

Případ domnělé pneumotoxicity topotekanu

Monika Náležinská¹, Renata Kalábová¹, Jana Kleinová¹, Helena Kolářová¹, Marcela Tomíšková², Josef Chovanec¹

¹Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav Brno

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Pacientka, 65 let, byla přijata pro progredující dušnost, pyrexie, polyurii, polydypsii a netypické bolesti na hrudníku na oddělení gynekologické onkologie v říjnu 2014. V subjektivních pocitech pacientka akcentovala extrémní únavu a vyčerpání. Doporučující lékařkou, která vedla pacientku ve své ambulantní dispenzární péči, byl stav vyhodnocen jako sekundární anémie s počínajícím anemickým syndromem, a to při léčbě recidivy platinu rezistentního karcinomu ovaria topotekanem v monoterapii. Vzhledem k vstupnímu rtg snímku hrudníku, který popisoval intersticiální plicní proces, byla stanovena pracovní diferenciálně diagnostická rozvaha s cílem objasnit etiologii klinického stavu resp. souvisejícího rtg snímku. Byla zvažována progresse základního onemocnění, potenciální pneumotoxický efekt topotekanu a dále respirační infekce u imunokompromitované pacientky. Na podkladě pneumologického vyšetření bylo vyjádřeno podezření na intersticiální plicní proces, v úvahu připadalo i možné poškození plic při léčbě topotekanem. Vzhledem k negativitě zánětlivých parametrů a negativnímu bakteriologickému vyšetření z materiálu z bronchoalveolární laváže byla zavedena kortikoterapie v maximální denní dávce. Teprve histopatologickým vyšetřením plicní tkáně z transbronchiální biopsie při bronchoskopii byla stanovena diagnóza metastatického poškození plic při adenokarcinomu ovaria. Pro progresi základního onemocnění byla z rozhodnutí onkologické komise u pacientky indikována změna režimu paliativní chemoterapie. V prosinci 2014 byla zahájena aplikace chemoterapie v režimu FUFA De Gamont. Při příjmu ke 2. sérii pacientka udávala rozostření vizu, diplopii a postupné výrazné zhoršování zraku. Dle CT mozku byla diagnostikována metastatická expanze v oblasti stopky hypofýzy (což vysvětlovalo téměř 3 měsíce trvající úpornou polydypsii), byla zahájena antiedematózní terapie a indikována paliativní radioterapie. V průběhu této léčby pacientka generalizovanému onemocnění podlehl.

Klíčová slova: topotekan, pneumotoxicita, karcinom ovaria, bronchoalveolární laváž.

The case of putative topotecan pneumotoxicity

The authors present a case report of a 65-years old woman who suffered of metachronous breast carcinoma and mucous type ovarian carcinoma. She was admitted to the department of gynaecological oncology with dyspnoea, chest pain, fever, and was extremely exhausted. At that time she received chemotherapy: topotecan in monotherapy for the recurrent ovarian carcinoma. According to the clinical status, X-ray, CT picture and according to the negativity of broncho-alveolar washing it was thought that we dealt with a case of topotecan pneumotoxicity. Therapeutically we subscribed to start the treatment with corticoids, bronchodilators and mucolytics. Finally the result of the histopathological examination of transbronchial biopsy confirms the presence of adenocarcinomatous tissue well compatible with the ovarian adenocarcinoma of the mucous type previously diagnosed at this patient. The regime of chemotherapy was changed to FUFA de Gamont. The patient passed away after the 2nd application due to fast spreading of the ovarian carcinoma to brain structures. We present the diagnostic difficulties to distinguish between non-specific clinical signs and X-rays at patients with polychemotherapy and lung generalisation of the oncological disease.

Key words: topotecan, pneumotoxicity, ovarian carcinoma, broncho-alveolar washing.

Onkologie 2015; 9(4): 202–206

Úvod

Obsahem sdělení je kazuistika 65leté pacientky léčené pro recidivu adenokarcinomu ovaria topotekanem, při této léčbě došlo k rozvoji plicních obtíží, které vedly k dalším vyšetřením včetně pneumologické konzultace. Na podkladě komplexního vyšetření, bylo vyjádřeno podezření na pneumotoxické poškození plic vyvolané topotekanem. Teprve histopatologické vyšetření plicní tkáně získané při transbronchiální biopsii vedlo ke stanovení definitivní diagnózy metastatického poškození plic při nádoru ovaria.

Poškození plic v souvislosti s onkologickou léčbou bylo poprvé diagnostikováno v roce 1961 u pacienta léčeného busulfanem (1, 2). Od té doby byla pneumotoxicita popsána u celé řady cytostatik (nejčastěji bleomycin, busulfan, metho-

trexát, cyklofosamid, mitomicyn C, prokarbazin). Pneumotoxické léky jsou i ve skupině antimikrobiálních preparátů: nitrofurantoin, antirevmatik a imunosupresiv (soli zlata, sulfasalazin, kyselina acetylsalicylová), kardiologických preparátů (amiodaron, ACE inhibitory, beta blokátory), biologických léčiv (interleukin 2, interferony, inhibitory

tyrozinkinázy domén). K pneumotoxickému efektu dochází zejména při užití kombinací více léků, mnoho onkologicky léčených pacientů užívá současně např. nitrofurantoin a amiodaron. Klinický obraz onemocnění je nespecifický, v podstatě se jedná o obraz těžké fibrózy plic a je obtížné rozlišit původ tohoto stavu (vliv pro-

Tabulka 1. Léčiva s pneumotoxickým potenciálem (upraveno dle textu 7, 8)

Léková skupina	Typický zástupce
Antimikrobiální léčiva	nitrofurantoin
Antirevmatika a imunosupresiva	sulfasalazin, metothrexát, soli zlata, penicilamin, lefunomid, kyselina acetylsalicylová, sirolimus, tacrolimus
Kardiovaskulární preparáty	amiodaron, ACE-inhibitory, statiny
Biologická léčiva	interferony, inhibitory TNF alfa, inhibitory tyrozinkinázy domén, rituximab
Cytostatika	Busulfan, BCNU, metothrexát, cytarabin, vinblastin, cyklofosamid, mitomicin, melfalan, chlorambucil, merkaptopurin, azathioprin

Tabulka 2. Mechanizmy polékového plicního poškození

Mechanismus polékového plicního poškození	Lékový zástupce
Poškození kyslíkovými radikály	nitrofurantoin
Cytotoxické poškození endoteliálních buněk plicních kapilár	bleomycin
Zvýšená produkce fosfolipidů v alveolárních makrofázích a pneumocytech	amiodaron

Tabulka 3. Léky, které mohou vyvolat bronchokonstrikci

Léková skupina	Typický zástupce
Nesteroidní antirevmatika	kyselina acetylosalicylová a obecně kterýkoliv zástupce
Antimikrobiální léky	nitrofurantoin, penicilin, streptomycin, cefalosporin
Imunomodulancia	interleukin 2
Kortikosteroidy	beklometazon
Cytostatika	vinblastin, mitomycin
Kardiovaskulární léčiva	beta-blokátory (především neselektivní), propafenon, protamin, aenosin, dipyridamol
Psychotropní látky	kokain

běhlé radioterapie, chemoterapie, kombinace potenciálně pneumotoxických léčiv, idiopatická fibróza... (2). V prezentované kazuistice proběhla verifikace kauzální příčiny cestou invazivního odběru materiálu na histopatologické vyšetření.

Anamnéza

Pacientka pochází z rodiny zatížené onkologickými onemocněními. Matka pacientky prodělala karcinom dělohy ve 40 letech, nyní 85letá. Otec pacientky zemřel v 70 letech na generalizaci karcinomu kolorekta. Obě sestry otce zemřely na maligní onemocnění trávicího traktu.

Nynější onemocnění

U pacientky byl v roce 2005 diagnostikován medulární karcinom mammy vlevo (T1a N0 O/9 M0, SR negat., HER2 negat.), provedena kvadrantektomie s exenterací axily a adjuvantní radioterapie. Pacientka byla pro toto onemocnění dlouhodobě v remisi. V srpnu 2013 byl zjištěn špatně diferencovaný mucinózní adenokarcinom ovaria vlevo (pT1a pN1 21/44 M0, L0 V1). Byla provedena radikální operace a aplikována adjuvantní chemoterapie v režimu paclitaxel/CBDCA AUC 6 v počtu 8 sérií do února 2014. Podání chemoterapie bylo komplikováno rozvojem febrilní neutropenie s nutností podpůrné aplikace růstových faktorů. Dle přezkoumání po I. linii chemoterapie v únoru 2014 byl nález na PET/CT negativní, bez nálezu viabilního tumorového rezidua, v pánevní oblasti byly popsány pooperační změny v návaznosti na poševní pahýl. Kontrolní PET vyšetření v červnu 2014 zachytilo zvětšené uzliny na krku bilaterálně, dále i v mediastinu a v hilech plicních. V srpnu 2014 byla provedena diagnostická extirpace uzliny z levé strany krku a histopatologickým vyšetřením verifikována metastáza dříve diagnostikovaného mucinózního adenokarcinomu ovaria a tím potvrzena recidiva

platina refrakterního ovarálního karcinomu. Od září 2014 byla podávána II. linie paliativní chemoterapie topotekánem v monoterapii.

V průběhu této terapie byla pacientka akutně přijata na oddělení gynekologické onkologie (říjen 2014) pro závažnou klidovou dušnost, generalizovanou únavu a celkovou slabost, pyrexie, suchý dráždivý kašel, netypické bolesti na hrudníku, polydypsii a polyurii. Již na příjmovém rentgenovém snímku hrudníku bylo vyjádřeno podezření na intersticiální plicní proces.

Klinický nález při příjmovém vyšetření

Pacientka udávala asi tři týdny postupně narůstající dušnost, velkou únavu až vyčerpání, ztrátu chuti k jídlu, žízeň a tomu odpovídající i nadměrný příjem tekutin a časté močení, nekrvácela, závratě negovala, poruchy vizu nepozorovala, spala dobře. Bolesti na hrudi neměla, kašel nebyl, byla bez zjevného infektu a známek nachlazení, bolesti končetin negovala.

Objektivně byla pacientka plně orientovaná, spolupracující, klidově eupnoická, anemického vzhledu, sliznice bledší. TK 90/60, P 101/min., pravidelný. Tělesná teplota 37,8 °C. Výška 168 cm, hmotnost 75 kg. Srdeční akce byla pravidelná, ozvy ohraničené, dýchání alveolární bazálně s krepitacemi v inspiriu, bez bronchitických fenoménů. Bez inhalace kyslíku byla saturace periferní krve kyslíkem měřená transkutánním oxymetrem 88 %.

Výsledky vyšetření

Laboratorní vyšetření

V krevním obraze s diferenciálním počtem byla vstupně zachycena pancytopenie po chemoterapii: leukocyty $3,2 \times 10^9/l$, počet neutrofilů $0,850 \times 10^9/l$, eozinofily taktéž ponížené $0,002$

$\times 10^9/l$ trombocyty $71 \times 10^9/l$, erytrocyty $3,2 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 88 g/l. V parametrech biochemického vyšetření nebyla nalezena patologická hodnota v jaterním a ledvinovém metabolismu, bez iontové dysbalance, mírná hypalbuminémie a snížení hodnoty celkové bílkoviny. Glykemické profily opakovaně v mezích normy. Zánětlivé markery: CRP elevován na 96 mg/l, prokalcitonin negativní, při kontrolních vyšetřeních hodnota CRP 19 mg/l. Kardiomarkery negativní, v koagulačních parametrech vyšší fibrinogen (6,1 g/l) a pozitivní D-dimery (2, 34).

Nádorové markery: CA 125 46,8 kU/l, HE4 120,5 pmol/l, Vv ROMA 42,76 %.

Zobrazovací metody

- Na vstupním snímku hrudníku byla popsána bilaterálně zmnožená retikulonodulární kresba plicní – v.s. intersticiální plicní proces. Na kontrolním skiagramu hrudníku po vysazení topotekanu a léčbě kortikoidy byl nález stacionární.
- HRCT plic: retikulární typ poškození intersticia prakticky difúzně s podílem poškození i alveolárních prostorů, k etiologii se nelze s jistotou vyjádřit. Drobná ojedinělá ložiska plicní, malé množství fluidothoraxu vlevo, diskretní vpravo, několik zvětšených uzlin mediastinálních a hraniční uzliny hilové. Po vysazení topotekanu a léčbě kortikoidy byl obraz stacionární.

Další vyšetření

Echokardiografické vyšetření: normální velikost srdečních oddílů, správná – nadprůměrná systolická funkce LK, EF 70 %, správná diastolická funkce. Reg. toky: nevýznamný pod mitrální chlopní. Nejsou známky plicní hypertenze. Perikard je bez výpotku. Kinetika myokardu je živá – symetrická.

Spirometrie: FVC 81 %, FEV1 79 %, PEF 73 % obstrukční ventilační porucha lehkého stupně. Difúzní kapacita plic. TLco (Hb) 32 %, KCO 45 %NH – těžká porucha difuze.

Vyšetření krevních plynů a acidobazické rovnováhy z arterializované krve: PaO₂ 6,93 kPa, pCO₂ 3,6 kPa pH 7,46: hypoxemická respirační insuficience středního stupně.

Bronchoskopické vyšetření: makroskopicky bez průkazu zjevné patologie, provedena bronchoalveolární laváž a opakovaná transbronchiální biopsie plic.

Vyšetření bronchoalveolární tekutiny (BAT): mikrobiologické vyšetření včetně mykobakterií mikroskopicky a kultura negativní. Oportunní patogeny taktéž nebyly zachyceny. V diferenciálním rozpočtu byl prokázán zvýšený podíl eo-

Obrázek 1. Zadopřední skiagram hrudníku**Obrázek 2a.** HRCT plic**Obrázek 2b.** HRCT plic

sinožilních granulocytů a především lymfocytů, bez záchytu maligních buněk.

Histopatologické vyšetření z transbronchiální biopsie plic: v plicním parenchymu prokázána infiltrace strukturami nádorové tkáně, TTF1 -, CK7 +, CK 20 -/+. Imunohistochemický profil je kompatibilní s metastázou adenokarcinomu ovariálního typu.

Klinický průběh

Po přijetí pacientky na standardní lůžko postupováno v souladu s prvotní pracovní diagnózou: pancytopenie po chemoterapii s počínajícím anemickým syndromem. Zavedená symptomatická léčba včetně transfuze erymasy, bronchodilatační

léčby, oxygenoterapie nevedla k významnější úlevě pacientky od symptomů. Vzhledem ke zvýšeným teplotám, vzestupu zánětlivých markerů a nálezů na skiagramu hrudníku bylo nutné nejdříve vyloučit infekční příčinu plicního postižení. V diferenciální diagnostice však byla zvažována progresie nádorového onemocnění, ale i možné polékové postižení plic při léčbě topotekanem. Specializované pneumologické pracoviště doporučilo provedení HRCT plic a bronchoskopické vyšetření.

Vznik plicních obtíží v období léčby topotekanem, obraz difúzního intersticiálního postižení na HRCT plic, porucha difuze při funkčním vyšetření a lymfocyto-eosinofilní obraz v cytologickém vyšetření BAT bez záchytu maligních buněk vedly lékaře ke stanovení pracovní diagnózy – možného polékového postižení plic při léčbě topotekanem. Bylo doporučeno přerušení uvedené chemoterapie a zahájení léčby kortikoidy v dávce 1 mg na kg tělesné hmotnosti, tj. Prednison 20 mg tbl. 2 tbl. ráno p.o. denně a pokračování v bronchodilatační a kyslíkové léčbě. Během krátké doby došlo ke zmírnění dušnosti a únavy, pacientka se zmobilizovala, byla schopna sebeobsluhy, rehabilitovala na lůžku i mimo něj, normalizovala se hodnota saturace periferní krve kyslíkem. Na kontrolním skiagramu hrudníku však nedošlo k regresi plicního nálezu.

Definitivně však byla etiologie plicního nálezu stanovena na podkladě histopatologického vyšetření plicní tkáně s průkazem metastatického postižení plic při karcinomu ovaria.

Pro takto potvrzenou progresi karcinomu ovaria byla pacientka referována komisi pro gynekologické malignity a bylo rozhodnuto o změně v režimu paliativní chemoterapie (III. linie, režim FUFA de Gramont). Pacientka byla po 1. sérii III. linie únor 2014 propuštěna do domácího ošetření. Po vánočních svátcích, při přijetí ke 2. sérii chemoterapie leden 2015, byla pacientka velmi slabá, udávala nutnost trávit více než 50% denní doby na lůžku a byla jen omezeně schopná péče o sebe. Další aplikace chemoterapie bylo pro celkovou slabost a únavu odložena a zajištěna léčba podpůrná a symptomatická, zapůjčen domácí oxygenátor. Při ambulantní kontrole v lednu 2015 pacientka udávala nutnost trvalého pobytu na lůžku, bolesti jdoucí od zad do obou podžebří a zejména postupně se zhoršující zrak, dvojité vidění. Dušná nebyla, domácí oxygenátor nepoužívala, nezvracela, bez bolestí hlavy. CT vyšetření provedené v lednu 2015 odhalilo metastatický proces v oblasti hypothalamu a mozečku, viz výše. Protinádorová paliativní chemoterapie III. linie tím byla ukončena a bylo rozhodnuto o zahájení paliativní radioterapie mozkovny za současné antiedematózní terapie

za hospitalizace. V průběhu této poslední hospitalizace pacientka zemřela koncem ledna 2015 v důsledku v.s. masivní plicní embolizace při generalizovaném maligním onemocnění vaječníku.

Diskuze

Diferenciální diagnostika v popisovaném kazuistickém sdělení:

Pneumotoxický účinek topotekanu

Topotekan je derivát kamtotecinu, látky izolované z kůry čínské stromu Camptotheca acuminata (Happy tree) (3). Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I resp. DNA – topoizomerázy, který hraje důležitou roli v procesu replikace tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení. DNA-topoizomerázy jsou nukleární enzymy, které mají zásadní význam pro hladký průběh procesu replikace. Dvojspirála DNA prodělává torzi kolem vlastní osy, což může vést k překroucení šroubovice a indukci zlomu v jednom či obou řetězcích dvojspirály DNA. Kritické období je zejména v S fázi, kdy vzniká tzv. replikační vidlice. Topoizomeráza I se váže na jeden řetězec dvojspirály, který rozpojí, uvolní nadměrnou torzi a přerušovaný řetězec opět spojí, což umožní kontinuitu replikačního procesu. Při bloádě funkce topoizomeráz nedojde k opětovnému spojení řetězců a vzniklé zlomy v DNA mají pro osud buňky letální účinek (1, 3, 4). Topotekan inhibuje topoizomerázu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy I topotekanem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů v DNA (5). Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě nemocných s metastatickým karcinomem ovarii v případech selhání léků první volby nebo následné terapie a u nemocných s relapsem malobuněčného karcinomu plic, u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou. Topotekan lze užít i v kombinaci s cisplatinou. Hematologická toxicita topotekanu je závislá na dávce. Podobně jako ostatní cytostatika může způsobit těžkou myelosupresi vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepse. Topotekanem navozená neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu s fatálními následky. Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci, z nichž některé byly fatální, rizikové faktory zahrnují intersticiální plicní nemoc v anamnéze, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku, užívání jiných pneumotoxických léků s kumulativním efektem. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný rozvoj plicních příznaků svědčících pro intersticiální plicní chorobu (kašel, horečka,

Tabulka 4. Léky, které mohou vyvolat nekardiální edém plic

Léková skupina	Typický zástupce
Antiarytmika	amiodaron
Deriváty námelových alkaloidů	bromokryptin, methylsergid
Další léky	l-tryptofan, tololytka, cytokiny: IL-2, cytarabin, kyselina acetylosalicylová, naloxon a všechna narkotika, hydrochlorothiazid, nízkomolekulární dextran
Chemoterapeutika	nitrofurantoin
Léky, které navozují systémový lupus erythematosus	prokainamid, hydralazin, isoniazid, chlorpromazin, D-penicilamin, practolol, methyldopa, chinidin, interferon

Tabulka 5. Léky, které mohou vyvolat respirační depresi

Léková skupina	Typický zástupce
Léčiva působící na CNS	opiáty, sedativa, tricyklická antidepresiva
Periferní svalová relaxancia	suxamethonium jodid, tubocurarin
Inhalační anestetika	isofluran
Antibiotika	polymyxiny
Antiarytmika	chinidin

Tabulka 6. Ostatní klinické projevy pneumotoxicity

Klinický projev pneumotoxicity	Lékový zástupce
Venookluzivní plicní choroby s plicní hypertenzí	BCNU, kombinace MOPP často při konkomitantní radioterapii, kontraceptiva
Hemoptýza	Předávkování antikoagulanty, cytarabin, methylfenidát
Pneumonitida neinfekční etiologie	sulfonamidy, furantoin, amiodaron (až 6 % pacientů užívajících amiodaron)
Plicní fibróza	methotrexát, busulfan

dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy intersticiální plicní nemoci musí být léčba topotekanem ukončena (5).

Postižení plic v souvislosti s onkologickou léčbou bylo popsáno v souvislosti s užitím cytostatik, kyslíku, radioterapie, transfuzí, transplantací krvetvorných buněk. O polékové postižení plic cytostatiky bylo poprvé informováno v roce 1961 v souvislosti s busulfanem (1, 2). Od té doby bylo popsáno u celé řady léků nejen cytostatik.

Iatrogenní poškození může vzniknout dvojím mechanismem: jednak přímým toxickým působením léku na daný orgán při předávkování nebo při interakcích léků a za druhé se může jednat o polékové reakce, které se objevují jen u disponovaných osob patrně v souvislosti s genetickou dispozicí (intolerance léčiva, alergická reakce a idiosynkrazie). První skupina polékových reakcí se může objevit u každého nemocného, vztahuje se k dávce podaného léku nebo je následkem akumulace léku při jeho porušené biotransformaci. Klinická symptomatologie je očekávatelná a odpovídá známým účinkům léků v terapeutické dávce. U druhé skupiny reakcí klinická symptomatologie neodpovídá farmakologickým účinkům léků a je i různý interval mezi aplikací léku a klinickou manifestací. Existuje i sekundární poškození plic při jiném orgánovém poškození léky. Např. neuromuskulární blokáda dýchacích svalů s respirační insuficiencí po aplika-

ci gentamycinu, polymyxinu B, neomycinu. Dále je známý útlum dechového centra vlivem sedativ, hypnotik, opiátů s hypoventilací a rizikem vzniku aspirační pneumonie (6). Pneumotoxicita se může vyskytnout i u kardiologických léků, anitimikrobiálních preparátů, léků užívaných v revmatologii a neurologii. Existuje více než 400 léků, které mohou být potenciálně pneumotoxické. Za účelem rychlé orientace v potenciální plicní toxicitě je k dispozici databáze léčiv s popsaným poškozením plic: www.pneumotox.com. Lék zájmu lze vyhledat a je k němu přiřazena kategorie typického poškození, které může potenciálně působit. V současné době stoupá počet pneumotoxických léků, zvyšují se dávky jednotlivé i kumulativní, objevují se nové léčebné postupy a kombinace léčebných modalit (2).

Nespecifické změny, které tyto léky způsobují, se často označují souhrnným termínem cytostatická plíce (7, 1, 2). Jejich diagnostika je svízelná, neboť obdobné změny mohou být na vrub i generalizaci základního onkologického onemocnění nebo změnám infekční etiologie. Velká část polékového postižení uniká pozornosti. V literatuře byly popsány stovky případů polékového postižení plic po podání busulfanu, nitrofurantoinu a amiodaronu. Desítky případů plicního postižení po podání metothrexátu, nitrozurey, bleomycinu, preparátů zlata, penicilaminu, betablokátorů.

Nespecifický klinický obraz obvykle nenavede k diferencially diagnostické úvaze směrem k toxicitě léčiva. Pacienti obvykle užívají více léků současně a zároveň tak vzniká větší pravděpodobnost pro vznik tohoto postižení právě vlivem kombinací resp. lékových interakcí.

Všechny typy poškození mohou přes indukci zánětlivých procesů vyústit v intersticiální plicní fibrózu. Riziko vzniku cytotoxické plíce se zvyšuje předchozím i následným ozářením plic, inhalací čistého kyslíku, významově se uplatňuje i již pre-existující postižení plic jiným známým procesem a plicní tkáň tak představuje riziko locus minoris resistentiae. Riziko pneumotoxicity přibývá s věkem (u pacientů nad 70 roků) a jeví se, že určitý význam má i aplikační cesta léčiva. Rozvoj nespecifických klinických příznaků: suchý dráždivý kašel, dušnost, tachypnoe, nespecifické bolesti na hrudi, pyrexie, únava, vyčerpání je následkem plíživě se rozvíjejícímu snižování difúzní plicní kapacity. Odhalení tohoto procesu může sloužit k včasné diagnostice plicní fibrózy. Bylo pozorováno, že se plicní změny mohou manifestovat i se značným zpožděním, např. po BCNU za 9 a 17 let (7, 2). Tedy dle průběhu postižení v čase se může jednat o postižení akutní, tzn. v hodinách, resp. dnech po aplikaci. Chronické polékové postižení plic znamená rozvoj v průběhu týdnů, měsíců a let. Akutní postižení se často vyvíjí pod obrazem hypersenzitivní pneumonitidy, rozvojem intersticiálních plicních infiltrátů (v rtg obraze bilaterálně, v histologickém obraze s příměsí eozinofilů, plazmocytů, makrofágů), často bývají doprovázené horečkou. Pro chronické postižení bývá typické postupné narůstání symptomatologie: dušnost, kašel, netypické bolesti na hrudníku, úbytek na váze, únava, slabost, subfebrilie. Patologicko-anatomický obraz je nespecifický, v podstatě se jedná o plicní fibrózu. Klinický fyzikální nález bývá rovněž nespecifický: poslechové chrůpky, pískoty, vrzoty. Důležité je doplnění funkčního plicního vyšetření, často bývá přítomna restriční ventilační porucha, snížení difúzní plicní kapacity. Rentgenový obraz bývá rovněž neurčitý: nejčastěji je to difúzní oboustranné zastínění od intersticiálního charakteru až po obraz plicního edému, nalez zastínění v jednom plicním křídle, obraz pleurálního výpotku, obraz pneumothoraxu, obraz zvětšení mediastinálních uzlin. Pro stanovení diagnózy polékového postižení v souvislosti s onkologickou léčbou je na prvním místě údaj o užívání léku, nález na skia-gramu hrudníku, resp. HRCT, funkční vyšetření plic (restrikce, snížení difúze, parciální respirační insuficience), cytologické vyšetření BAT: lymfocytární nebo lymfocyto-eosinofilní obraz, snížení poměru CD 4/CD 8, ev. histopatologický obraz postižení intersticia, který ale není patognomonický (2).

Klinické projevy pneumotoxicity

Bronchokonstrikce jako projev kontrakce hladké svaloviny průdušek. Může vzniknout u kteréhokoliv pacienta s bronchiálním astmatem, který užívá jakýkoliv lék, nejčastěji: vinblastin, propafenon, nitrofurantoin, NASA, kyselina acetylosalicylová, IL-2, beta-blokátory, beclomethazon. Kašel bývá přítomen až u 15 % pacientů užívajících ACE inhibitory a tato skupina představuje celkem 75 % iatrogeně navozených kašlů. Dále bývá kašel často při užívání nitrofurantoinu, sulfonamidů, metothrexátu, solí zlata (7, 1, 2).

Edém plic byl v souvislosti s protinádorovou léčbou popsán po léčbě vysokými dávkami cytosin arabinosidu, patrně jako důsledek zvýšené permeability kapilár způsobené cytostatikem. Klinicky se projevuje jako syndrom ARDS náhle vzniklou těžkou dušností. Podobně v rámci tzv. capillary leak syndromu vzniká edém plic při léčbě některými cytokiny (IL-2, TNF, GM-CSF) (7, 1, 2). **Pleurální výpotek** byl popsán po léčbě mitomycinem C (7).

Respirační deprese je typická zejména po užití opiových alkaloidů. Po podání terapeutických dávek morfinu se objevují náhlé změny všech dechových parametrů. Nejvýrazněji se mění dechová frekvence a respirační volum. Po pethidinu je větší útlum respiračního centra než po morfinu. Po podání fentanylu je známý výskyt respirační pauzy. Předávkování kokainem vede k navození útlumu CNS a k respirační paralýze. Všechna sedativa, hypnotika a psychofarmaka mohou způsobit útlum dechového centra. U tricyklických antidepresiv je častější úmrtí v důsledku útlumu dechového centra než dysrytmie. Po myorelaxancích může dojít v důsledku relaxace dechových svalů až k respirační insuficienci. Polymyxiny vyvolávají neuromuskulární blok a mohou způsobit fatální apnoe. Respirační útlum může vyvolat intoxikace chinidinem (7).

Oportunní plicní infekce u imunokompromitovaných

Infekční plicní komplikace jsou u imunokompromitovaných nemocných nejčastějším a nejzávažnějším plicním onemocněním, mnohdy fatálním, kdy mortalita bez adekvátní léčby dosahuje téměř 100%. Pneumonie u pacientů s funkční poruchou granulocytů u neutropenických nemocných je obvykle spojena s gramnegativní infekcí. Pacienti s poruchou B-lymfocytů inklinují k pneumokokové infekci, při poruše T-lymfocytů je větší predispozice ke vzniku CMV pneumonie nebo pneumocystové či mykotické infekci (6). Nezanedbatelné jsou i mykobakteriální infekce. Řada agens může být klinicky němých po iniciální expozici a pak se reaktivují v rámci imunosuprese s možností diseminace. V klinickém obraze může řada důležitých sympto-

mů chybět, neboť patogen je zpravidla slabý ve své účinnosti a hostitel je v rámci své vyčerpanosti insuficientní v adekvátní zánětlivé odpovědi. Z těchto důvodů musí být každá febrilní ataka adekvátně dotazována a vyšetřena. Rentgenové nálezy nejsou patognomonické. Přínosem může být současná extrapulmonální manifestace (kožní, CNS, GIT). Ovšem zde zase spíše platí, že imunokompromitovaný hostitel trpí mnohočetnými infekcemi. Zásadním požadavkem je bakteriologická verifikace působícího agens ze sekretů respiračního ústrojí se zaměřením i na: CMV, mykobakteria, pneumocysty, legionelu. Nejužitečnější metodou je bronchoskopie s provedením bronchoalveolární laváže. Ostatní metody odběru materiálu z dolních dýchacích cest jsou méně používané, především pro větší invazivitu a riziko komplikací (transbronchiální biopsie, brushing a nebo transtorakální biopsie pod CT) (6).

Mnohočetné metastatické postižení plic, respektive generalizace maligního onemocnění

Plice jsou na druhém místě v orgánové lokalizaci metastáz (u 25–50 % nemocných s extrathorakálními nádory). Předstihuje je postižení skeletu. V plicních kapilárách se zachytí cirkulující mikroemboly nádorových buněk, tedy většinou plicní metastázy vznikají hematogenní cestou, i když ani šíření lymfatickými cestami-retrográdně z mediastinálních uzlin není výjimkou. Jsou často mnohočetné a oboustranné. Periferní subpleurální lokalizace je typická chudým klinickým obrazem na rozdíl například od karcinomatózní lymfangiitidy s extrémně výraznou dušností, která je obtížně terapeuticky zvládnutelná. Při intrabronchiální lokalizaci může být hemoptýza a úporný dráždivý kašel. Postižení pohrudnice se může projevit pleurálními bolestmi a pleurálním výpotkem. V diagnostice se uplatňují zobrazovací metody a histopatologická verifikace. HRCT nálezy jsou různé. Jedná se o difúzní nebo skvrnitě denzity mléčného skla nebo konsolidace, špatně ohraničené centrilobulární uzlíky nebo dobře ohraničené uzlíky se zesílením interlobulárních sept. Dále nacházíme perivaskulárně malé počty izolovaných cyst nebo difúzní cystické postižení, které svým vzhledem může připomínat voštinovitou přestavbu. Neplatí čím více metastáz, tím více klinických projevů, tzn. tím závažnější dušnost. Morfologickou verifikaci se myslí jednak cytologické vyšetření tekutiny z BAL a dále histologické vyšetření včetně imunohistochemie materiálu z transbronchiální klíčkové biopsie (8). Z invazivních metod se pak využívá videoasistovaná torakoskopie (VATS) s odběrem plicní tkáně k morfologickému vyšetření pod zrakovou kontrolou. Další možností histologizace suspektního

ložiska je transtorakální biopsie pod CT kontrolou, za podmínky, že ložisko je přístupné biopsií.

Terapie pneumotoxického postižení

Terapie polékového postižení plic spočívá především ve vysazení inkriminovaného léku, podávání kortikoidů, nejčastěji prednisonu v dávce 0,5 mg – 1,0 mg/kg váhy po dobu 1–2 měsíců a v další symptomatické terapii.

Závěr

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním mohou být respirační symptomy a patologické nálezy na rtg hrudníku různé etiologie, patogenese i morfologického obrazu. Rentgenové změny jsou nespecifické, tj. jakákoliv abnormalita v rentgenovém obraze při medikaci může představovat polékovou reakci, generalizaci základního onkologického onemocnění a nutno pomýšlet i na infekci plicní tkáně i oportunními mikroorganismy v rámci sekundárně navozené imunosuprese. Diagnóza polékového poškození plic je diagnózou per exlusionem, po vyloučení jiných příčin difúzního plicního postižení. Po vysazení léku a léčbě kortikoidy je ve většině případů plicní poškození reverzibilní, pokud je rozpoznáno včas. V případě nemocných s nádorovým onemocněním je však nutno při diferenciální diagnostice nejistotě provést odběr plicní tkáně k histopatologické mu vyšetření.

Literatura

1. Klenner P et al. Klinická onkologie. 1. vydání. Praha: Galén; 2002: 271–272.
2. www.linkos.cz/primarni-pece/postizeni-plic-pri-onkologicke-lecbe.
3. Klenner P et al. Protinádorová chemoterapie. 1. vydání. Praha: Galén; 1996.
4. Klenner P Jr., Klenner P et al. Principy systémové protinádorové léčby. 1. vydání. Praha: Grada.
5. www.aislp.cz/topotekan/
6. Votava V. Pneumologie v praxi. 1. vydání. Praha: Galén; 1996: 245–251.
7. Alušik Š et al. Klinické projevy nežádoucích účinků léků. 1. vydání. Praha: Triton; 2001: 150–161.
8. Brožík J. HRCT obraz idiopatické intersticiální pneumonie in Symposium idiopatické plicní fibrózy, Hradec Králové, 27. 4. 2007.
9. Skříčková J, Kolek V et al. Základy moderní pneumoonkologie. 1. vydání. Praha: Maxdorf Jessenius; 2012.
10. Koutecký J et al. Klinická onkologie. 1. vydání. Praha: Avicenum; 1989: 271.
11. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Obecná onkologie. 1. vydání. Praha: Galén; 2011: 145.
12. Rashid RS. Bleomycin lung: a case report. BMJ Case Rep. 2009; 11: 1139–1175 (PubMed).

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 13. 7. 2015

MUDr. Monika Náležinská

Oddělení gynekologické onkologie,
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
monika.nalezinska@mou.cz