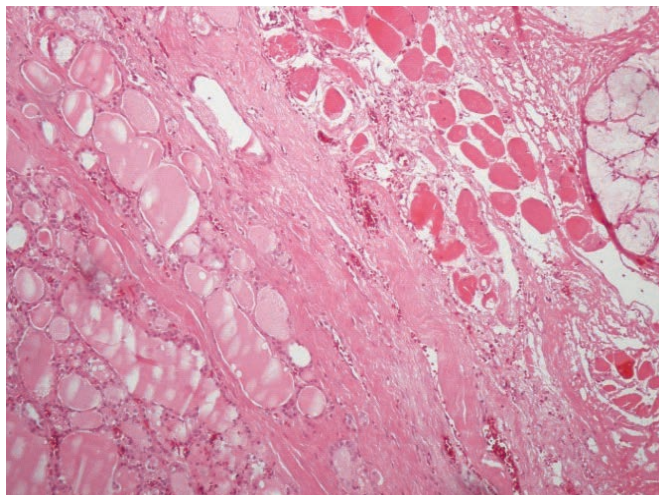
Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 5: Exstirpace ektopické štítné žlázy



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 6: Exstirpovaná ektopická tkáň štítné žlázy – bez typického pouzdra, tyreoidální tkáň vrůstá do okolní příčně-pruhované svaloviny a tukové tkáně, bez známek malignity (barveno H&E, zvětšení 100×)



Zdroj obrázku: archiv autora

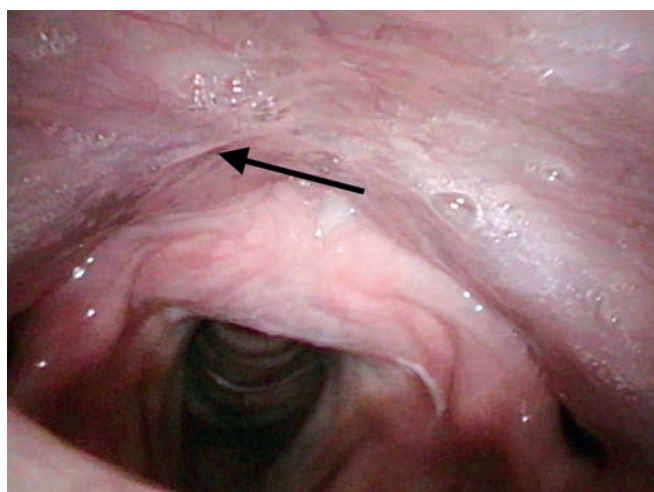
a migrace tkáň štítné žlázy probíhá ve dvou fázích. V první fázi má prekursor štítné žlázy přímý vztah k vývoji srdce, ve druhé fázi tyreoidální migrace sleduje vývoj aorty a krkavic. Abnormální vývoj vaskularizace v této oblasti vede k úplné zastavě migrace štítné žlázy.¹⁵ Maligní transformace ektopické štítné žlázy je výjimečná s incidencí méně než 1 % a podobným rizikem malignity jako u ortotopické štítné žlázy.¹ Dosud bylo v literatuře uvedeno asi 33 případů malignity a nejčastěji šlo o papilární karcinom nebo jeho další histologické podtypy.¹⁶ Byl popsán nález folikulárního¹⁷ a medulárního karcinomu.¹⁸ Závislost na věku není ve výskytu heterotopické tyreoidální tkáň prokázána.^{1,2,4} Nicméně rozdíl mezi pohlavími je zřejmý, s jasnou převahou žen v poměru až 1 : 7,¹ zejména v zátěžovém období ženského života: puberta, těhotenství a menopauza, a také trauma a infekce. Heterotopická tyreoidální tkáň je kvantitativně deficitní, což způsobuje nadměrné zvýšení hladiny tyreotropního hormonu (TSH), které vede k hyperplázii ektopické tkáň a jejímu kompenzačnímu zvětšení.² Linguální ektopie s hypotyreózou zahrnuje jak chirurgickou, tak konzervativní léčbu. U pacientů s hypotyreózou je nutné zvýšenou hladinu TSH suprimovat levothyroxinem za účelem korekce hypotyreózy, kontroly velikosti tyreoidální ektopie a lokálních symptomů s růstem souvisejících.^{4,5} Ibrahim a kol. však uvádí, že redukce velikosti tkáň je pomalá nebo jí není dosaženo, a doporučuje podávat levothyroxin i u asymptomatických eutyroidních pacientů jako prevenci hypotyreózy a možné maligní transformace.⁵ Intraorální operační přístup je obvyklý u malých linguálních tyreoidálních ektopií, daný omezeným přístupem k lézi. U velkých tyreoidálních ektopií je jejich expozice dosaženo z přístupu transfaryngeálního či transmandibulárního.^{2,3,4,5} Alternativou chirurgické léčby je ablace radioaktivním jódem nejčastěji izotopem ¹³¹I, zejména u pacientů kontraindikovaných k operaci z důvodů zdravotních či anatomických, anebo operaci odmítajících. Radioablace je kontraindikována u dětí, adolescentů a těhotných žen.^{4,5}

Obr. 7: Zevní nález na krku, půl roku po operaci



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 8: Pooperační nález, jizva v hypofaryngu za půl roku po operaci (šipka = jizva)



Zdroj obrázku: archiv autora

Závěr

Linguální ektopie štítné žlázy je vzácné onemocnění, na které je třeba myslet v rámci diferenciální diagnostiky dysfagie, dysfonie, pocitu cizího tělesa v krku, chronického kašle i obstrukčního syndromu spánkové apnoe. V diferenciální diagnóze tyreoidální ektopie musí být vyloučen nález krčních uzlinových metastáz primárního karcinomu štítné žlázy. Nejdůležitějšími faktory při volbě chirurgického přístupu jsou velikost linguální tyreoidální tkáň a klinická symptomatologie.

Graves Robert James (1797–1853) – irský lékař. Společně J. M. Turnerem (známým malířem) procestoval Evropu, při čemž uplatnil mj. svůj velký talent pro cizí jazyky. Vystudoval medicínu v Dublinu, kde v pozdějších letech zastával řadu významných lékařských i pedagogických funkcí. Jednou z jeho aktivit bylo např. editování (společně s R. Kanem) Dublin Journal of Medical and Chemical Science.

von Basedow Karl Adolph (1799–1854) – německý lékař. Vystudoval na univerzitě v Halle, později praktikoval medicínu v Merseburgu. S jeho jménem je spojeno tyreotoxické koma (B. koma), Basedowův oční syndrom a nemoc charakterizovaná „Merseburskou triádou“ – hypertyroidismem, strumou, exoftalmem, tedy chorobou, kterou Georg Hirsch nazval Basedowovou nemocí a kterou dnes známe spíše pod jménem Graves-Basedowova choroba.

(zdroj informací: archiv redakce)

Literatura

1. Noussios, G., Anagnostis, P., Goulis, D. G. et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol* 165, 3: 375–382, 2011.
2. Toso, A., Colombani, F., Averono, G. et al. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 29, 4: 213–217, 2009.
3. Santangelo, G., Pellino, G., De Falco, N. et al. Prevalence, diagnosis and management of ectopic thyroid glands. *Int J Surg* 28, Supl. 1: S1–S6, 2016.
4. Kumar, L. K., Kurien, N. M., Jacob, M. M. et al. Lingual thyroid. *Ann Maxillofac Surg* 5, 1: 104–107, 2015.
5. Ibrahim, N. A., Fadeyibi, I. O. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones* 10, 4: 261–269, 2011.
6. Abdallah-Mata, M. P., Dubarry, P. H., Pessey, J. J., Caron, P. Lingual thyroid and hyperthyroidism: A new case and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 25, 3: 264–267, 2002.
7. Kamijo, K. Lingual thyroid associated with Graves' disease Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 15, 12: 1407–1408, 2005.
8. De Felice, M., Di Lauro, R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 25, 5: 722–746, 2004.
9. Khamassi, K., Jaafoura, H., Masmoudi, F. et al. Ectopic lingual thyroid. *Case Rep Pediatr* 2015: 252357, 2015.
10. Babademez, M. A., Günbey, E., Acar, B., Günbey, H. P. A rare cause of obstructive sleep apnea syndrome: lingual thyroid. *Sleep Breath* 16, 2: 305–308, 2012.
11. Barnes, T. W., Olsen, K. D., Morgenthaler, T. I. Obstructive lingual thyroid causing sleep apnea: a case report and review of the literature. *Sleep Med* 5, 6: 605–607, 2004.
12. Chandra, R. K., Maddalozzo, J., Kovarik, P. Histological characterization of the thyroglossal tract: implications for surgical management. *Laryngoscope* 111, 6: 1002–1005, 2001.
13. Dufek, Z., Školoudík, L., Čelakovský, P. et al. Ektopická linguální štítná žláza – neobvyklý případ obstrukce polykacích a dýchacích cest a jeho řešení. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 5, 2: 4–7, 2008.
14. Roth, L. M., Miller, A. W., Talerman, A. Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 27, 4: 496–506, 2008.
15. Alt, B., Elsalini, O. A., Schrupf, P. et al. Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental relocation. *Development* 133, 19: 3797–3804, 2006.
16. Wang, Y. J., Chu, P. Y., Tai, S. K. Ectopic thyroid papillary carcinoma presenting as bilateral neck masses. *J Chin Med Assoc* 73, 4: 219–221, 2010.
17. Tucci, G., Rulli, F. Follicular carcinoma in ectopic thyroid gland. A case report. *G Chir* 20, 3: 97–99, 1999.
18. Yadav, S., Singh, I., Singh, J., Aggarwal, N. Medullary carcinoma in lingual thyroid. *Singapore Med J* 49, 3: 251–253, 2008.

MUDr. Jindřich Lukáš, CSc.

Oddělení ORL a chirurgie hlavy a krku

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2

150 30 Praha 5

Převzato z časopisu *Kazuistiky v diabetologii se souhlasem vydavatele*

upoutávka

18. konference dětské pneumologie 2019

30. dubna 2019, Praha

Informace:

www.detskapneumologie.cz

<http://pneumologie.amca.cz>



aktualita z klinických studií

Studie prokazují dlouhodobou bezpečnost azelastinu s flutikason propionátem v intranazálním podání u dospělých i dětí

Registrační studie mají za úkol prokázat účinnost a bezpečnost testovaných léků před jejich vstupem na trh, resp. do obecné lékařské praxe. Až delší zkušenost a následné studie však jsou schopny prokázat i dlouhodobou bezpečnost testovaných léků.

Již v minulosti byla v klinických studiích prokázána superiorita intranazálně podávané kombinace azelastinu a flutikason propionátu v účinnosti oproti do té doby standardní terapii samotným azelastinem nebo flutikason propionátem u středně těžké až těžké sezónní alergické rinitidy.¹ Nicméně tato kombinace (u nás pod názvem Dymistin)^{3,4} je užívána nejen pro sezónní alergickou rinitidu, ale i pro chronickou celoroční (alergickou i nealergickou) rinitidu. Price se spoluautory tak pokládali za vhodné testovat také bezpečnost dlouhodobého podávání tohoto léku.²

612 pacientů starších 12 let s chronickou rinitidou bylo zahrnuto do otevřené 12měsíční klinické studie. Po týdenním screeningu byli pacienti randomizováni do dvou skupin v poměru 2 : 1 pro léčbu MP29-02 (tedy intranazálním kombinacním lékem obsahujícím azelastin a flutikason propionát, dále jen AZE/FP) dvakrát denně jeden vstřík a dále samotným flutikason propionátem v nosním spreji (FP) jednou denně dva vstříky. Celková denní dávka azelastinu a flutikason propionátu byla 548 µg, resp. 200 µg. Bezpečnost a tolerance léčby byla testována po 1, 3, 6, 9 a 12 měsících léčby.²

Výsledky prokázaly, že nedocházelo v čase k akumulaci nežádoucích účinků spojených s léčbou. Celkem 188 (46,5 %) pacientů na AZE/FP a 92 (44,4 %) na FP referovalo nějaký nežádoucí účinek. Z toho nežádoucích účinků spojených s testovanou léčbou bylo 38 (9,4 %) u AZE/FP a 23 (11,1 %) u FP. Žádný z nežádoucích účinků spojených s léčbou nebyl závažný. Nejčastěji se jednalo o dysgeuzii (2,5 % u AZE/FP a 0,5 % FP) a bolest hlavy (1 % AZE/FP a 4,3 % FP). Méně než 3 % pacientů přerušilo léčbu (v obou skupinách) pro výskyt nežádoucích účinků. Nebyly zaznamenány žádné nazální ulcerace či perforace nosní přepážky ani postižení očí. Autoři tak mohli referovat o léčbě AZE/FP jako o **dlouhodobě bezpečné terapii chronické rinitidy**.²

Bezpečnost podávání u dětí ve věku 4–11 let s alergickou rinitidou sledovala nejnovější studie Bergera a spolupracovníků, publikovaná v letošním roce. Tříměsíční, randomizovaná, otevřená studie sledovala 405 pacientů randomizovaných v poměru 3 : 1 k léčbě AZE/FP (304 dětí) a FP (101 dětí) a do tří skupin dle věku (4–6, 6–9, 9–12 let). Oba přípravky byly podávány 2× denně.⁵

Incidence s léčbou spojených nežádoucích účinků byla nízká v obou větvích studie. Po 90denním kontinuálním podávání bylo zaznamenáno 16 % ve skupině AZE/FP a 12 % ve skupině s FP. Nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s léčbou (TRAEs) byla epistaxe (9 % AZE/FP, 9 % FP), dále pak bolest hlavy (3 % AZE/FP, 1 % FP). Všechny ostatní nežádoucí účinky se týkaly méně než 1 % sledovaných dětí. Většina TRAEs byla mírné intenzity a spontánně odezněla. Nebyl zaznamenán žádný případ nosní ulcerace nebo perforace septa ani neobvyklé nebo neočekávané změny laboratorních parametrů. **Autoři tak hodnotili kontinuální 90denní podávání u dětí s alergickou rýmou jako bezpečné a dobře tolerované**.⁵

Tab. 1: Nežádoucí účinky s výskytem vyšším než u 3 % sledovaných dětí⁵

	všechny děti		≥4 a <6 let		≥6 a <9 let		≥9 a <12 let	
	AZE/FP (n=304)	FP (n=100)	AZE/FP (n=40)	FP (n=11)	AZE/FP (n=128)	FP (n=44)	AZE/FP (n=136)	FP (n=45)
celkem [počet (%)]	49 (16)	12 (12)	8 (20)	1 (9)	15 (12)	6 (14)	26 (19)	5 (11)
epistaxe [počet (%)]	27 (9)	9 (9)	4 (10)	1 (9)	10 (8)	4 (9)	13 (10)	4 (9)
bolest hlavy [počet (%)]	10 (3)	1 (1)	1 (3)	0 (0)	5 (4)	1 (2)	4 (3)	0 (0)

Literatura

- Bousquet, J., Price, D., Eli, O. et al. Onset of action for intranasal azelastine-fluticasone propionate versus oral loratadine with intranasal fluticasone propionate. P502. Poster presented on Annual Scientific Meeting of ACAAI, 26.–30. 10. 2017, Boston, USA.
- Price, D., Bousquet, J., Bachert, C. et al. Intranasal azelastine/fluticasone propionate formulation: a novel therapy for the treatment of chronic rhinitis: safety data from a 12 month-trial. Abstrakt z: 31st Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 16. 6. 2012, Ženeva, Švýcarsko. Allergy 67, Suppl. 96: 336–337, 2012.
- Pomocník alergologa a klinického imunologa 2018. Semily: GEUM, 2018.
- Dymistin 137 mikrogramů/50 mikrogramů nosní sprej. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 4. 9. 2018]
- Berger, W., Sher, E., Gawchik, S., Fineman, S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. Allergy Asthma Proc 39, 2: 110–116, 2018.

Ekrinný karcinóm potných žliaz (hidradenokarcinóm) vyrastajúci na nose

Vladimír Bartoš¹, Pavol Lukášek²

¹Oddelenie patologickej anatómie, FNŠP v Žiline

²Otorinolaryngologické centrum JAS, FNŠP v Žiline

Súhrn

Karcinómy kože vyrastajúce na hlave a krku sú v otorinolaryngologickej (ORL) praxi rutinnou diagnózou. V rámci tejto kategórie, zjednodušene označovanej aj ako nemelanómová rakovina kože (non-melanoma skin cancer, NMSC), je najčastejší bazocelulárny karcinóm (BCC) a skvamocelulárny karcinóm (SCC). Veľmi sporadicky sa v tejto lokalite diagnostikujú aj malignity pochádzajúce z kožných adnex. Autori prezentujú prípad 86-ročného muža, ktorý mal na nose diagnostikovaný karcinóm ekrinných potných žliaz. Nádor rástol približne 1,5 roka a pri prijatí dosahoval rozmer 15 mm. Histologicky vykazoval adenoidno-kribriiformné, pseudocystické a solídno-dukálné formácie. Lokalizovaný bol výlučne v derme a nesúvisel s epidermou. Imunohistochemicky exprimoval CK7, EMA a BerEP4. Spektrum histomorfologických nálezov a imunofenotypu favorizovali diagnózu hidradenokarcinómu. V ďalšom (v dôsledku úmrtia na srdcové zlyhanie krátkom) sledovanom období nemal potvrdené známky lokálnej recidívy ani metastáz. Hidradenokarcinóm kože je v ORL praxi raritná diagnóza. Klinicky je neodlíšiteľný od iných „bežných“ foriem NMSC a jeho liečba je v zásade rovnaká. Metódou prvej voľby je kompletná chirurgická exstirpácia lézie. Keďže v porovnaní s BCC a SCC má podstatne agresívnejšie biologické správanie, po odstránení si vyžaduje dôkladnejšie klinické sledovanie.

Summary

Eccrine carcinoma of the sweat glands (hidradenocarcinoma) arising on the nose
Cutaneous carcinomas arising on the head and neck represent a routine diagnosis in the otorhinolaryngology (ORL) practice. In this category, which is collectively termed as non-melanoma skin cancer (NMSC), the most frequent entities are basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). Very sporadically, even malignancies originating from the skin appendages have been found in this locality. The authors report a case of an 86 years old man, who was diagnosed to have a carcinoma derived from the eccrine sweat glands arising on the nose. The tumor had grown for 1.5 years and reached 15 mm in the largest diameter. Histologically, it showed adenoid-cribriform, pseudocystic and solid-ductal growth patterns. It was located in the dermis with no contact to the surface epidermis. Immunohistochemically, it expressed CK7, EMA and BerEP4. Spectrum of histomorphologic findings along with an immunophenotype favored a diagnosis of hidradenocarcinoma. Subsequent follow-up period (although short due to cardiac death) did not reveal a local recurrence or metastases. Hidradenocarcinoma of the skin is an exclusive diagnosis in the ORL practice. Clinically, it is indistinguishable from other “common” forms of NMSC, and its therapy is principally the same. The first choice of the treatment is a complete surgical extirpation of lesion. However, since it has more aggressive biological behaviour compared with BCC and SCC, it requires more thorough clinical follow-up.

Bartoš, V., Lukášek, P. Ekrinný karcinóm potných žliaz (hidradenokarcinóm) vyrastajúci na nose. Kazuistiky v alergológii, pneumológii a ORL 15, 3: 30–32, 2018.

Kľúčové slová

- nádory kože, hlavy a krku
- ekrinný karcinóm
- hidradenokarcinóm

Keywords

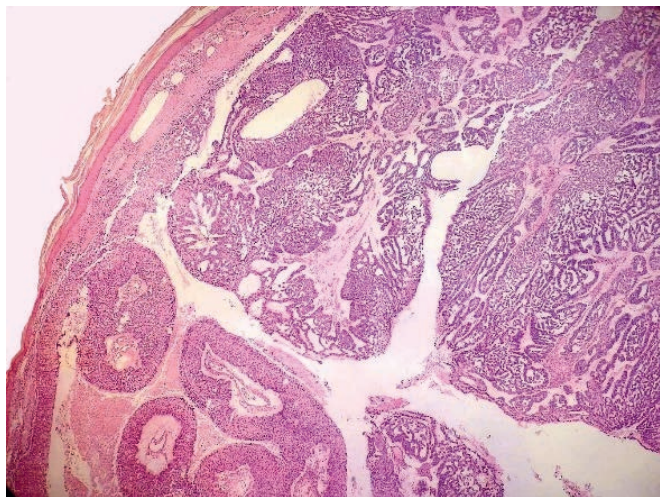
- skin tumors of the head and neck
- eccrine carcinoma
- hidradenocarcinoma

Úvod

Karcinómy kože vyrastajúce na hlave a krku sú v otorinolaryngologickej (ORL) praxi rutinnou diagnózou. V rámci tejto kategórie, zjednodušene označovanej ako tzv. nemelanómová ra-

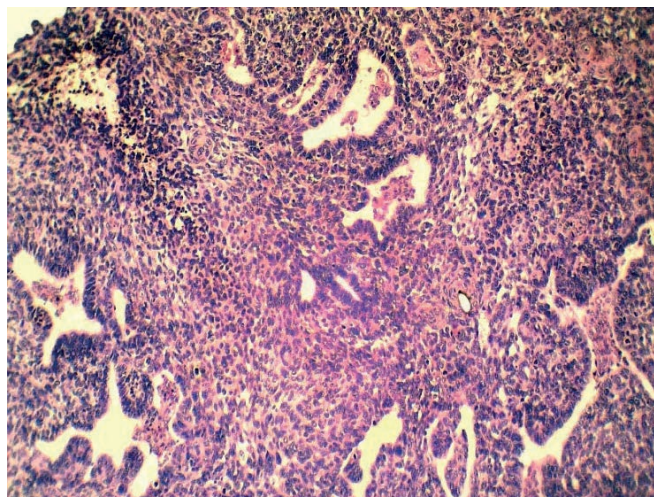
kovina kože (non-melanoma skin cancer, NMSC), je najčastejší bazocelulárny karcinóm a po ňom skvamocelulárny karcinóm.¹ Veľmi sporadicky sa však v tejto lokalite diagnostikujú aj malignity pochádzajúce z kožných adnex. Vo všeobecnosti sú nádory kožných adnex nepočetnou skupinou neoplázií, ktorú roz-

Obr. 1: Prehľadové zväčšenie nádoru rastúceho prevažne v adenoidno-kribriformných a pseudocystických formáciách (farbenie hematoxylínom a eozínom, zväčšenie 40×)



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 2: Detailné zväčšenie nádoru so solidno-dukálnym rastovým vzorom (farbenie hematoxylínom a eozínom, zväčšenie 200×)



Zdroj obrázku: archív autora

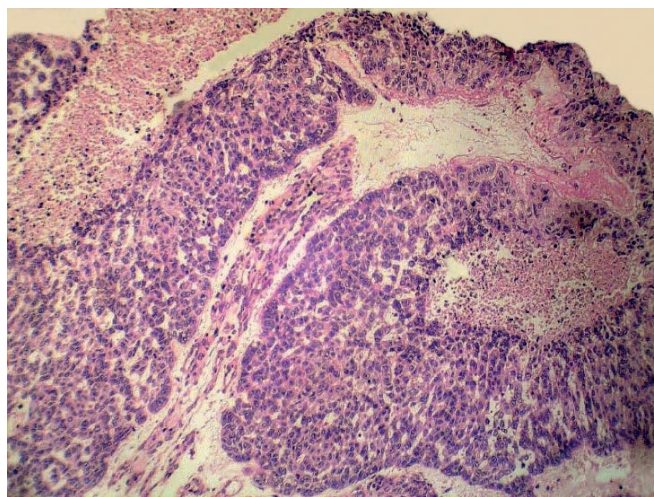
delujeme na kategóriu folikulárnych, ekrinných, apokrinných, sebaceózných a zmiešaných.² Prevažnú väčšinu z nich tvoria benigne lézie, ktorých dopad na celkový zdravotný stav postihnutého je zvyčajne minimálny. Naopak maligne formy sa vyskytujú len výnimočne, avšak ich prognóza je mnohokrát viac závažná.³ Približne 21,1 % všetkých adnexálnych tumorov kože predstavujú nádory potných žliaz.³ V rámci tejto kategórie zahrňujú ich maligne formy (karcinómy) približne 10 % prípadov.³ Vzhľadom na ich raritný výskyt v bežnej ORL praxi sme sa rozhodli prezentovať pacienta s karcinómom pochádzajúcim z ekrinných potných žliaz, ktorý sme diagnostikovali na našich pracoviskách.

Kazuistika

86-ročný polymorbídny muž bol prijatý (v septembri 2014) do otorinolaryngologického (ORL) centra Jednodňovej ambulantnej starostlivosti (JAS) Fakultnej nemocnice s poliklinikou (FNsP) v Žiline s tumoróznym kožným útvarom na nose. Nádor rástol približne 1,5 roka a postupne sa zväčšoval. Pri iniciálnom ORL vyšetrení dominoval nález pomerne dobre ohraničeného prominujúceho nádoru hnedočervenej farby rozmerov 15×15×12 mm, ktorý na úzkej stopke vyrastal z oblasti chrbita a krídla nosa vľavo. Kompletne bol exstirpovaný s vykonanou romboidnou plastikou kože. Histologické vyšetrenie potvrdilo nález „high-grade“ karcinómu rastúceho v rôznorodých formáciách. Dominovali najmä adenoidno-kribriformné, pseudocystické a solidno-dukálne formácie (obr. 1 a 2). Nádorové hniezda miestami obsahovali centrálny nekrózy „comedo-like“ vzhľadu (obr. 3). Karcinóm bol lokalizovaný výlučne v derme a nesúvisel s epidermou. Nádorovobunková populácia mala prevažne epiteloídný bazaloidný vzhľad, minoritne aj s eozinofilnou skvamóznou zložkou. Mitotická aktivita dosahovala 10 mitóz na 1 mm² a proliferáčna aktivita (Ki-67 index) približne 70 %. Nádor imunohistochemicky exprimoval cytokeratín 7

(CK7), epitelový membránový antigén (EMA) a epitelový antigén (BerEP4). Bez zasahovania do resekčných okrajov excízie. Spektrum histomorfologických nálezov spolu s imunofenotypom zodpovedali ekrinnému karcinómu potných žliaz (štádium pT1), pričom do úvahy najskôr pripadal hidradenokarcinóm. Po stanovení diagnózy bol pacient zaradený do onkodispenzárnej starostlivosti a pravidelne absolvoval kontroly v ORL ambulancii (október, november a december 2014, január 2015). Pri všetkých vyšetreniach bola jazva v mieste exstirpácie pokojná, bez známok lokálnej recidívy. Krčné lymfatické uzliny nemal palpačne zväčšené. Ďalší klinický priebeh bol komplikovaný ťažkosťami súvisiacimi s polymorbiditou a vysokým vekom. Pacient zomrel na srdcové zlyhanie v júli 2015, bez súvislosti s uvedeným onkologickým ochorením.

Obr. 3: Detail na solidne nádorové hniezda s centrálnymi nekrotizáciami (farbenie hematoxylínom a eozínom, zväčšenie 200×)



Zdroj obrázku: archív autora

Tab. 1: Prehľad histopatologických typov karcinómov pochádzajúcich z potných žliaz⁴

ekrinny pôvod	porokarcinóm hidradenokarcinóm spiradenokarcinóm malígný cylindróm syringoidný karcinóm malígný chondroidný syringóm agresívny digitálny papilárny adenokarcinóm mikrocystický adnexálny karcinóm adenoidný cystický karcinóm mucinózny karcinóm
apokrinný pôvod	syringocystadenokarcinóm apokrinný karcinóm extramamárna Pagetova choroba
zmiešaný (ekrinno-apokrinný) pôvod	malígný zmiešaný nádor kože

Diskusia

Karcinómy potných žliaz sú histogeneticky veľmi rôznorodé a ich bioptická diagnostika je väčšinou náročná.² Prehľad jednotlivých histopatologických typov karcinómov pochádzajúcich z ekrinných a apokrinných potných žliaz je uvedený v tabuľke.⁴ V dôsledku podobnej histomorfológie aj imunofenotypu je však mnohokrát nemožné ich jednoznačné zatriedenie, čo sťažuje hodnotenie ich incidencie a percentuálneho zastúpenia medzi adnexálnymi kožnými nádormi. Ekrinné karcinómy potných žliaz tvoria menej než 0,01 % všetkých malígnych neoplázií kože.⁵ V staršej štúdií z roku 1983 Mehregan et al.⁶ registrovali v súbore 450 000 konšekutívnych biopsií kože 35 pacientov s primárnym ekrinným adenokarcinómom. Táto onkologická jednotka sa teda priemerne diagnostikuje s frekvenciou jeden prípad na 12 857 kožných biopsií, čo bezpochyby dokumentuje, že v dermatopatologickej praxi ide o veľmi zriedkavý nález. Mehregan et al.⁶ pôvodne rozlišovali 4 histologické varianty ekrinného adenokarcinómu: ekrinný porokarcinóm (18 prípadov), syringoidný ekrinný karcinóm (12 prípadov), mucinózny ekrinný karcinóm (3 prípady) a „clear cell“ ekrinný karcinóm (2 prípady). Ako je možné vidieť v tabuľke, v súčasnosti je už táto kategória omnoho širšia. Hidradenokarcinóm predstavuje asi 6 % všetkých malígnych ekrinných neoplázií.^{5,7} Zvyčajne sa diagnostikuje v 5. – 7. dekáde života s podobnou incidenciou u mužov aj u žien.⁷ Najčastejšie sa vyskytuje na tvári a končatinách.^{5,7} Makroskopicky sa väčšinou prejavuje ako solitárny, dobre ohraničený kožný nodul tuhšej konzistencie.^{5,7} Histogeneticky pochádza z intradermálnych duktov ekrinných potných žliaz.⁵ Pri bioptickom vyšetrení môže preukazovať široké spektrum mikroarchitektonických a cytomorfológických nálezov, ktoré sa v jednotlivých léziách kombinujú.⁸ Väčšinou je tvorený multinodulárnymi nádorovými zoskupeniami v derme, ktoré nemajú kontakt s epidermou.^{7,8} Nádorové hniezda sú často pseudocystické formované a obsahujú centrálnu nekrozu.^{4,7,8} Typický infiltratívny rastový vzor nemusí byť vždy prítomný a v takýchto prípadoch sa karcinóm odlišuje od svojej benígnej formy (hidradenómu) len zvýšenou mitotickou

aktivitou a pleomorfiou buniek.⁴ Cytologicky môže mať veľmi pestrý obraz a pozostávať z mixtúry atypických bazaloidných buniek, skvamózných buniek, mucinózných buniek či buniek so svetlou cytoplazmou.^{7,8} Vzájomný pomer týchto bunkových populácií sa môže v jednotlivých léziách signifikantne odlišovať, čo prispieva k náročnosti diferenciálnej diagnostiky. Takmer pravidlom býva nález duktálnych formácií a/alebo intracytoplazmatických lumín svedčiacich o ekrinnej diferenciácii.^{4,7,8}

Z klinického hľadiska je dôležité, že hidradenokarcinóm má zvyčajne agresívne biologické správanie a pomerne nepriaznivú prognózu.^{4,5,8} Uvádza sa⁷, že recidivuje takmer v 50 % prípadov a počas dvoch rokov od stanovenia diagnózy dochádza k metastázam až u 60 % pacientov, väčšinou do regionálnych lymfatických uzlín. 5-ročné obdobie prežíva len 30 % postihnutých osôb.⁷ U nášho pacienta sme známky lokálnej recidívy ani metastatického nádorového postihnutia nepozorovali, avšak vzhľadom na pomerne skoré úmrtie po stanovení diagnózy išlo o krátky follow-up.

Záver

Hidradenokarcinóm kože je v ORL praxi raritná diagnóza. Klinicky je neodlíšiteľný od iných „bežných“ foriem NMSC a jeho liečba je v zásade rovnaká. Metódou prvej voľby je kompletná chirurgická exstirpácia lézie. Keďže v porovnaní s BCC a SCC má však agresívnejšie biologické správanie s častejšími recidívami aj metastázovaním, po odstránení si vyžaduje dôkladnejšie klinické sledovanie.

Literatúra

1. Porceddu, S. V., Veness, M. J., Guminski, A. Nonmelanoma cutaneous head and neck cancer and Merkel cell carcinoma: current concepts, advances, and controversies. *J Clin Oncol* 33, 29: 3338–3345, 2015.
2. Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Mellová, Y., Výbohá, D. Diagnostika adnexálnych tumorov kože. *Čes-slov Patol* 42–51, 2: 59–65, 2006.
3. Kamyab-Hesari, K., Balighi, K., Afshar, N. et al. Clinicopathological study of 1016 consecutive adnexal skin tumors. *Acta Med Iran* 51, 12: 879–885, 2013.
4. Obaidat, N. A., Alsaad, K. O., Ghazarian, D. Skin adnexal neoplasms – part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 60, 2: 145–159, 2007.
5. Soni, A., Bansal, N., Kaushal, V., Chauhan, A. K. Current management approach to hidradenocarcinoma: a comprehensive review of the literature. *Ecanermedscience* 9: 517, 2015.
6. Mehregan, A. H., Hashimoto, K., Rahbari, H. Eccrine adenocarcinoma. A clinicopathologic study of 35 cases. *Arch Dermatol* 119, 2: 104–114, 1983.
7. Gauerke, S., Driscoll, J. J. Hidradenocarcinomas: a brief review and future directions. *Arch Pathol Lab Med* 134, 5: 781–785, 2010.
8. Crowson, A. N., Magro, C. M., Mihm, M. C. Malignant adnexal neoplasms. *Mod Pathol* 19, Supl. 2: S93–S126, 2006.

MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH
Oddelenie patologickej anatómie
Fakultná nemocnica s poliklinikou
ul. Vojtecha Spanyola 43
012 07 Žilina
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Očkování živými vakcínami a imunokompromitovaní pacienti – vyšetření TREC/KREC

V případě buněčných imunodeficiencí je jednoznačně kontraindikováno podávání živých vakcín, neboť namísto ochrany hrozí prokuknutí onemocnění s fatálními důsledky. Mluvíme o vakcínách proti virovým antigenům (rotaviry), vakcíně MMR proti zarděnkám, spalničkám a příušnicím (Measles, Mumps, Rubella) a také o BCG vakcíně proti tuberkulóze (*Bacillus Calmette-Guérin*).

Většina zemí preferuje co nejčasnější očkování proti tuberkulóze BCG vakcínou, což může mít za následek očkování pacientů s imunodeficiencí ještě před detekcí imunitní vady. Na úrovni Evropské společnosti pro imunodeficienci (ESID) byla v letech 2010–2012 uskutečněna celosvětová retrospektivní studie, které se zúčastnilo 28 center ze 17 zemí světa a která si dala za cíl popsat komplikace a rizika spojená s očkováním BCG u pacientů s těžkou kombinovanou imunodeficiencí (Severe Combined Immunodeficiency Disease – SCID). Byly analyzovány údaje o 349 BCG očkováných SCID pacientech, které ukázaly, že by mělo být zváženo odsunutí vakcinace na pozdější období. Odložení očkování BCG za hranici 1 měsíce věku snižuje morbiditu a mortalitu spojenou s očkováním pacientů s diagnostikovanou SCID.¹

Buněčnou deficienci je možno odhalit ve velmi krátkém čase po narození dítěte. Neinvazivní RT-PCR vyšetření ze suché krevní kapky, která se odebírá druhý den po porodu, zkoumá tzv. DNA epizomy, které ukazují na to, zda se správně vyvíjejí T-lymfocyty (TREC – T-cell receptor excision circles) anebo

B-lymfocyty (KREC – Kappa-deleting recombination excision circles). Metoda TREC/KREC je schopna zachytit všechny formy specifické imunity, dle diagnózy je pak možné zahájit včasnou léčbu, která spočívá v transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Úspěšnost této terapie je ohrožena pozdním diagnostikovaním SCID – tedy v době, kdy se již projevují klinické příznaky. Zavedení testů TREC/KREC představuje možnost velmi rychlé diagnostiky SCID. V několika zemích je screening SCID prováděn plošně, včetně USA, kde podle dostupných údajů zachytil všechny pacienty se SCID a přesněji určil výskyt na nově udávanou četnost 1 : 50 000 narozených dětí², na základě screeningu ve čtyřech státech USA (Kalifornie, New York, Texas a Wisconsin) je udávána incidence dokonce 1 : 33 000.⁴ V roce 2013 vyzvala mezinárodní Berlínská deklarace odborníků k rozšíření tohoto postupu i v dalších zemích. Vláda České republiky vyšetření poruch imunity podpořila a schválila v roce 2015.

Tato metoda by měla být využívána před aplikací živých vakcín pro včasné odhalení poruch buněčné imunity. Včasný zá-

Tab. 1: Statistická analýza pacientů se SCID očkováných BCG¹

	Věk při BCG očkování		p
	≤1 měsíc	>1 měsíc	
pohlaví, n (%)			
• ženské	88 (34,8)	40 (46)	NS
• mužské	165 (65,2)	47 (54)	
věk při diagnóze SCID, medián (rozsah)	5 měsíců (0,5–48)	6 měsíců (0,5–100)	NS
BCG komplikace, n (%)			
• žádné projevy	115 (44,57 %)	54 (62,07 %)	0,006
• lok/dis projevy	143 (55,43 %)	33 (37,93 %)	
věk HSCT, medián (rozsah)	7 měsíců (0,5–75)	8 měsíců (0,5–107)	NS
mortalita v BCG-SCID			
• BCG-rel, n (%)	45 (18)	0 (0)	<0,0001
• celkově, n (%)	132 (52,8)	38 (43,7)	NS

žádné projevy – žádné projevy komplikací BCG; lok/dis projevy – lokalizované nebo rozšířené projevy BCG komplikací; HSCT – transplantace kmenových buněk krvetvorby; BCG-rel mortalita – úmrtí související s komplikacemi BCG; NS – statisticky nevýznamné

	Mediánové lymfocyty při diagnostice SCID		p
	žádné projevy	lokalizované nebo rozšířené	
T-buňky/μl (pc 25–75)	197 (14–942)	49 (5–343)	0,003
B-buňky/μl (pc 25–75)	103 (5–640)	140 (11–710)	NS
NK buňky/μl (pc 25–75)	160 (38–410)	100 (19–366)	NS

pc – percentil

chyt zajišťuje snížení komplikací při transplantacích, zvýšení jejich úspěšnosti a snížení celkových nákladů na léčbu. Podle dostupných údajů z USA jsou náklady na léčbu jednoho pozdě diagnostikovaného dítěte se SCID větší než screening všech novorozenců ve sledovaných regionech.⁴

Vyšetření TREC/KREC je nyní dostupné v celé České republice. Již vyšetření prvních několika set vzorků zachytilo pacienta se suspektní imunodeficiencí B-lymfocytů (KREC).

Více informací o vyšetření TREC/KREC a jeho dostupnosti v České republice naleznete na ockovani-imunita.cz, nebo kontaktujte klientské centrum, tel.: 800 737 383, e-mail: podpora@aeskulab.cz

Literatura

1. Marciano, B. E., Huang, CH., Joshi, G. et al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 133, 4: 1134–1141, 2014.
2. Šedivá, A. Nové poznatky a pokroky v oblasti primárních imunodeficiencí. *Postgraduální medicína* 17, 3: 294–303, 2015. (online: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/nove-poznatky-a-pokroky-v-oblasti-primarnich-imunodeficienci-478819>) [cit. 29.03.2018]
3. Thon, V. Očkování u imunokompromitovaných pacientů a jejich odhalení. Přednáška na XXV. Luhačovických dnech, Luhačovice, 23.–24. 3. 2018.
4. Modell, V., Knaus, M., Modell, F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol Res* 60, 1: 145–152, 2014.

Daniela Hozdová

aktualita z klinických studií

Výsledky studie DYNAGITO

Kombinovaná bronchodilatační léčba je doporučována k redukci výskytu exacerbací CHOPN.^{2,5} Zda je pro snížení míry výskytu středně těžkých a těžkých exacerbací CHOPN efektivnější samotné tiotropium nebo kombinace tiotropia s olodaterolem, testovala studie DYNAGITO.¹

Dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie s trváním 52 týdnů testovala pacienty s CHOPN, u kterých byla v posledním roce zaznamenána alespoň jedna středně těžká až těžká exacerbace vyžadující podání systémových kortikosteroidů a/nebo antibiotik nebo museli být pro exacerbaci CHOPN hospitalizováni. Nemocní byli randomizováni k léčbě kombinací tiotropia s olodaterolem (3 939 pacientů, 5 µg + 5 µg) nebo samotného tiotropia (3 941 pacientů, 5 µg jednou denně). Průměrný věk pacientů byl 66,4 let (SD 8,5), 71 % byli muži, průměrný FEV₁ 44,5 % NH (SD 27,7). Pokud pacienti byli léčeni inhalačními kortikosteroidy, léčba byla po dobu studie zachována.¹

Míra výskytu středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN byla nižší u pacientů léčených kombinací tiotropia s olodaterolem (0,93 RR, 99% CI 0,85–1,02, p=0,0498).¹ Přestože předem specifikované hladiny statistické významnosti p<0,01 (primární cíl studie) nebylo dosaženo a autoři studie hodnotí výsledky tak, že kombinací léčba nesnížila výskyt exacerbací tak, jak očekávali, 7% snížení naznačuje potenciál této kombinace snižovat míru výskytu středně těžkých a těžkých exacerbací u řady pacientů s CHOPN.^{3,4}

Literatura

1. Calverley, P. M. A., Anzueto, A. R., Carter, K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 6, 5: 337–344, 2018.
2. Buhl, R., Maltais, F., Abrahams, R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J* 45, 4: 969–979, 2015.
3. Výsledky rozsáhlé klinické studie DYNAGITO byly zveřejněny v časopise *The Lancet Respiratory Medicine*. Tisková zpráva Boehringer Ingelheim, 3. 4. 2018.
4. Lopes, J. M. Treatment with Spiolto Respimat Reduces rate of COPD flare-ups compared to Spiriva Respimat, study shows. *COPD News Today*, 10. 4. 2018. (online: <https://copdnewstoday.com/2018/04/10/spiolto-respimat-fares-well-comparison-spiriva-respimat-study/>) [cit. 4. 9. 2018]
5. Spiolto Respimat 2,5 mikrogramů/2,5 mikrogramů, roztok k inhalaci. Souhrn údajů o přípravku.

Karel Vízner

XXVI. Moravskoslezské dny pneumologie

5.–6. října 2018

Přestože letošní začátek podzimu lákal spíše k pobytu v přírodě, v ostravském hotelu Park Inn se ve dnech 5.–6. října sešlo více než 300 účastníků, kteří byli ochotni dva slunečné dny věnovat získávání nových poznatků a výměně zkušeností na již XXVI. ročníku kongresu Moravskoslezské dny pneumologie.

Slavnostního zahájení a přivítání se ujali MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D., prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc. a prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Zprávy z výboru ČPFS přednesla nově zvolená předsedkyně (a historicky první žena v této funkci) – prof. Martina Vašáková. Přítomní byli seznámeni s novým složením výboru, s rozdělením funkcí a úkolů jednotlivých členů. Z novinek uvedla paní profesorka např. vznikající registr, sledující epidemiologii bronchogenního karcinomu (celorepubliková klinická nezávislá prospektivní studie). Výbor odsouhlasil žádost o podporu nasmlouvání vakcinace proti pneumokokům v ambulancích pneumologů. Proběhl den otevřených ambulancí k týdnu IPF – paní profesorka jménem výboru poděkovala všem, kteří se této akce zúčastnili, výsledkem byl záchyt deseti suspekci na intersticiální plicní proces typu IPF. Ve spolupráci s německým registrem vzniká registr těžkého astmatu. Společnost bude sponzorovat přístup k časopisu Thorax online – členové zaplatí pouze 10 euro/rok. Bude vytvořena pracovní skupina pro tuberkulózu, která se bude aktuálně zabývat mimo jiné mírou izolace či ambulantní léčby v souladu s doporučeními WHO. S MZČR budou probíhat jednání, mimo jiné ohledně délky specializační přípravy, sdílení kódu skiagramu hrudníku, screeningu CHOPN a bronchogenního karcinomu. Do konce roku by měly proběhnout volby předsedů jednotlivých sekcí.

Obr.: Nová předsedkyně výboru ČPFS prof. Martina Vašáková



Nově zvolený výbor ČPFS

předsedkyně:

prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

první místopředsedkyně:

prim. MUDr. Ivana Čierná Peterová

druhý místopředseda:

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

vědecký sekretář:

doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

pokladník:

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.

doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

MUDr. Libor Fila, Ph.D.

prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

prim. MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D.

MUDr. Pavel Turčáni, Ph.D., MHA

prim. MUDr. Stanislav Kos, CSc.

MUDr. Václava Bártů, Ph.D.

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.

Po zprávě prof. Vašákové odstartoval maraton odborného programu, který byl vskutku nabitý, probíhal souběžně a dá se říci, že téměř nepřetržitě, ve dvou sálech, navíc v salonku se zájemci mohli zúčastnit praktického bronchoskopického hands-on workshopu firmy Olympus. Tematický záběr přednesených sdělení byl široký – prezentována byla problematika CHOPN, asthma bronchiale, intersticiálních plicních procesů, několik bloků přineslo aktuální pohled na tuberkulózu včetně jejích rezistentních forem, nechyběla pneumoonkologická témata od diagnózy po paliativní péči. Opomenuta nebyla ani následná péče – tedy lázeňská a rehabilitační, pozornost byla věnována i psychologickým aspektům. Za zmínku stojí jistě atraktivní blok interaktivních kazuistik s hlasováním. Bohatý program měla také sesterská sekce.

Na příští, tedy XXVII. Moravskoslezské pneumologické dny pozvala za pořadající FN Brno prof. Skříčková. S ohledem na to, že v roce 2019 se uskuteční společný sjezd ČPFS a SPFS, na Moravskoslezské pneumologické dny se můžeme těšit až do roku 2020.

dh



Respirační onemocnění a komorbidity

v dětském věku

7.–9. září 2018, Lázně Kynžvart

Abstrakta

V Lázních Kynžvart se za organizace odborníků z léčebných lázní uskutečnilo ve dnech 7.–9. září 2018 již 20. jubilejní setkání lékařů a zdravotnických pracovníků, tentokrát věnované tématu **Respirační onemocnění a komorbidity v dětském věku**. Setkání praktických dětských lékařů i dětských specialistů v pneumologii a alergologii se zúčastnili také přední čeští specialisté na tuto problematiku, jako je prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc., doc. MUDr. Vít Petrá, CSc., doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D. aj., a pojednalo problematiku v širokém pohledu – od potřeby mezioborové spolupráce přes pohled specialisty alergologa a pneumologa po hledisko psychosomatické, rehabilitační a balneologické.

Abstrakta přednášek z tohoto setkání si Vám dovoluujeme předložit v následujícím přehledu. Za spolupráci na přípravě tohoto materiálu děkujeme pořadatelům z Léčebných lázní v Lázních Kynžvart.

Spolupráce PLDD a specialisty v péči o dětského astmatika

Petr Pohunek

Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta UK a FN Motol, Praha

Astma zůstává nejčastější chronickou nemocí dětského věku. Podle recentních studií se Česká republika řadí k zemím s vyšší prevalencí, podobně jako je tomu v řadě dalších rozvinutých zemí. Na rozdíl od řady takových zemí nicméně Česká republika vyniká velmi příznivými výsledky s ohledem na úroveň kontroly nemoci. Dětská úmrtnost na astma je prakticky nulová, stupeň kontroly nad astmatem je v dětské populaci velmi vysoký. Tyto výsledky přičítáme především velmi dobré informovanosti o astmatu mezi lékaři primární péče a vysoké dostupnosti specializované péče. Na přelomu tisíciletí proběhla série vzdělávacích kurzů pro praktické lékaře i praktické lékaře pro děti a dorost, které organizovala Česká iniciativa pro astma, o.p.s. Výrazně se následně zvýšila citlivost praktických lékařů k příznakům astmatu a podstatně se zlepšila diagnostika nemoci. Vynikající je i dostupnost specializované péče, tj. alergologů/klinických imunologů, pneumologů i dětských pneumologů. Praktický každý nemocný s astmatem má zavedeno pravidelné sledování specialistou. Vzhledem k počtu nemocných je nicméně nemyšlitelné, že by specialista mohl řešit všechny problémy, které pacientům astma přináší. Je proto zcela nezbytné, aby o nemoci byl dobře informován i praktický lékař a na péči se aktivně podílel.

V dětském věku je tak velmi důležitá spolupráce praktického lékaře pro děti a dorost s alergologem či dětským pneumologem. PLDD má nezastupitelnou úlohu především v zachycení prvních příznaků a základní diagnostice respiračních potíží. V kompetenci PLDD je i zavedení základní léčby. Následovat by mělo vyšetření specialistou, kde musí být doplněno alergologické vyšetření, funkční vyšetření plic, zhodnocení fenotyp nemoci a rizika pro její prognózu, případně upřesněna diferenciální diagnostika v případě netypického průběhu či neúplné odpovědi na zavedenou terapii. Specialista pak případně upravuje dlouhodobou preventivní terapii, dává další režimová doporučení podle výsledků vyšetření a případně zvažuje zavedení

alergenové imunoterapie. Na léčbu pak může opět dohlížet PLDD, který sleduje efekt léčby, hodnotí vliv případných interkurentních respiračních infekcí na kontrolu nad nemocí, a především aktivně a cíleně sleduje adherenci nemocného k terapii. Výhodou, kterou má PLDD proti specialistovi, je možnost návštěvní služby, kterou je možno využít pro hodnocení prostředí nemocného a zjištění případných rizikových faktorů. Další kontroly u specialisty jsou určeny především ke zhodnocení vývoje a prognózy nemoci, k zásadnějším změnám medicíny a jejího dávkování, pravidelné kontrole funkce plic. Specialista by měl vidět nemocného i po případné proběhlé exacerbaci.

Klíčem k úspěchu takovéto sdílené péče o dětského astmatika je především dobrá komunikace. Je naprosto zásadní, aby PLDD i specialista byli v souladu a informace podávány pacientovi a jeho rodině byly shodné. Případné nejasnosti nebo rozdílné názory je třeba si vyjasnit přímo a ne přes pacienta či jeho rodiče.

„Deskriptivní anatomie astmatika“ (aneb jak dnes výstižně popsat astmatického pacienta)

Milan Teřl

*Klinika pneumologie a fteologie, LF UK a FN Plzeň
Alergologická ambulance, Mariánské Lázně*

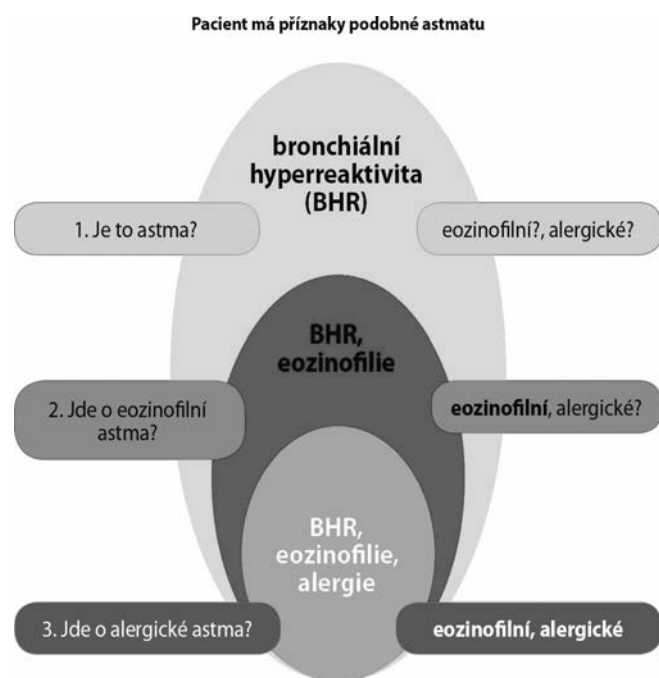
Přednáška se snaží přesvědčit posluchače nejen o pestrosti klinických forem astmatu, ale i osobnostních a sociálních charakteristik astmatiků, které se „vyplatí“ zohlednit v rámci individuálního přístupu ke každému nemocnému.

Navzdory tomu, že k léčbě astmatu dnes existuje vysoce účinná a v zásadě jednoduchá stupňovitá farmakoterapie (s potenciálem uvést pod plnou kontrolu 95 % nemocných), její paušální uplatňování v klinické praxi vede k častému selhání léčby ve více než polovině astmatické populace.

Na každého astmatika by mělo být nahlíženo individuálně

a při výběru konkrétní léčby zohledňováno více úhlů pohledu – nejen pohled exaktně vědecký, kde se v posledních letech ze všech koutů ozývá slovo „fenotypizace“, ale i z pohledu kdo a odkud přichází atp.

Základem exaktního pohledu je dnes především určení typu zánětu – viz níže uvedený diagram, který je cestou ke stanovení tří základních fenotypů: 1) eozinofilního alergického, 2) eozino-



nofilního non-alergického a 3) non-eozinofilního, non-alergického.

V první části přednášky budou pragmaticky komentovány vyšetřovací metody, které lze na jednotlivých stupních diagnostického procesu použít.

Druhá část přednášky vychází především z mnohaleté praxe a zkušeností, které relativizují nutnost striktního dodržování obecných doporučení a guidelineů.

Literatura

Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Společný dokument ČSAKI a ČPFS. Semily: GEUM, 2015. (online: http://www.csaki.cz/stanoviska_a_doporuceni_csaki a <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>)

Teřl, M. Inhalační léčba astmatu – cesta do průdušek i duše pacienta. *Alergie* 17, 1: 33–38, 2015.

Atypická příčina astmatické dušnosti – kazuistika

Vít Petru

Alergologie a klinická imunologie, Synlab Czech s.r.o., Praha

Stanovení diagnózy bronchiálního astmatu je poměrně snadné, pokud pacient dovede dobře popsat svoje pro astma typické obtíže, je prokázána přítomnost bronchiální obstrukce nebo hyperreaktivita a správnost diagnózy je podepřena dobrou účinností antiastmatické terapie.

Pokud tomu tak není, je třeba zvážit všechny diferenciálně-diagnostické možnosti, mezi které patří další onemocnění, která se také projevují bronchiální obstrukcí: bronchiolitida, obstrukční bronchitida, mechanická obstrukce např. při aspiraci cizího tělesa, cystická fibróza, ciliární dyskineze, malformace dýchacích cest, dysfunkce hlasových vazů, tracheo- a bronchomalácie, u dospělých pacientů CHOPN a další stavy.

V prezentované kazuistice je popsán již dávny případ dívky léčené od 7 let věku pro astma. V 9 letech byla poslána k vyšetření na kliniku pro tři týdny trvající respirační infekci, projevující se dráždivým sípavým kašlem nereagujícím na běžnou léčbu. Recidivy stejných potíží měla již dříve při nachlazení, fyzické zátěži a stresu. Při vstupním fyzikálním vyšetření pozorována mírná dušnost inspirační i expirační, zhoršení dýchacích exkurzí pravé poloviny hrudníku a poslechové oslabení dýchání vpravo s ojedinělými rachoty. Spirometrie svědčila pro středně těžkou obstrukci dýchacích cest, bronchodilatační test byl pozitivní. Na RTG plic bylo pravé křídlo plicní nepatrně menší než levé, zvýšená transparence plicní vpravo a srdeční stín deviován doprava. Po léčbě antibiotiky, bronchodilatancií a expektorancii a zlepšení klinického stavu byl proveden bronchoprovokační test (pozitivní), na plicní scintigrafii nalezen stranový rozdíl v krevním průtoku vpravo: slabý a nehomogenní a při bronchografii obstrukce v oblasti pravého hlavního bronchu. Bronchoskopický nálezní objasnili příčinu potíží: pravá průduška byla asi 6–7 cm pod bifurkací obturována kulovitým útvarem velikosti hrachu, na stopce, jeho povrch zrnitý, konzistence křehká. Provedeno odstranění, histologicky prokázán zánětlivý polyp bronchu. Další průběh byl již velmi příznivý. Nastal trvalý ústup všech potíží, s odstupem času při kontrolních návštěvách nejen přetrvávaly normální hodnoty spirometrie, ale normální byl bronchoprovokační test a plicní scintigrafie, mohla být vysazena všechna antiastmatická terapie.

V této souvislosti se nabízí otázka, zda se vůbec jednalo o asthma bronchiale. Tehdy bylo označeno jako sekundární, vzniklé na organickém podkladě. Dle dnešní terminologie by to bylo astma nealergické, neeozinofilní. Po odstranění obturující překážky přestaly působit vlivy zhoršující ventilaci, které přispívaly k vzniku recidiv zánětů a podporovaly přetrvávání bronchiální hyperreaktivita. Současný stav jmenované osoby není znám. V dostupné odborné literatuře je popsáno několik obdobných případů u dospělých pacientů.

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Symptomy a nemoci respiračního systému, psychosomatika a zkušenosti pedopsychiatra

Iveta Burdová

Ambulance dětské a dorostové psychiatrie, Písek

Nemoci respiračního systému patří mezi nejčastější příčiny návštěv pediatra. K nezákladnějším symptomům poruch tohoto ústrojí patří rýma, kašel a různé typy dušnosti. Tyto příznaky se ale mohou někdy vyskytnout i v případě, kdy vůbec není narušeno dýchací ústrojí a v pořádku je i kardiovaskulární systém (srdeční vady) i trávicí trakt (gastroezofageální reflux).

Porucha může být psychická a projevovat se právě některým z výše zmíněných symptomů.

V přednášce jsou k jednotlivým symptomům uvedeny psychické poruchy, které se mohou takto projevovat. Jejich léčba je diametrálně odlišná a patří do rukou psychiatrů nebo klinických psychologů (jen psychoterapie nebo i medikace).

Psychosomatika se snaží vidět stonání a nemoci pacienta v kontextu s jeho chováním, prostředím a podmínkami, v jakých žije. Dítě je nejvíc ovlivněno rodinou a školou. A z tohoto pohledu i časté respirační infekty a snížená imunita souvisejí s psychickou nepohodou, kterou ani opakované dávky antibiotik, antialergik či imunostimulancií nevyřeší.

Je uvedeno několik ilustrativních kazuistik.

Svalové dysbalance a pánevní dno v kontextu dechové rehabilitace

Zdeňka Bláhová, Zdeňka Šimánková,
Tereza Košťálová

Léčebná rehabilitace pro děti a dospělé, Mariánské Lázně

Vzpřímené lidské držení, které je předpokladem normální funkce pohybové soustavy, vyžaduje rovnováhu mezi příslušnými svaly, které zajišťují neutrální pozici jednotlivých pohybových segmentů. Pokud je tato rovnováha narušena, vzniká svalová dysbalance, která vychyluje pohybové segmenty z jim optimálního neutrálního nastavení, což vede k reakci CNS a začíná se roztáčet spirála příčin a následků. Za primární příčinu vzniku svalových dysbalancí je obecně považováno nevhodné funkční zatížení. Velmi často jeho kořeny vedou až do motorického vývoje dítěte.

Moderní fyzioterapie svalových dysbalancí se nezabývá již jen protahováním zkrácených a posilováním ochablých svalů, ale přistupuje k řešení problému komplexně. Takže její součástí je i dechová rehabilitace, která velmi efektivně dokáže ovlivnit

trupové svalstvo. Správná funkce bránice v souhrně s pánevním dnem efektivně dokáže zaktivovat nejhlubší vrstvy vůči neovlivnitelných svalů, které se přímo podílejí na svalové stabilizaci pohybových segmentů páteře. Neméně důležitou součástí je i cvičení v uzavřených kinetických řetězcích, které ovlivňují pohybový stereotyp jako celek.

Respirační fyzioterapie zahrnuje soubor technik zabývajících se péčí o dýchací cesty, zaměřuje se na práci s posturou a udržení mobility hrudníku. Cílem je zlepšení hygieny dýchacích cest, snížení bronchiální obstrukce a zajištění průchodnosti dýchacích cest. Techniky pro péči o dýchací cesty se dělí na techniky hygieny dýchacích cest neboli drenážní techniky, techniky pro inhalační léčbu a zvláštní kapitolu tvoří trénink pomocí dechových trenažérů. K tomu, aby byl pacient schopen odstranit uvolněné sputum z dýchacích cest, je nutné zajistit mobilitu hrudníku. Využíváme technik měkkých tkání, fasciálních technik, mobilizace sternokostálních, kostovertebrálních skloubení a hrudní páteře, práci s reflexními změnami. Dobrá mobilita hrudníku je podmíněna i celkovou posturou. U kojenců se nejvíce používá Vojtova reflexní lokomoce nebo Bobath koncept, u starších dětí je možné začít i s nácvikem vědomé korekce hybných stereotypů. U dospělých dominuje aktivní cvičení.

Jak pomoci dětem v boji s nadváhou

Patricie Kotalíková

Dětské oddělení, Nemocnice Kadaň s.r.o.

Strava

Potravinová pyramida:

6 porcí přílohových (pečivo, brambory, rýže, těstoviny, vločky, knedlíky, kukuřice)

5 porcí zeleniny a ovoce (poměr 3 : 2)

4 porce bílkovin (maso, mléko, mléčné výrobky, ryby, vejce, luštěniny)

Jednou za 3 dny 1 „zákeřná porce“ (smažené, sladké atd.)

1 porce = pěst či rozevřená ruka

Pítí

Neslazené nápoje

Pohyb

Pravidelně – vycházky (10 000 kroků denně), schody, plavání, kolo, jóga atd.

KAZUISTIKY

V ALERGOLOGII, PNEUMOLOGII A ORL

Fytofarmaka a jejich využití Medicinální aspekty mikrobiálních biofilmů aneb informační válka

Vilma Vranová

Ústav aplikované farmacie, VFÚ, Brno

Biofilmem rozumíme společenství mikroorganismů obalené extracelulární polymerní matrix, které je nevratně přichycené k povrchu či mezifázovému rozhraní. Biofilmy však nejsou jen slizovitá vrstva mikroorganismů, jedná se o komplexní, strukturované a koordinované systémy s vysokou úrovní organizace. Přichycení k povrchu a tvorba mikrobiálních společenství jsou účinnými prostředky k přetrvání v nepříznivém prostředí, koncentrace antibiotik potřebná pro usmrcení bakterií žijících v biofilmu je až 1 000× vyšší nežli je tomu u planktonně žijících populací. Příkladem biofilmových infekcí jsou chronické plicní infekce u pacientů s cystickou fibrózou, chronické záněty středního ucha nebo chronické záněty močových cest.

Bakterie jsou navíc schopny získat představu o tom, co se děje v jejich okolí a komunikovat mezi sebou, a to i přesto, že nemají žádné smyslové orgány. Komunikace probíhá především vylučováním a přijímáním chemických signálů z jejich okolního prostředí. Schopnost této komunikace ovlivňuje virulenci bakterií, umožňuje jim koordinovat svůj „útok“ na hostitelský organismus.

Rostliny, které jsou útokům bakterií a plísní vystaveny stejně jako živočichové, si vyvinuly obranné systémy, znemožňující tvorbu biofilmů i zabraňující bakteriální komunikaci. Komplexním a synergickým účinkem obsahových látek brání adhezi bakterií k povrchu, účinně znemožňují komunikaci, což vede k narušení tvorby plnohodnotných biofilmů i projevům plné virulence. Četné studie dokazují i výhodné synergické působení rostlinných silic, např. rozmarýnové nebo tymiánové antibiotik.

Balneoterapie jako součást komplexní péče o astmatiky

Dana Šašková, Josef Nebesař, Nina Hornofová, Ludmila Hůrková

Léčebné lázně Lázně Kynžvart

Základem terapeutických účinků lázeňského léčení je zvláštní a ničím nenahraditelný význam přírodních léčebných zdrojů, které příznivě působí na lidský organismus v určitém lázeňském místě. Mezi ně patří klima, krajina, minerální vody a peloidy.

Lázeňská léčba posiluje oslabené otužovací a adaptační mechanismy na zátěž. Opakováním procedur působících fyzikál-

ními procesy na jiné receptory těla pacienta vznikají podněty, které navodí v CNS posílení adaptačních a otužovacích mechanismů na zátěž.

Léčebné lázně Lázně Kynžvart jsou lázněmi s dlouholetou tradicí léčení dětí převážně s respiračními a alergickými onemocněními, a to zejména díky své poloze v překrásné přírodě na jihozápadním svahu okraje Slavkovského lesa se specifickými klimatickými podmínkami, které jsou od roku 2010 uznány jako přírodní léčivý zdroj. Poloha 730 m nad mořem přináší umístění nad přízemními mlhami s příznivým prouděním vzduchu mimo exhalace a smog. V areálu lázní jsou dvě meteorologické stanice, jejichž naměřené hodnoty vyhodnocuje Hydrometeorologický ústav v Plzni a laboratoř v Chebu, které opakovaně potvrzují neměřitelné hodnoty oxidu dusíku, oxidu siřičitého a poléťavého prachu. Vyskytuje se zde vysoká vlhkost vzduchu a jeho nižší průměrná teplota než v ostatních lokalitách. Tyto výchozí indicie jsou proto velmi výhodné pro léčbu chronických respiračních onemocnění a jsou také ozdravným prostředím pro děti ze smogového prostředí, kterému jsou vystaveny v místě svého bydliště. Za příznivý obsah lehkých záporných iontů ve vzduchu mohou rozsáhlé komplexy smíšených lesů, které lázně obklopují a které mají příznivý vliv na sliznice dýchacích cest, kde napomáhají očištění zvýšené tvorbě hlenu, jeho snazšímu uvolňování a odkašlávání. Vedle klimatu jsou hlavními léčivými zdroji studené, hypotonické, uhličitánové minerální vody – pramen Richard a kyselky s obsahem železa – prameny Helena a Viktor, které slouží k pitným kúram a dodržování pitného režimu.

Režim pobytového dne dětského pacienta je systémově naplánován. Plán zahrnuje naordinované procedury, školní výuku i volný čas malého pacienta. Ve školním roce je zajištěna **školní výuka** dětí v lázeňské škole a mimoškolní aktivity – cyklistika, plavání, pěší turistika, nordic walking, fitness, sáňkování, bobování, běžkové lyžování, kulturní akce, divadelní představení, sportovní akce, výtvarné programy pro děti, výlety na zajímavá místa v okolí aj. Předškoláci navštěvují mateřskou školu. Po odpočinku v odpoledních hodinách následují další procedury dle denního plánu. Během celého dne probíhá klimatoterapie. V lázních je dodržován antialergický režim.

Indikace pro lázeňskou léčbu v Lázních Kynžvart

Nejvíce je zastoupena indikace XXV (děti) a V (dospělí) chronické onemocnění dýchacích cest (recidivující bronchitidy, asthma bronchiale, komplikované otitidy až po recidivující bronchopneumonie), intersticiální plicní fibróza, stavy po operacích a všechny druhy alergií. Druhou nejvíce zastoupenou indikací je léčba kožních onemocnění – indikace XXX (děti) a X (dospělí) (ekzémy, psoriáza). Dalšími indikacemi jsou pak léčba obezity dětí a dorostu – indikace XXIV/2; léčba onemocnění štítné žlázy – indikace XXIV/3 (děti) a IV/2 (dospělí); léčba onemocnění trávicího ústrojí – indikace XXIII (děti) a III (dospělí) a od roku 2017 i léčba vybraných onemocnění pohybového ústrojí – XXVII/6,7 (děti) a VII/6,7,8,9 (dospělí).

Lázně Kynžvart navázaly v roce 2007 na zkušenosti prim. MUDr. Drahomíry Nečasové z léčebného domu Miramonte v Mariánských Lázních a věnují se následně péči v léčbě one-

mocnění ledvin a močových cest – indikace XXVIII (děti) a VIII (dospělí) se zaměřením na dysfunkce močových cest a uroterapii.

Lázeňskou léčbu navrhuje praktický lékař pro děti a dorost nebo lékař akutního lůžkového oddělení. Lázeňskou léčbu může doporučit odborný lékař – alergolog, pneumolog atd.

V komplexní lázeňské léčbě respiračních onemocnění dětí i dospělých jsou využívány příznivé účinky přírodních léčivých zdrojů (minerální vody, peloid, klima), které kombinujeme s dalšími metodami léčebné rehabilitace a fyzikální medicíny. Cílem je doléčení nebo snížení aktivity, zastavení či alespoň zpomalení progresu respiračních chorob u dětí i dospělých.

Léčebné metody a procedury

Klimatoterapie, jejímž základem je pobyt na čerstvém vzduchu, tzv. aeroterapie. Je indikována jako řízená terénní chůze po okolí se zařazením prvků nordic walking a je volena tak, aby vycházky a výlety byly nejenom zajímavé, ale aby odpovídaly fyzické kondici dětského pacienta.

Mechanoterapie znamená použití statických či dynamických sil k léčebným účelům. Řadíme sem masáže, aktivní a pasivní pohyby těla – LTV individuální a skupinové a prostředky manuální medicíny. Zvyšuje se prokrvení, zlepšuje se výživa tkání a dochází ke zvýšenému odplavování metabolitů, zlepšuje se svalová činnost a dosahuje se úpravy svalového tonu.

Termoterapie a vodoléčebné procedury – střídavé nožní koupele, skotské stříky, Hubbardova lázeň s podvodní masáží, Hauffého koupel, přísadové koupele, sauna a bazén. Kombinace kontrastních teplot a tlaku má pozitivní účinek na odolnost organismu, včetně psychické, a dochází k úpravě vegetativních funkčních poruch a k posilování ochablých svalových skupin u dětí s vadným držetím těla. Je zde stimulační vliv, přispívající ke zvýšení odolnosti a adaptaci organismu na zátěžové situace. Při střídání vysoce rozdílných tepelných podnětů jsou v těle vytvářeny podněty pro zvýšení imunity, urychlení metabolismu, detoxikační schopnosti kůže a zvýšení funkce hormonální osy.

Fototerapie a elektroterapie spočívá v aplikaci světla, různých typů záření, vysokofrekvenčních elektrických proudů (při průchodu tkáněmi si ponechávají pouze tepelný účinek) či pulzní magnetické pole. Patří sem solux, biolampa, krátkovlnná diatermie, magnet. Účinky jsou biostimulační s protizánětlivým a analgetickým efektem.

Balneoprocedury (minerální uhlíčitá koupel, suchá uhlíčitá lázeň, peloidní zábaly) přispívají ke zvýšení průtoku krve orgány, odplavují se zánětlivé metabolity, dochází k lepšímu hojení jizev pozánětlivých i pooperačních. K tomu využíváme například rašelínu, která má vynikající tepelné vlastnosti, neboť teplo z ní přechází do organismu pozvolna a plynule, těž následné ochlazování je zpomalené. S tepelným působením je spjat účinek protizánětlivý, analgetický a spasmolytický.

Dietoterapie se při léčbě dětí řídí zásadami racionální dětské výživy s důrazem na pestrost stravy s dostatkem zeleniny a čerstvého ovoce, rovnoměrné rozložení dávek s přiměřeným energetickým obsahem během dne. Omezují se kořeněná a dráždivá jídla. Sůl je omezována při retenci tekutin, otocích či hypertenzi. U dětí se sklonem k zácpě zvyšujeme podíl vlákniny ve stravě a omezujeme příjem sladkostí. U dětí s potravinovými alergiemi je sestavován individuální jídelníček ve spolupráci s nutriční terapeutkou, který spočívá v eliminačních dietách.

Psychoterapie a edukace je nedílnou součástí lázeňské léčby. Čtyřtýdenní pobyt v lázních umožňuje individuální psychologický přístup k pacientům, upevňování sebevědomí dětí, které je mnohdy vlivem chronického onemocnění značně sníženo, a dostatek prostoru na edukaci dětí a jejich doprovodu, praktické zaucení v rehabilitačních technikách a seznámení se s podstatou choroby a se zdravým životním stylem.

Pitná léčba je pravidelný a dózovaný příjem léčebné minerální vody *per os*. Využíváme fyzikálních a chemických vlastností účinků místních přírodních minerálních vod a jejich vlivu na funkci trávicího a vylučovacího ústrojí. Pramen Richard jako přírodní, slabě mineralizovaná, uhlíčitá minerální voda hydrogenuhlíčitano-vápenato-hořečnatého typu, studená a hypotonická slouží k dodržování pitného režimu. Má příjemnou osvěžující chuť s obsahem přírodního oxidu uhličitého. Prameny Helena a Viktor slouží k pitným kúram a pijí se z typických lázeňských pohárků, jejichž tvar umožňuje pití po doušcích.

Závěr

Komplexní lázeňská léčba dětí je velmi důležitým článkem v péči o chronicky nemocného pacienta, kterou se dosáhne zlepšení jeho zdravotního stavu bez vedlejších účinků dalších léků na jeho organismus, a to vlivem koncentrace všech ostatních léčebných metod a opatření v klimaticky příznivém prostředí s využitím přírodních léčivých zdrojů a při zachování léčebného farmakologického plánu, stanoveného vysílajícími odborníky.

Je škoda, že lázeňská terapie není lékařskou obcí více využívána. Naše zkušenosti ukazují, že opakovaný lázeňský pobyt dětí s chronickými onemocněními přináší velmi dobré výsledky ve snížení výskytu akutních onemocnění a ve zlepšení kvality života našich dětí. Je těžké zkoumat účinky lázeňské léčby objektivními metodami medicíny založené na důkazech, neboť je léčbou komplexní a multifaktoriální. Přesto vyvíjíme snahu své dobré výsledky prokázat opakovanými studiemi účinku lázeňské léčby. V současné době probíhá studie pro děti s diagnózou asthma bronchiale, kterou jsme připravili pod odborným dohledem doc. MUDr. Víta Petru, CSc. a prof. MUDr. Petra Pohunka, CSc., přičemž sledujeme účinky lázeňské léčby po prvpobytu těchto dětí pomocí funkčních vyšetření respiračního traktu, testu astmatu a fyzických testů dle Revendy. Studie bude ukončena a vyhodnocena ve spolupráci s vysílajícími PLDD v roce 2019.