

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

78

3

ČERVEN

2018

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

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



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 3

STUDIA

PNEUMOLOGICA

ET PHTHISEOLOGICA

ČERVEN 2018
ROČNÍK 78

Redakční rada

Šéfredaktor: Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

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

Členové:

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

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

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

Vydává Česká pneumologická a ftizeologická společnost

Jazykový a technický redaktor:

Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

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

Povoleno Ministerstvem kultury ČR pod číslem MK ČR E 786

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

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

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

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

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

I. Majer: Diagnostika včasných štádií bronchogénneho karcinómu – stále aktuálny problém	66
J. Kultán, V. Kolek, P. Džubák, J. Václavková, M. Hajdúch, M. Szkorupa: Možnosti neinvazívnej detekcie karcinómu pľúc	69
P. Horažďovský, A. Tašková, Z. Konopa, R. Pohnán, J. Mališ, K. Česlarová, V. Hytych: Miniinvazívna pľúcna resekcia – iniciálna skúsenosť v Českej republike	76
M. Marel, M. Trefný, F. Petřík, D. Rakita, J. Kotrbová, L. Fila, L. Čapková: Benigni stenózy veľkých dýchacích ciest. Srovnání dvou sestav nemocných z let 1998–2003 a 2014–2016	81
L. Kober, I. Solovič, V. Littva, V. Siska: Sociálne determinanty a intervencie pri tuberkulóze	91
L. Kober, I. Solovič: Pokles prípadov tuberkulózy na Slovensku neznamena, že sme zvíťazili	96
B. Pastorová, V. Kolek, M. Žurková, E. Voláková, T. Tichý, E. Kriegová: Vekové aspekty sarkoidózy	102
M. Marel: Prim. MUDr. Karel Kozák (2. 10. 1930–30. 5. 2018)	107
M. Marel: Slovo šéfredaktora	108

Contents

I. Majer: Diagnosis of early stages of bronchogenic carcinoma – an ongoing problem	66
J. Kultán, V. Kolek, P. Džubák, J. Václavková, M. Hajdúch, M. Szkorupa: Options for non-invasive detection of lung cancer	69
P. Horažďovský, A. Tašková, Z. Konopa, R. Pohnán, J. Mališ, K. Česlarová, V. Hytych: Minimally invasive lung resection – initial experience in the Czech Republic	76
M. Marel, M. Trefný, F. Petřík, D. Rakita, J. Kotrbová, L. Fila, L. Čapková: Benign stenoses of the large airways. Comparison of two patient samples from the years 1998–2003 and 2014–2016	81
L. Kober, I. Solovič, V. Littva, V. Siska: Social determinants and interventions in tuberculosis	91
L. Kober, I. Solovič: Decline in cases of tuberculosis in Slovakia does not mean that we have won	96
B. Pastorová, V. Kolek, M. Žurková, E. Voláková, T. Tichý, E. Kriegová: Age-related aspects of sarcoidosis	102
M. Marel: Remembering MD Karel Kozák (2. 10. 1930–30. 5. 2018)	107
M. Marel: The editor-in-chief's announcement	108

Diagnostika včasných štádií bronchogénneho karcinómu – stále aktuálny problém

I. Majer

Klinika pneumológie a ftizeológie, LF UK a UNB, Bratislava

Rakovina pľúc bola začiatkom 20. storočia zriedkavým ochorením. Incidencia ochorenia postupne narastala. Údaje uverejnené v roku 2012 uvádzajú, že vo svete bolo diagnostikovaných 1,8 milióna nových prípadov rakoviny pľúc, z toho v Európe 410 000. Z celkového počtu nádorov to predstavovalo takmer 13 %. V Európe najvyššia incidencia je v krajinách strednej a východnej časti kontinentu. Celosvetovo je najčastejším zhubným nádorom u mužov (s výnimkou nemelanómových nádorov kože) a na 4. mieste u žien [1]. Incidencia ochorenia sa zvyšuje vekom. Najčastejší výskyt je v kategórii 55 až 80-ročných. Viac než polovicu prípadov tvoria pacienti starší než 65 rokov. Riziko vrcholí vo vekovej skupine 75–79 rokov. Preto v dôsledku demografického stárnutia populácie môžeme očakávať ďalší nárast počtu ochorení. V geografickej distribúcii tohto nádoru existujú veľké rozdiely, miestami až 10násobné. Vysoká incidencia je vo štátoch strednej a východnej Európy, v ktorých sa pohybuje v hodnotách nad 70/100 000, najnižší výskyt je v krajinách strednej Afriky, v ktorých sú priemerné hodnoty okolo 8/100 000. Česká republika i Slovensko patria medzi krajiny s vysokou incidenciou karcinómov pľúc. Podľa posledných údajov z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) bola incidencia karcinómu pľúc na Slovensku u žien 18,6/100 000 a u mužov 71,3/100 000 obyvateľov. Ročný prírastok predstavuje vyše 2 500 novodiagnostikovaných nádorov [2,3].

Karcinóm pľúc má vysokú mortalitu, je prvou príčinou úmrtí na zhubné nádory u oboch pohlaví. Posledné epidemiologické štúdie ukázali, že vďaka poklesu prevalencie fajčenia u mužov klesá u nich mortalita. Analýzy v 36 európskych krajinách zistili, že trendy mortality na karcinóm pľúc počas posledných rokov klesajú, hlavne v severnej a v západnej Európe. Trendy mortality u žien sú stúpajúce, hoci v niektorých krajinách (Česko, Dánsko, Írsko, Veľká Británia) sa začínajú stabilizovať [1]. Úmrtia na rakovinu pľúc sú najčastejšou príčinou zo všetkých úmrtí na pľúcne choroby, na Slovensku to predstavuje 42,1 %, v Českej republike 48,7 % podľa údajov z Eurostatu, štatistickej inštitúcie krajín Európskej únie z r. 2015. Bronchogénny

karcinóm patrí medzi zhubné ochorenia s najhoršou prognózou. Prežívanie pacientov závisí od štádia ochorenia. Kým v 1. štádiu ochorenia relatívne prežívanie sa pohybuje nad hranicou 50 %, v 4. štádiu je to len 3–5 % [1,3]. Podľa Národného onkologického registru ČR (NOR) za rok 2014 bol karcinóm pľúc diagnostikovaný v 4. štádiu u 51,1 % pacientov. Za najobjektívnejší výsledný parameter úspešnosti diagnostiky a liečby sa považuje mortalita. Tá by sa mohla dať ovplyvniť vyhľadávaním a diagnostikou pacientov vo včasnom štádiu ochorenia.

V 80. rokoch 20. storočia sa vykonali viaceré extenzívne štúdie, ktoré sa pokúšali o diagnostiku včasných štádií rakoviny pľúc. Vo vyšetrovaných skupinách sa vyšetřovala röntgenova snímka hrudníka a sputum na cytológiu v pravidelných intervaloch. Žiadna zo štúdií však nepriniesla podstatnejšie zlepšenie výsledkov vo včasnej diagnostike a senzitivita vyšetrení bola nízka. K takýmto štúdiám patrili: Mayo Clinic – Mayo Lung Project – MLP, Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSKLP. Podobná štúdia prebehla aj v Československu [4,5].

Definícia včasného štádia pľúcnej rakoviny nie je jednotná. Tradičné štádia I (T1 N0, T2 N0) a II (T1 N1, T2 N1) sú považované za operabilné, a preto sa uvádzajú ako včasné štádia, tzv. „early stage lung cancer“. Pojem včasného pľúcneho nádoru sa diferencuje podľa lokalizácie. Niektorí autori považujú za včasné štádium u periférnych pľúcnych karcinómov, ak je periférna pľúcna lézia (PPL) < 3 cm. Musí sa však vylúčiť postihnutie pleury, lymfatických uzlín, ako aj vzdialených metastáz. Za centrálné tumory pľúc vo včasnom štádiu, ktoré sú väčšinou röntgenologicky okultné, sa považujú, ak slizničné lézie majú rozsah < než 1 cm² a hrúbku 3 mm, t.j. hĺbka malígnej infiltrácie je limitovaná na bronchiálnu stenu, bez postihnutia lymfatických uzlín [6].

Skríning slúži na vyhľadávanie ochorenia u „zdravých“ osôb, teda vo včasnom štádiu, keď ochorenie nemá klinické príznaky. Skríningová

metóda by mala byť relatívne lacná, dostatočne senzitívna (určené percentom osôb s daným ochorením, ktoré skriningová metóda zachytí) a špecifická. Niektoré randomizované klinické štúdie sa pokúšali dať odpoveď na možný optimálny diagnostický postup pri vyhľadávaní rakoviny pľúc, čo možno v najskoršom štádiu. Snáď najznámejšia je štúdia NLST (National Lung Screening Trial) publikovaná v roku 2011, ktorá porovnávala dosiahnuté výsledky u pacientov vyšetrených s nízkodávkovým špirálovým CT vyšetrením (LDCT – low dose CT) so skupinou bez CT vyšetrenia. Do štúdie bolo zaradených až 53 454 osôb s vysokým rizikom ochorenia na rakovinu pľúc. Zaradení boli fajčiari ≥ 30 balíčkorokov, alebo exfajčiari ≤ 15 rokov vo veku od 55–74 rokov. Štúdia konštatovala, že skrining s použitím LDCT znižuje mortalitu zavinenou pľúcnou rakovinou o 20,0 % [7]. Z toho dôvodu bola aj štúdia ukončená o rok skôr, ako sa predpokladalo. Tieto údaje sa potom objavili v rôznych odporúčaníach v USA [8,11]. Európske štúdie ako DANTE (Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology) s oveľa menšou skupinou vyšetrených subjektov nedala jasnú odpoveď na efekt LDCT skriningu na mortalitu spôsobenú pľúcnou rakovinou. Do štúdie boli zaradení muži, fajčiari (20 balíčkorokov a viac) vo veku 60–74 rokov [9]. Holandsko – belgická štúdia NELSON sleduje výsledky 10 ročnej mortality u pacientov so skriningom LDCT s volumetrickou poloautomatickou analýzou pľúcnych uzlov, so snahou o odpoveď, ako často vykonávať a v akých intervaloch, aký je optimálny čas medzi dvoma skrínovanými vyšetreniami a ako dlho by malo prebiehať sledovanie [10]. Iné skriningové vyšetrenia, ako rtg snímka hrudníka, či vyšetrenie biomarkerov pre klinickú prax nie sú t. č. dostupné, aj keď prebieha intenzívny výskum biomarkerov.

Najčastejším diagnostickým vyšetrením je bronchoskopia rozšírená o endobronchiálnu ultrasonografiu s vyšetrením regionálnych lymfatických uzlín aj s molekulárnou analýzou získaných vzoriek.

ZÁVER

Pľúcny karcinóm je hlavnou príčinou úmrtia na rakovinu u mužov i žien v mnohých krajinách sveta. V dobe diagnostiky je väčšina nádorov už nevhodná na chirurgickú liečbu. Skriningové štúdie v 80. rokoch minulého storočia nepriniesli v odhalovaní včasných štádií pozitívny výsledok. Počet

novodiagnostikovaných včasných štádií rakoviny pľúc je stále celosvetovo nedostatočný, napriek tomu, že najlepšie výsledky v liečbe sa dosahujú práve pri včasných, resektabilných tumoroch. Dostať pacienta na bronchoskopické vyšetrenie v I., resp. v II. štádiu ochorenia je stále ešte skôr náhodným javom. Možnosť diagnostikovať včasné štádiá si vyžaduje vykonávať viac preventívnych vyšetrení (skriningových?). Karcinóm pľúc keď sa klinicky prejaví, je už väčšinou v pokročilom štádiu. Pľúca obsahujú totiž malý počet senzitívnych nervových vlákien a jeho kompenzačná schopnosť je veľká. Neexistujú včasné varovné signály. Je predpoklad, že ďalšie analýzy zo štúdií LDCT skriningu budú nápomocné pre management pacientov s vysokým rizikom ochorenia na pľúcnu rakovinu. Bude si to však vyžadovať multidisciplinárny prístup, vrátane zdravotných poisťovní, teda platcov za zdravotnú starostlivosť. Pre samotnú diagnostiku včasných štádií rakoviny pľúc sú potrebné dobre vybavené bronchoskopické pracoviská.

LITERATÚRA

1. Dingemans A-M, Reck M, Westeel V. Lung Cancer. ERS Monograph 2015; p 273.
2. Skříčková J. Karcinóm pľúc In: Kolek V, Kašák V, Vašáková M et al. Pneumologie Maxdorf 2011; pp 287–309.
3. Černá M. TNM klasifikácia karcinómu pľúc. In Kavcová E, Halašová E, Dzian A. a spol. Karcinóm pľúc. JLF Martin 2010; pp 302–311.
4. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic Study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:561–565.
5. Kubík A, Polák J. Lung cancer detection: Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia. *Cancer* 1986; 57:2428–2437.
6. Pasic A, Postmus PE, Sutedja TG. What is early lung cancer? A review of the literature. *Lung Cancer* 2004; 45: 267–277.
7. NLST Research team: Reduced Lung cancer: Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening, *N Eng J Med* 2011; 365(5):395–409.
8. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians. *Chest* 2013; 143(5) Suppl. e78S–92S.
9. Infante M et al. Long term follow-up results of the DANTE trial. *AJRCCM* 2015; 10:1166–1175.
10. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Joing PA et al. Risk stratification based on screening history: the NELSON lung cancer screening study. *Thorax* 2017; 72:48–56.
11. Postmus PE et al. Early and locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. In: *Ann Oncol* 2017; 28(4):iv1–iv21.

Možnosti neinvazivní detekce karcinomu plic

J. Kultán¹, V. Kolek¹, P. Džubák², J. Václavková², M. Hajdúch², M. Szkorupa³

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP, Olomouc;

²Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP, Olomouc;

³I. chirurgická klinika, FN a LF UP, Olomouc

SUMMARY

Options for non-invasive detection of lung cancer

Tissue biopsy will remain the gold standard for diagnosing lung cancer in the future; it also has an important role in determining the initial predictive and prognostic markers of the disease. Moreover, it is increasingly used when repeated histological examinations need to be performed in the course of the disease. In certain situations, however, the technique is difficult to perform and associated with higher complication rates. Therefore, non-invasive techniques are being developed that may overcome the problems and be suitable for basic screening for the disease as well. The paper provides an overview of non-invasive methods used for diagnosing lung cancer.

Keywords: lung cancer, early detection, non-invasive diagnosis, molecular analysis

SOUHRN

Tkáňová biopsie zůstane i do budoucna zlatým standardem diagnostiky karcinomu plic, významnou úlohu má i pro stanovení iničiálních prediktivních a prognostických ukazatelů onemocnění. Čím dál více se také uplatňuje v případech potřeby provést opakovaná histologická vyšetření v průběhu nemoci. V určitých situacích je ale její provedení obtížné a je spojeno s vyšším rizikem komplikací. Proto jsou vyvíjeny neinvazivní techniky, které umožňují překonat tyto problémy a mohou být vhodné i pro základní screening onemocnění. Článek přináší přehled neinvazivních diagnostických metod využívaných u plicního karcinomu.

Klíčová slova: karcinom plic, časná detekce, neinvazivní diagnostika, molekulární analýza

ÚVOD

Recentní celosvětové údaje organizace WHO, projektu GLOBOCAN, potvrdily v roce 2012 vedoucí postavení karcinomu plic v odhadované incidenci (mimo zhoubný nemelanomový nádor kůže) a mortalitě mezi nádorovými onemocněními. Odhadovaná incidence v roce 2012 překročila 1,8 miliónů případů (1 824 701) a odhadovaná mortalita se přibližovala k 1,6 miliónu případů (1 589 925) – jedná se tedy o zdaleka nejčastější (19,4 %, 1 z 5 případů) příčinu úmrtí mezi novotvary. Z epidemiologického hlediska je pozorován ve vyspělých zemích u mužů pokles, a naopak u žen vzestup incidence tohoto onemocnění, s výjimkou několika málo států (USA, Austrálie), ve kterých „tabáková epidemie“ u žen předcházela ostatním regionům. V těchto zemích, v souvislosti s poklesem prevalence kouření u žen, došlo již taky k dosažení vrcholu incidence karcinomu plic

a je pozorována její klesající tendence. Nicméně z celosvětového hlediska je předpokládán ještě dlouhodobý nárůst incidence a mortality karcinomu plic, a to zejména v asijských zemích [1].

Situace v České republice kopíruje v posledních desetiletích stav v ekonomicky vyspělých zemích, u mužů dochází k poklesu incidence tohoto onemocnění, v r. 1984 (dg. C33, C34 dle MKN – zhoubný novotvar plic a průdušnice) byla incidence 102,47/100 000, v r. 2014 poklesla na 80,71/100 000 obyvatel (údaje z Národního onkologického registru – NOR). Naopak u žen stoupl počet nových onemocnění za posledních 30 let více než trojnásobně, incidence v r. 1984 představovala 13,01/100 000, v r. 2014 dosáhla na 39,02/100 000 obyvatel (dg. C33, C34). U obou pohlaví jde v ČR o 3. nejčastější novotvar (mimo nemelanomový zhoubný nádor kůže), u mužů po karcinomu prostaty a kolorekta, u žen po karcinomu prsu a kolorekta, v absolutních číslech se jed-

na o 6 262 nemocných, 4 172 mužů a 2 090 žen. Co se týče mortality, podobně jako v celosvětovém měřítku, se jedná o nejčastější příčinu úmrtí mezi novotvory, a to u obou pohlaví. V absolutních číslech – v roce 2014 zemřelo v České republice na tuto diagnózu (C33, C34) celkem 5 585 nemocných, 3 867 mužů a 1 718 žen [2].

Velkým problémem zůstává časná diagnostika tohoto onemocnění. Protože časná stadia bývají často bezpříznaková, je přibližně u poloviny nemocných nádor diagnostikován v době přítomnosti vzdálených metastáz – st. IV, bez možnosti radikální léčby. Americký National Cancer Institute uvádí 5leté přežití pacientů s nově diagnostikovaným metastatickým karcinomem plic v letech 2007 až 2013 ve 4,5 % případů (5,2 % pro NSCLC – non-small cell lung cancer, 2,9 % pro SCLC – small cell lung cancer). Naproti tomu nemocní s časným stadiem (st. I/II) onemocnění dosáhnou 5letého přežití v 59,5 % u NSCLC a v 28,9 % u SCLC. V případě lokálně pokročilého onemocnění (st. III) jde u NSCLC o 32,3 % a u SCLC o 15,3 % pacientů s 5letým přežitím [3]. Obdobné výsledky přežití u IV. stadia NSCLC jsou dle údajů NOR dosahovány v léčbě karcinomu plic i v České republice [2].

Přes významný pokrok v možnostech diagnostiky nitrohručních patologických nálezů pomocí bronchoskopických modalit či transparietální punkční techniky, zůstává diagnostika plicních lézí u menší části nemocných obtížná – zvláště pokud jde o periferně lokalizované malé léze. Problémem mohou být i významnější komorbidity, nedovolující provádět náročnější diagnostické výkony. Tuto obtíž nám (mikromorfologické nebo genetické charakteristiky nádoru) i přes některé radiologické charakteristiky (lokalizace primárního tumoru, uzlinové postižení, přítomnost kavitací, specifický typ infiltrace plicního parenchymu či další) nepomůžou překonat ani nejnovější zobrazovací metody. Z těchto důvodů je vyvíjená snaha o nalezení neinvazivních metod časné diagnostiky patologických procesů v plicním parenchymu, které by našly uplatnění i při sledování průběhu onemocnění, jako je odpověď na léčbu, změna molekulárně-genetické charakteristiky nádoru, či časná diagnostika recidivy onemocnění. Další potenciální aplikace těchto metod je v primárním screeningu plicní rakoviny. Následující text přináší stručný přehled, základní charakteristiky a možnosti uplatnění jednotlivých metod neinvazivní diagnostiky karcinomu plic.

METODY NEINVAZIVNÍ DETEKCE KARCINOMU PLIC

Nárůst poznatků o heterogenitě a klonální evoluci nádorových buněk a další informace o genové expresi, patologii signálních drah, o metabolismu, schopnosti motility, proliferace a metastazování přispěly k rozvoji nových vyšetřovacích metod, za-

měřených na molekulární podstatu nádorových onemocnění. K vyšetření těchto dynamických změn je často využívána biopsie z primárního nádoru či metastázy. Opakované biopsie bývají nezářídka pro nemocné zatěžující a také se může jednat o finančně náročné vyšetření. Z těchto důvodů pokračuje vývoj neinvazivní diagnostiky na této úrovni. V následující části naší práce jsou uvedeny stručné charakteristiky vyšetření, které nacházejí preklinické, ale i klinické uplatnění v problematice karcinomu plic. Mezi metody tzv. tekuté biopsie patří vyšetření cirkulujících nádorových buněk a cirkulující nádorové DNA v periferní krvi, k dalším vyšetřením využívajícím odběr periferní krve patří diagnostika epigenetických změn (metylace DNA/RNA, acetylace a metylace histonů a navazujících expresních změn, například na úrovni deregulace mikro-RNA), vyšetření exprese specifických proteinů tvořených nádorovými buňkami nebo protilátek proti nádorovým buňkám. Do druhé skupiny patří metody detekce karcinomu plic pomocí analýzy vydechovaného vzduchu.

„TEKUTÁ BIOPSIE“

Cirkulující nádorové buňky (CTC) již v roce 1869 popsal australský lékař Thomas Ashworth v krvi pacientky, buňky podobné buňkám primárního nádoru prsu. Od té doby prošel výzkum CTC řadou změn [4]. Detekce CTC představuje technicky náročnou metodu, a to z důvodu, že tyto buňky se nacházejí v krvi ve velmi nízké koncentraci (jedna CTC na několik milionů krevních elementů). Zejména u časných stadií onemocnění je počet CTC extrémně nízký a jejich detekce vyžaduje velmi citlivou metodu nebo odběr většího množství krve [5,6]. Problematický může být i fakt, že detekované CTC mohou reprezentovat jen určitou subpopulaci, heterogenní k buňkám nádoru nebo k dalším CTC [5]. Nicméně čím dál více sofistikovanější vyšetřovací metody ukazují potenciál využití CTC při diagnostice tumoru, stanovení prognózy, monitoraci účinnosti terapie, detekci minimální reziduální nemoci nebo detekci vzniku rezistence k léčbě [5,6]. Získání CTC umožňují metody jejich pozitivní či negativní selekce z periferní krve, patří sem použití protilátek, průtoková cytometrie, imunomagnetická separace, metody využívající různých hustotních gradientů, filtrace přes různé typy membrán nebo porézních zařízení. Samotná detekce CTC obvykle využívá přítomnost epiteliálních (EpCAM – epithelial cell adhesion molecule) nebo dalších povrchových či intracelulárních markerů, které jsou tkáňově (detekce nehematogenních elementů) či nádorově specifické [6]. Budd a kol. prokázali u pacientek léčených s karcinomem prsu superioritu této metody v predikci selhání léčby a celkového přežití, ve srovnání s radiologickými technikami, které měly vyšší počet falešně pozitivních i falešně negativních nálezů [7].

U karcinomu plic jsou CTC častěji nalézány u SCLC, v případě NSCLC, i u pokročilých forem, je množství CTC obvykle nižší [8]. Jak bylo zmíněno výše, úspěšnost záchytu CTC souvisí se stadiem onemocnění, ale také je výrazně ovlivněna použitou detekční metodou. Dle přehledové práce Hanssenové a kol. byly CTC detekovány ve 4. stadiu NSCLC ve 32–100 %. Obecně vyšší senzitivity dosáhly metody detekující CTC na základě EpCAM nezávislých testů, což může být způsobeno i mezenchymální tranzicí epiteliálních buněk NSCLC, kterou pak metody založené na vychytávání primárně epiteliálních markerů (EpCAM) nezachytí. Je tedy zřejmé, že je nutná validace a standardizace vyšetřovacích metod [9,10]. CTC lze využít i k vyšetření prediktorů cílené léčby – EGFR mutací, EML4/ALK translokací. Ilie a kol. prokázali 100% shodu mezi pozitivitou EML4/ALK z tekuté biopsie a biopsie z primárního nádoru. Navíc byla prokázána i korelace mezi poklesem hladiny ALK-positivních CTC po nasazení crizotinibu a klinickou odpovědí k léčbě [11,12]. Obdobnou situaci stran EGFR mutací potvrdil Maheswaran a kol., v souboru pacientů našel 94% shodu mezi detekcí EGFR mutací z tkáňové biopsie a CTC (17 z 18 vzorků). Pokles počtu CTC při léčbě tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) korespondoval s objektivní léčebnou odpovědí. V situaci, kdy byla rezistentní mutace T790M detekována z CTC v nepatrném množství již před léčbou TKI první generace (1 z 500 EGFR alel), nedošlo k významnému poklesu léčebných odpovědí, nicméně došlo k významnému zkrácení času do progresu onemocnění (PFS – progression free survival, 7,7 vs. 16,5 měsíce) [13]. Metaanalýza 20 studií (1 576 pacientů) ukázala, že přítomnost CTC v periferní krvi pozitivně koreluje u NSCLC s postižením lymfatických uzlin, se stadiem onemocnění a je významně spojená s horší prognózou onemocnění – kratší PFS, OS. Naopak nebyl zjištěn významný rozdíl mezi počtem CTC a histologickým typem nádoru – adenokarcinom vs. skvamózní [14].

Cirkulující nádorová DNA (ctDNA) byla prvně popsána v roce 1987 Strounem a kol. [15]. Volná DNA (cell-free DNA) se v cirkulaci, kromě tumorózních procesů, vyskytuje i z řady dalších příčin, jako jsou: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, renální selhání, fyzická zátěž, operace nebo trauma [16]. Pro nádorovou DNA – ctDNA jsou charakteristické určité genetické či epigenetické alterace, jako jsou bodové mutace, stupeň integrity, přeskupení genových sekvencí, variace počtu kopií (CNV – copy number variation), mikrosatelitní nestabilita (MSI), ztráta heterozygoty (LOH – loss of heterozygoty) či DNA metylace [5]. Mezi popisované faktory, související s přítomností ctDNA v cirkulaci, patří sekrece DNA nádorovými buňkami – v podobě volné DNA nebo v exozomech, sekrece fagocyty po pohlcení nádorové buňky nebo jako výsledek apoptózy či nekrózy nádorových bu-

něk [16]. S ohledem na průměrnou délku většiny fragmentů DNA (180–200 bp) je za nejčastější příčinu považována apoptóza nádorových buněk [17]. Ve srovnání s CTC je izolace ctDNA z periferní krve méně náročná na izolaci a dosahujeme vyšší senzitivity vyšetření [5]. Podobně jako CTC představuje minimálně zatěžující, dle potřeby opakovatelnou metodu, která přináší informace o molekulárním profilu nádorových buněk, s potenciálním využitím v klinické praxi: při screeningu – v časně diagnostice a léčbě karcinomu plic, při identifikaci cílů biologické léčby, ke stanovení prognózy, při diagnostice minimální reziduální nemoci, rekurenci či progresi nemoci, při monitoraci molekulárního profilu nádoru v průběhu léčby – časně detekci vznikajících aberací spojených s rezistencí k léčbě [5,18]. V dnešní době jsou nejčastěji k detekci ctDNA využívány technologie tzv. masivního paralelního sekvenování – sekvenování nové generace (NGS – next generation sequencing) a digitální PCR (dPCR) [16].

Ve studii, která u EGFR pozitivních pacientů se získanou rezistencí k TKI hodnotila, zda detekce T790M pomocí ctDNA může být vhodným prediktivním biomarkerem léčby osimertinibem, nebyl nalezen významný rozdíl mezi neinvazivním vyšetřením ctDNA a biopsií. Senzitivita ctDNA pro detekci T790M představovala 70 %, specifita 97 %, hodnoty PFS a léčebné odpovědi byly v obou skupinách podobné. Na základě této studie bylo kolektivem expertů doporučeno u pacientů se vzniklou rezistencí k TKI přistoupit nejdříve k tekuté biopsii a až v případě negativity k biopsickému odběru. FDA (Food and Drug Administration) již tento postup schválila ve svých doporučeních [19]. Vyšších hodnot senzitivity pro diagnostiku dosáhla studie kombinující vyšetření ctDNA a exprese COX-2 mRNA, senzitivita 92 %, specifita 91 %, nebo studie kombinující vyšetření ctDNA s hladinami exprese mRNA pro PPBP (pro-platelet basic protein), haptoglobin a PADI4 (peptidylarginin deamináza typu 4), senzitivita 92 %, specifita 89% [20,21]. Je pravděpodobné, že po validaci a standardizaci jednotlivých detekčních metod ctDNA a s postupujícím technickým pokrokem bude vyšetřování ctDNA nabývat na klinické významnosti.

VYŠETŘENÍ ZMĚN V REGULACI GENOVÉ EXPRESE (EPIGENETICKÉ ALTERACE, NEKÓDUJÍCÍ RNA)

Sekvenční alterace v DNA, vedoucí ke vzniku vedoucích mutací/alterací (driver mutations) jsou považovány za klíčový faktor vzniku a rozvoje nádorů. Nicméně nejnovější celogenomové sekvenční studie v projektu TCGA (Tumor Cell Genom Atlas; <https://cancergenome.nih.gov/>) indikují až 20 % nádorů bez nálezů vedoucích mutací, což svědčí pro zapojení dalších faktorů. Kromě induk-

ce akumulace genetických změn, je proces kancerogeneze taky podmíněn akumulací epigenetických změn. Tyto mechanismy rovněž vedou k dysregulaci klíčových onkogenů, tumor-supresorových genů, anebo genů kódujících proteiny reparačních kaskád DNA. Epigenetické faktory ovlivňují fenotyp bez změny primární struktury genotypu, svým působením na úrovni transkripční aktivity genů (metylace DNA, acetylace a deacetylace histonů) nebo prostřednictvím exprese nekódující RNA (ncRNA). U karcinomu plic se vyskytují mnohem častěji než somatické mutace. Nové poznatky o patogenezi epigenetických změn u rozličných podtypů karcinomu plic vedou k možnostem využití těchto informací v diagnostice, při určení prognózy nebo ve vývoji nových léků – cílených na epigenetickou podstatu nádoru [22].

Metylace DNA – obvykle hypermetylace určitých sekvencí v oblasti promotoru či jiných regulačních oblastí vede v důsledku k utlumení transkripční aktivity (silencingu) kontrolních genů buněčného růstu (tumor supresorových genů). U karcinomu plic byla v periferní krvi pozorována zvýšená hladina metylace genů, jako jsou například RASSF1A, p16INK4a, APC, FIHT, RAR, MGMT, DAPK, CDH1, CDH13, tkáňové inhibitory metaloproteinázy 3 (TIMP-3), GSTP1, SOCS1, SOCS3 a mnoho dalších. Několik studií se zabývalo využitím vyšetření promotorů hypermetylace při stanovení diagnózy, odlišení benigních lézí, detekci časných stadií ná-

doru, při stanovení prognózy a volby terapie u karcinomu plic [22,23]. Zatím tyto biomarkery čekají na rigorózní a nezávislé validační studie a následně na uplatnění v rutinní klinické praxi u nemocných s karcinomem plic [23]. Mezi jiné mechanismy se řadí silencing genů polykombové skupiny (PcG), hypometylace promotorů, CpG metylace a další [22].

Zvýšená exprese anebo mutace genů kódujících histondeacetylázy (HDAC) jsou dalším epigenetickým faktorem, uplatňujícím se v kancerogenezi, včetně nádorů plic. HDAC katalyzují odstranění acetylové skupiny (deacetylaci) na konci histonu, vedoucí k transkripčně inaktivnímu heterochromatickému stavu (silencing). Tento stav vede k aberantní transkripci klíčových genů, regulujících buněčné funkce (proliferace, regulace buněčného cyklu, apoptóza) [24].

Dalším mechanismem podílejícím se na regulaci genové exprese je nekódující RNA (ncRNA). Jedná se o funkční molekuly RNA, které jsou přepisovány z nekódujících úseků DNA a v procesu translace nekódují žádný protein. U nádorových onemocnění bývají rozličné typy ncRNA nalézány v periferní krvi, ale i v dalších tkáňových tekutinách jako tzv. circulating cell-free RNA. MikroRNA jsou malé ncRNA, které mohou negativně regulovat expresi stovek mRNA (messenger RNA) a jsou často dysregulovány u karcinomu plic [25]. Zvýšená nebo snížená exprese mikroRNA a její úloha v kanceroge-

Tabulka 1: Srovnání senzitivity a specifity zkoumaných makromolekulárních biomarkerů (proteiny a miRNA) z EBC napříč publikovanými studiemi

Název studie	Typ nádoru	Specifita	Senzitivita	Reference
Proteomická analýza biomarkerů v kondenzátu vydechaného vzduchu pro včasnou diagnózu rakoviny plic (LC-MS/MS)	skupina pacientů s různými typy nádorů	67%	70%	López-Sánchez et al. [37]
Neinvasivní diagnóza rakoviny plic pomocí detekce izoforem genů GATA6 a NKX2-1 v kondenzátu vydechaného vzduchu (qRT-PCR)	skupina pacientů s různými typy nádorů	89,7%	98,3%	Mehta et al. [38]
Biomarkery nemalobuněčného karcinomu plic – miRNA v plazmě a v kondenzátu vydechaného vzduchu (uvedeny údaje pro detekci miRNA v kondenzátu) (qRT-PCR)	nemalobuněčný karcinom plic	62,5% (miRNA-21), 64,1%	70% (miRNA-21), 63,3 % (miRNA-486)	Mozzoni et al. [39]
Angiogenní markery v kondenzátu vydechaného vzduchu (imunoanalýza)	nemalobuněčný karcinom plic	95,2% (VEGF), 100% (bFGF, angiogenin)	100% (VEGF, bFGF, angiogenin)	Gessner et al. [40]

nezi (zásadní vliv na proliferaci, apoptózu, metastazování, angiogenezi a interakci mezi nádorovými buňkami a stromatem) byla potvrzena i metaanalytickými studiemi [26]. Méně známá je úloha lncRNA (dlouhých nekódujících RNA) při vzniku karcinomu plic. U zvýšené exprese lncRNA MALAT1 (metastases associated lung adenocarcinoma transcript 1) byl pozorován její vliv na buněčnou motilitu, invazivitu a metastazování [22,27]. Přítomnost lncRNA HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic RNA) koreluje s metastazováním a špatnou prognózou onemocnění [28].

Messenger RNA (mRNA): mRNA má základní úlohu v intracelulárním procesu proteinové translace. Cirkulující mRNA je nalézána u rozličných nádorů, její hodnoty byly zkoumány s cílem predikovat klinický průběh nemoci [29]. U několika mRNA markerů bylo zkoumáno jejich využití k detekci CTC metodu RT-PCR. Xi a kol. zkoumali 52 mRNA markerů u jednotlivých nádorových diagnóz, u karcinomu plic prokázal 100% senzitivitu pro jeho diagnostiku pomocí panelu hodnotícího mRNA genů CK7, EGFR, SCCA a SFTPb (surfactant protein B) [30]. Klíčovou nevýhodou analýzy cirkulující mRNA ovšem zůstává její nestabilita v biologickém materiálu.

Cirkulující proteinové biomarkery: využívá se detekce proteinů, jejichž exprese je u nádorových onemocnění výsledkem genových alterací s následnými translačními změnami. Příkladem jsou klinicky využívané biomarkery jako CEA, NSE, chromogranin, CA125, CA 19-9, CYFRA 21-1, CRP, SAA (serum amyloid), adomet, MIF (macrophage migration inhibitory factor), suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor), solubilní E-selectin, NNMT (nicotinamide N-methyltransferase) a další. Vzhledem k vysoké nádorové heterogenitě není žádný z těchto proteinů samostatně vhodným markerem k detekci karcinomu plic. Vyšších hodnot senzitivity a specificity je možné dosáhnout kombinací těchto nádorových markerů [23].

Specifickou oblastí cirkulujících proteinových biomarkerů u NSCLC jsou protilátky proti nádorovým antigenům: podobně jako u autoimunitních onemocnění jsou v krvi nacházeny vyšší hladiny imunoglobulinů, reprezentující humorální imunitní odpověď organismu proti nádoru. Detekce, resp. molekulární typizace těchto protilátek byla zkoumána v mnoha studiích s cílem jejich využití jako diagnostického nebo prognostického ukazatele nemoci. Podobně jako u proteomiky jsou lepší hodnoty senzitivity a specificity dosahovány kombinovanou analýzou více protilátek [23]. Farlow a kol. použitím panelu 6 protilátek dosáhli až 93% úspěšnosti v klasifikaci NSCLC, při hodnotách senzitivity 95 % a specificity 91 % [31]. Jeden z nejpresnějších výsledků rozlišení skvamózního karcinomu a netumorózních plicních lézí přinesl panel

69 protilátek s hodnotami senzitivity 75 %, specificity 95 % [32].

PROXIMÁNÍ TKÁŇOVÉ TEKUTINY VHODNÉ PRO NEINVAZIVNÍ NEBO MINIMÁLNĚ INVAZIVNÍ DIAGNOSTIKU

Do skupiny tkáňových tekutin proximálních plicní tkáni a současně vhodných pro neinvazivní nebo minimálně invazivní diagnostiku patří zejména sputum a vydechovaný plicní kondenzát.

SPUTUM

Využívány jsou analýzy (cytologie, cytometrie, imunocytochemie) k rozeznání odloučených nádorových buněk ve sputu/indukovaném sputu, nebo metody detekce nádorové DNA či proteinů z odloučených nádorových buněk (hypermetylace promotorů, FISH, PCR a jiné) ve sputu. V současnosti jsou snahy o zlepšení metodologie (problémy s viskozitou a odběrem sputa) a o zlepšení detekčních možností pomocí kvalitnějšího přístrojového vybavení, s cílem zvýšit výpovědní hodnotu vyšetření a jejich implementaci do klinické praxe (screening, časná detekce karcinomu plic, určení rizikové populace) [23].

ANALÝZA VYDECHOVANÉHO VZDUCHU

Analýza vydechovaného vzduchu představuje nový přístup ke screeningu a diagnostice, zejména časných stadií karcinomu plic [23]. V pneumologii hledá toto vyšetření své možnosti uplatnění i u dalších procesů (pneumonie, CHOPN, TBC, asthma bronchiale). Jde o jednoduché, relativně levné, neinvazivní vyšetření. Látky obsažené ve vydechovaném vzduchu lze rozdělit na:

- I. anorganické sloučeniny (kyslík, oxid uhličitý, reaktivní formy dusíku a kyslíku);
- II. neprchavé organické sloučeniny (např. izoprostan, prostaglandiny, leukotrieny, lipidy a jejich intermediáty atd.);
- III. prchavé organické sloučeniny, VOC – volatile organic compounds (např. krátké alkoholy, aldehydy a alkany);
- IV. makromolekulární sloučeniny (např. proteiny a nukleové kyseliny);
- V. bioaerosol (bakterie, viry, houby).

V detekci karcinomu plic se využívají zejména některé metabolity na bázi VOC, které jsou snadno detekovatelné, bývají konečným produktem "patologického" metabolismu – proto je jejich výskyt u nádorových a nenádorových diagnóz rozdílný. Mezi nejčastěji vyšetřovaná VOC patří izopren, aceton, etanol, metanol, jiné alkoholy či alkany

[33]. V literatuře jsou popsány další stovky těchto látek. Nejčastější vyšetřovací metodou je kombinovaná plynová chromatografie – hmotnostní spektrometrie (GC/MS). Krivaliciute a kol. zjistili v metaanalýze studií zaměřených na VOC u nádoru plic senzitivitu v rozmezí 51–100 % a specificitu mezi 13–100 %. Tyto značné rozdíly jsou pravděpodobně zapříčiněny rozdílným spektrem detekovaných VOC a jinými detekčními postupy, nicméně nelze vyloučit ani podíl rozdílného vzorkování a preanalytického zpracování biologického materiálu [34,35].

Druhým směrem detekce karcinomu plic pomocí vydechovaného vzduchu je vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu (EBC – exhaled breath condensate), které bylo v posledních letech umožněno vývojem pokročilých analytických technologií, jako je například tandemová hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením. EBC se skládá zejména z vodních par, které reprezentují více než 99 % objemu kondenzátu. Zbývající < 1 procento obsahuje výše zmíněné látky obsažené ve VOC, ale také velký podíl netěkavých biomarkerů. Po zakoncentrování získané tekutiny jsou analyzovány nejen netěkavé organické sloučeniny, ale také makromolekulární biomarkery na bázi DNA, RNA a proteinů a jejich alterace v kondenzátu [33].

Nejhodnotnějších výsledků pro detekci karcinomu plic, ve srovnání se zdravými kontrolami a nemocnými s CHOPN (stabilního i exacerbovaného), dosáhli Gessner a kol. analýzou angiogenních markerů v EBC. Senzitivita vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), angiogeninu a bazického růstového faktoru fibroblastů (bFGF) byla 100 %, specificita byla pro VEGF 95,2 %, pro angiogenin a bFGF až 100%.

Určitou nevýhodou je, že výsledky získané rozličnými vyšetřovacími metodami nemohou být podrobené přímému srovnání, další nevýhodou je možná příměs detekovaných markerů z jiných částí oro-respiračního systému a doposud je nedostatek nezávislých validačních testů [23].

ZÁVĚR

Metody neinvazivní diagnostiky karcinomu plic představují dynamicky se rozvíjející oblast laboratorní diagnostiky s existujícím klinickým využitím, jehož význam dynamicky roste. Příkladem biomarkerů, které již našly uplatnění v klinické praxi, je např. vyšetření ctDNA pro detekci mutace T790M, u dalších je pravděpodobné, že se to stane v následujících letech. Vzhledem k tomu, že u některých z nich jde o poměrně složité techniky, je potřeba se této problematice systematicky věnovat, sledovat trendy ve vyspělých zemích světa a dle potřeby implementovat tyto poznatky do klinické nebo výzkumné činnosti i v podmínkách České republiky.

PODĚKOVÁNÍ

Práce na tomto projektu byla podpořena granty Agentury pro zdravotnický výzkum ČR (NV16-32302A a NV16-32318A), Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (LO1304), Technologickou agenturou ČR (TE02000058) a Nadací na výzkum rakoviny Česká republika. Děkujeme také za možnost využít výzkumné infrastruktury projektů BBMRI-CZ a EATRIS-CZ.

LITERATURA

1. World Cancer Report 2014, <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>, citováno 20. 5. 2017.
2. <http://www.uzis.cz/node/7686>. Novotvary 2014 ČR. Cancer Incidence in the Czech Republic, 2014. citováno 28. 5. 2017.
3. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Program. citováno 28. 5. 2017. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
4. Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death. *Aus Med J* 1869; 14:146–147.
5. Qin Z, Ljubimov VA, Zhou C et al. Cell-free circulating tumor DNA in cancer. *Chin J Cancer* 2016; 35:36, doi: 10.1186/s40880-016-0092-4.
6. Alix-Panabières C, Pantel K. Circulating Tumor Cells: Liquid Biopsy of Cancer. *Clin Chem* 2013; 59(1):110–118.
7. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ et al. Circulating Tumor Cells versus Imaging-Predicting Overall Survival in Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 6403:12(21).
8. Hou JM, Krebs MG, Lancashire L et al. Clinical significance of circulating tumor cells and circulating tumor emboli in patients advanced small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:525–532.
9. Wicha MS, Hayes DF. Circulating tumor cells: Not all detected cells are bad and not all bad cells are detected. *J Clin Oncol* 2011; 29:1508–1511.
10. Hanssen A, Loges S, Pantel K, Wikman H. Detection of circulating tumor cells in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2015; 5:207.
11. Ilie M, Long E, Butori C et al. ALK-gene rearrangement: a comparative analysis on circulating tumour cells and tumour tissue from patients with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23:2907–2913.
12. Pailler E, Adam J, Barthelemy A et al. Detection of circulating tumor cells harboring a unique ALK rearrangement in ALK-positive non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:2273–2281.
13. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung cancer cells. *N Engl J Med* 2008; 359:366–377.
14. Huang J, Wang K, Xu J, Huang L, Zhang T. Prognostic Significance of Circulating Tumor Cells in Non-Small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(11):e78070.
15. Stroun M, Anker P, Lyautey J et al. Isolation and characterisation of DNA from plasma of cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23:707–712.
16. Diaz LA, Bardelli A. Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(6): 579–586.
17. Stroun M, Lyautey J, Lederrey C et al. About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta* 2001; 313(1–2): 139–142.
18. Polivka J Jr., Pesta M, Janku F. Testing for oncogenic molecular aberrations in cell-free DNA-based liquid biopsies

- in the clinic: are we there yet? Expert Review of Molecular Diagnostics 2015; 15(12):1631–1644. <http://dx.doi.org/10.1586/14737159.2015.1110021>.
19. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS. Association between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment with Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34.
 20. Ulivi P, Mercati L, Zoli W et al. Serum free DNA and COX-2 mRNA expression in peripheral blood for lung cancer detection. *Thorax* 2008; 63:843–844.
 21. Ulivi P, Mercatali L, Casoni G-L, Scarpi E, Bucchi L et al. Multiple Marker Detection in Peripheral Blood for NSCLC Diagnosis. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e57401.
 22. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of Lung Cancer. *Transl Res* 2015; 165(1):74–90.
 23. van Westeinde SC, van Klaveren RJ. Screening and Early Detection of Lung Cancer. *Cancer J* 2011; 17:3–10.
 24. Ropero S, Esteller M. The role of histone deacetylase (HDACs) in human cancer. *Molecular Oncology* 2007; 1:19–25.
 25. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNA as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental Biology* 2007; 302:1–12.
 26. Vosa U, Voorder T, Kolde R, Vilo J, Metspalu A, Annilo T. Meta-analysis of microRNA expression in lung cancer. *International journal of cancer/Journal international du cancer*. 2013; 132:2884–2893.
 27. Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer letters* 2013; 339:159–166.
 28. Loewen G, Jayawickramarajah J, Zhuo Y, Shan B. Functions of lncRNA HOTAIR in lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology* 2014; 7:90.
 29. Rapisuwon S, Vietsch EE, Wellstein A. Circulating biomarkers to monitor cancer progression and treatment. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2016; 14:211–222.
 30. Xi L, Nicastrì DG, El-Hefnawy T et al. Optimal markers for real-time quantitative reverse transcription PCR detection of circulating tumor cells from melanoma, breast, colon, esophageal, head and neck, and lung cancer. *Clin Chem* 2007; 53:1206–1215.
 31. Farlow EC, Patel K, Basu S et al. Development of a multiplex tumor-associated autoantibody-based blood test for the detection of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:3452–3462.
 32. Leidinger P, Keller A, Ludwig N et al. Toward an early diagnosis of lung cancer: an autoantibody signature for squamous cell lung carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123:1631–1636.
 33. Dent AG, Sutjeda TG, Zimmerman PV. Exhaled breath analysis for lung cancer. *J Thorac Dis* 2013; 5(S5):S540–S550.
 34. Filipiak W, Filipiak A, Sponring A et al. Comparative analyses of volatile organic compounds (VOCs) from patients, tumors and transformed cell lines for the validation of lung cancer derived breath markers. *Journal of breath research* 2014; 8:027111.
 35. Krivaliciute A, Heiss JA, Kupcinkas et al. Detection of cancer through exhaled breath: a systematic review. *Oncotarget* 2015; 6(36):38643–38657.
 36. Hayes SA, Haefliger S, Harris B et al. Exhaled breath condensate for lung cancer protein analysis: a review of methods and biomarkers. *J Breath Res* 2016; 10(3):034001.
 37. López-Sánchez LM, Jurado-Gámez B, Feu-Collado N et al. Exhaled breath condensate biomarkers for the early diagnosis of lung cancer using proteomics. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 313(4):L664–L676.
 38. Mehta A, Cordero J, Dobersch S et al. Non-invasive lung cancer diagnosis by detection of GATA6 and NKX2-1 isoforms in exhaled breath condensate. *EMBO Mol Med* 2016; 8(12):1380–1389.
 39. Mozzoni P, Banda I, Goldoni M et al. Plasma and EBC microRNAs as early biomarkers of non-small cell lung cancer. *Biomarkers* 2013; 18(8):679–686.
 40. Gessner C, Rechner B, Hammerschmidt S et al. Angiogenic markers in breath condensate identify non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2):177–184.

Došlo: 10. 5. 2018

Adresa:
 MUDr. Juraj Kultán
 Klinika Plicních nemocí a tuberkulózy,
 FN Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Česká republika
 e-mail: juraj.kultan@fnol.cz

Miniinvazivní plicní resekce – iniciální zkušenosti v České republice

P. Horažďovský¹, A. Tašková¹, Z. Konopa¹, R. Pohnán²,
J. Mališ³, K. Česlarová³, V. Hytych¹

¹Oddělení hrudní chirurgie, Thomayerova nemocnice, Praha;

²Chirurgická klinika, II. LF UK a ÚVN, Praha; ³7. polní nemocnice Armáda České republiky

SUMMARY

Minimally invasive lung resection – initial experience in the Czech Republic

Introduction: The aim of this work is to present experience with implementation of a minimally invasive lung resection program.

Methods: A retrospective study of 123 patients (69 women; mean age 65.5 years) treated with 124 video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomies between 2012 and 2016 was performed at our institution. VATS lobectomy was performed for lung cancer (n = 95), other pulmonary neoplasms (n = 6) and non-neoplastic diseases (n = 21). In lung cancer, systematic lymph node dissection was performed.

Results: The rate of intraoperative complications was 10.5 % (n = 13) and the conversion rate was 4.8 %. The postoperative mortality rate was 0.8 % (n = 1); one patient died due to respiratory failure during decompensated interstitial lung disease. Postoperative complications occurred in 26 patients (21 %). The mean drainage duration was 5.2 days (range, 2–28 days) and the mean postoperative length of hospital stay was 8.5 days (range, 4–30 days). The mean number of mediastinal nodes removed was 11.

Conclusions: VATS lobectomy is a safe and radical modality for treating early stages of lung cancer and should be considered as primary surgery in these cases.

Keywords: lung cancer, video-assisted thoracic surgery lobectomy

SOUHRN

Úvod: Cílem práce je prezentovat zkušenosti s implementací programu miniinvazivních plicních resekcí.

Metoda: V této práci bylo retrospektivně zhodnoceno 123 pacientů, u nichž bylo od roku 2012 do roku 2016 provedeno 124 VATS lobektomií (69 žen, průměrný věk 65,5 let). Pro plicní karcinom byla VATS lobektomie provedena v 95 případech, pro jinou malignitu v 8 případech a 21 operací bylo pro nenádorové onemocnění. U pacientů s plicním karcinomem byla provedena systematická mediastinální lymfadenektomie.

Výsledky: U 13 pacientů (10,5 %) byly zaznamenány pooperační komplikace a 6 (4,8 %) operací bylo konvertováno na otevřený výkon. Pooperační mortalita byla 0,8 %, jeden pacient zemřel na respirační selhání při dekompenzaci intersticiálního plicního postižení. Pooperační komplikace byly u 26 pacientů (21 %). Průměrná délka drenáže byla 5,2 dní (2–28) a průměrná délka hospitalizace 8,5 dní (4–30). Průměrně bylo při lymfadenektomii odstraněno 11 uzlin.

Závěry: VATS lobektomie je bezpečná a onkologicky radikální léčebná modalita časných stadií bronchogenního karcinomu a měla by být v těchto případech zvažována jako primární chirurgický výkon.

Klíčová slova: plicní karcinom, VATS lobektomie

ÚVOD

Od první videoasistované plicní lobektomie (VATS lobektomie) uplynulo již více než 25 let [1,2]. Za posledních 20 let docházelo k velmi pozvolnému prosazování této miniinvazivní operační techniky

na poli léčby karcinomu plic. Přestože bylo publikováno mnoho studií, které dokazují, že VATS lobektomie jsou spojené s menší pooperační morbiditou a lepší kvalitou života ve srovnání s otevřenými operacemi [3,4], zůstává podíl pracovišť zabývajících se těmito operacemi celosvětově i v České

republiky v menšině. Další, v minulosti často diskutovanou otázkou byla onkologická radikalita VATS lobektomií. I v tomto případě přinášejí mnohé studie důkazy o srovnatelném dlouhodobém přežívání pacientů po VATS lobektomiích [5,6,7].

V České republice bylo za rok 2016 provedeno celkem 1 034 plicních lobektomií a z toho 161 VATS lobektomií (15,6 %) [8]. Celosvětově je situace lepší, v USA se podíl VATS lobektomií pohybuje okolo 40 % [9]. V ESTS databázi byl v roce 2013 podíl zaznamenaných miniinvazivních resekcí 29 % [3].

Na oddělení hrudní chirurgie Thomayerovy nemocnice jsou VATS lobektomie prováděny od roku 2005, ale teprve od roku 2012 lze hovořit o zavedení programu VATS lobektomií s ustálením indikačních kritérií a operační techniky. V následující práci je publikováno retrospektivní zhodnocení souboru.

PACIENTI A METODA

Od roku 2012 do konce roku 2016 bylo na oddělení hrudní chirurgie Thomayerovy nemocnice provedeno 542 lobektomií a z toho 124 VATS lobektomií u 123 pacientů. V jednom případě byl v rozmezí čtyř týdnů proveden oboustranný výkon u pacientky s nádorovou duplicitou. Jednalo se o bilaterální synchronní výskyt dvou adenokarcinomů ve středním a levém horním laloku. Oba nádory byly ve stadiu IA. Podíl miniinvazivních operací činil 22 %. V souboru bylo 69 žen ve věku 28–79 let a 54 mužů ve věku 47–81 let.

Pacienti byli k operaci indikováni na multiobrovém pneumoonkochirurgickém semináři na základě provedeného CT, event. PET-CT vyšetření, bronchoskopického nálezu a funkčního vyšetření. Ve většině případů se jednalo o pacienty s periferním nemalobuněčným plicním karcinomem, nebo o pacienty s neověřeným plicním ložiskem, které bylo peroperačním histologickým vyšetřením diagnostikováno jako plicní malignita. K VATS lobektomii byli indikováni pacienti v klinickém stadiu I a II bez mediastinální lymfadenopatie a vzdálené generalizace. U žádného pacienta nebyl předoperačně indikovaný invazivní staging mediastinálních uzlin. Dále byli k VATS lobektomii indikováni pacienti s benigním onemocněním vyžadujícím resekci v rozsahu plicního laloku.

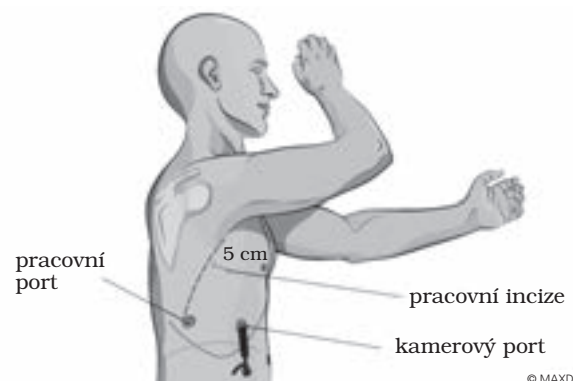
Standardním operačním výkonem byla VATS lobektomie prováděná z předního přístupu. Jedná se o anatomickou plicní resekci s disekcí struktur hilu a separátním ošetřením příslušné arterie, žíly a lobárního bronchu. Pacienti podstupovali výkon v celkové anestezii bez zavedení epidurálního katétru, se zajištěním ventilace kontralaterálního plicního křídla pomocí biluminální Robertshawovy intubační kanyly. Operace byla prováděna v poloze na boku s podložením hrudníku nebo zalomením operačního stolu a horní končetinou volně položenou tak, aby paže byla v horizontální rovině rame-

ne a s trupem svírala úhel 90 stupňů. Přístup do hrudníku byl pomocí pracovní incize a dvou portů. Pracovní incize v délce 4–5 cm byla provedena ve střední třetině spojnice dolního úhlu lopatky a prsní bradavky, před ventrálním okrajem m. latissimus dorsi. Pro snadnější přístup do mezižebního prostoru byl použit k oddálení okrajů svalů rozvěrač měkkých tkání. Incize pro kamerový port byla provedena po přehlédnutí celé pleurální dutiny pod optickou kontrolou v přední axilární čáře v úrovni vrcholu bránice a zadní pracovní port byl umístěn v zadní axilární čáře ve stejné úrovni jako kamerový (obr. 1). Při operaci byly preparovány a postupně přerušovány jednotlivé struktury plicního hilu příslušných laloků a nakonec rozdělena mezilaloková štěrbina (fissure last technique). Součástí operace pro primární plicní karcinom byla systematická mediastinální lymfadenektomie. Na konci operace byla v naprosté většině pleurální dutina drénována jedním silikonovým drénem (ve 3 případech byly použity drény dva) a drén byl napojen na drenážní systém s podtlakem 10–15 cm vodního sloupce. Léčba pooperační bolesti byla zabezpečena celkovým podáváním opiátových a neopiátových analgetik.

Tabulka 1: Typy operací

Operace	Počet	Frekvence
Pravá horní lobektomie	41	33,06 %
Střední lobektomie	12	9,68 %
Pravá dolní lobektomie	24	19,35 %
Levá horní lobektomie	27	21,77 %
Levá dolní lobektomie	16	12,90 %
Horní bilobektomie	2	1,61 %
Dolní bilobektomie	2	1,61 %

Obrázek 1: Poloha pacienta při operaci a umístění pracovní incize a portů



© MAXDORF, 2014

Publikováno s laskavým svolením nakladatelství Maxdorf.

VÝSLEDKY

Nejčastěji provedeným výkonem byla v 33 % pravostranná horní lobektomie. Podíl ostatních operací ukazuje tabulka 1.

Ve 103 případech byla operace provedena pro maligní diagnózy, 95 pacientů mělo primární plicní karcinom, 4 pacienti podstoupili operaci pro metastázu kolorektálního karcinomu a 4 pro jinou malignitu. Pro benigní onemocnění byla VATS lobektomie provedena u 21 pacientů. Jednotlivé dia-

Tabulka 2: Maligní diagnózy

Histologie	Počet
Adenokarcinom	53
Epidermoidní karcinom	27
Neuroendokrinní karcinom (grading I a III)	15
Metastáza	4
Sarkom	2
Lymfom	2
Celkem	103

Tabulka 3: Benigní a nenádorové diagnózy

Diagnóza	Počet
Bronchiektázie	4
Granulom	4
Sy středního laloku	4
Chondrohamartom	3
Cévní malformace	3
Hemangiom	1
Plicní absces	1
Hemoptýza	1
Celkem	21

Tabulka 4: Patologický staging pacientů s bronchogenním karcinomem

Stadium	Počet	Frekvence
Ia	47	49,50 %
Ib	27	28,40 %
IIa	13	13,70 %
IIb	1	1,10 %
IIIa	5	5,30 %
Nestanoveno	2	2,10 %
Celkem	95	100 %

gnózy jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. Tabulka 4 ukazuje patologický staging pacientů s bronchogenním karcinomem.

Peroperační komplikace a konverze

Celkem v 13 případech (10,5 %) byly zaznamenány peroperační komplikace. Nejčastěji se jednalo o krvácení pro poranění větve pulmonální artérie nebo plicní žíly, dále pak selhání uzávěru bronchu, srdeční arytmií, poranění bronchu a poranění bránice portem. Ke konverzi na anterolaterální torakotomii jsme byli nuceni přistoupit v 6 případech (4,8 %), z toho ve 2 případech pro krvácení z pulmonální artérie a jednou pro krvácení z plicní žíly. V ostatních případech byla příčinou konverze hilová lymfadenopatie (1x), centrální tumor (1x) a fibrotizace tkání plicního hilu (1x).

Pooperační mortalita a morbidita

Pooperační mortalita byla 0,8 %, jeden pacient zemřel na respirační selhání při dekompenzaci intersticiálního plicního postižení. Pooperační komplikace byly u 26 pacientů (21 %). Nejčastější komplikací byla fibrilace síní, dále únik vzduchu do drénu trvajícím déle než 7 dní a ranné komplikace. Počty pooperačních komplikací jsou uvedeny v tabulce 5. Redrenáž po odstranění hrudního drénu vyžadovalo sedm pacientů a dva pacienti podstoupili v pooperačním období operační revizi (1x pro dehiscenci operační rány pro infekční komplikaci a 1x pro krvácení z mediastinální artérie).

Na našem pracovišti je mediastinální lymfadenektomie nedílnou součástí resekcí pro plicní karcinom. Z celkového počtu 95 resekcí nebyla mediastinální lymfadenektomie provedena dvakrát. V prvním případě se jednalo o pacienta se závažnou srdeční arytmií, kde byla operace ukončena bez provedení mediastinální lymfadenektomie, a v druhém případě nebyly u pacienta s NEC I v odebraném mediastinálním tuku nalezeny žádné uzliny. V ostatních případech se podařilo odstranit alespoň jednu etáž spádových lymfatických uzlin. Nejčastěji byly odebrány 4 etáže N1 a N2 uzlin. Četnost počtu odebraných etáží uzlin ukazuje tabulka 6. V našem souboru byl průměrný počet odstraněných uzlin 11.

Průměrná délka hospitalizace byla 8,5 dní (4–30) a průměrná délka drenáže 5,2 dní (2–28). U pacientů bez komplikací činila délka pobytu v nemocnici 6,5 dní a délka drenáže 4,4 dny.

DISKUZE

V poslední dekádě došlo k rozšíření VATS lobektomií a mnoho pracovišť zařadilo tuto metodu do léčby pacientů s plicním karcinomem, zejména ve stadiu I. Přesto zatím zůstává VATS lobektomie v porovnání s otevřeným přístupem v minoritě. Naše iniciační zkušenosti nás vedou k pokračování

a dalšímu rozvíjení programu VATS lobektomií tak, aby v budoucnu mohla být VATS lobektomie operační metodou volby pro pacienty s plicním karcinomem ve stadiu I a II.

Často diskutovanou otázkou je bezpečnost mini-invazivních plicních resekcí. Největší obavou je riziko masivního, někdy označovaného jako katastrofické, krvácení. Katastrofické krvácení je definováno nutností provést extenzivnější výkon k jeho zvládnutí a jeho četnost se uvádí okolo 2 % [10]. V našem souboru byly peroperační komplikace zaznamenány v 10 %, konverze na torakotomii ke kontrole krvácení byla provedena ve třech případech a ani v jednom případě jsme nebyli nuceni provést rozsáhlejší výkon. Všechny ostatní peroperační komplikace byly vyřešeny VATS přístupem.

Pooperační morbidita a mortalita po otevřených plicních resekcích se ve velkých souborech pohybuje mezi 28–32 %, resp. 0,3–2,5 % [11,12,13]. Mnohé práce ukazují snížení pooperační mortality a morbidity ve prospěch VATS lobektomií. Ve velkých souborech je pooperační morbidita 7,7–24,1 % a mortalita 0,2–2,5 % [6,7,14,15,16]. Jako nejčastější pooperační komplikace bývají uváděny prodloužený únik vzduchu (5,6–13,6 %) a kardiální komplikace, především fibrilace síní (2,9–10,8 %) [6,7,12].

Zaznamenaný vyšší podíl fibrilace síní (7,2 %) může být způsoben kontinuální monitorací srdečního rytmu během prvních 48 hodin po operaci. Fibrilace síní byla často pouze paroxysmální a asymptomatická. Nižší počet pacientů s prodlouženým únikem vzduchu (5,6 %) přisuzujeme operační technice, kdy nepreparujeme cévy v mezilalokové štěrbině, ale plicní parenchym disekujeme až po ošetření hilových struktur (fissure last technique).

Naše četnost peroperačních a pooperačních komplikací i morbidita koreluje s publikovanými soubory a srovnání ukazuje tabulka 7.

Tato práce podporuje skutečnost, že VATS lobektomie jsou dostatečně onkologicky radikální výkony jako otevřené operace. Obavy o nedostatečnou radikaliitu mohou vycházet z možnosti nedostatečně provedené mediastinální lymfadenektomie. Japonští autoři ukazují, že lobektomie s adekvátní mediastinální lymfadenektomií je možná a porovnatelná s otevřenou operací [17,18]. Denlinger et al. ve své práci uvádí nižší počet vyšetřených uzlin při VATS lobektomiích ve srovnání s otevřenou operací, především v subkarinární oblasti vlevo, avšak bez vlivu na prognózu pacienta [19].

Na našem pracovišti provádíme mediastinální lymfadenektomii při VATS resekcích stejně jako při klasických; v oblastech 4R, 5, 6, 7, 8, 9. Pří-

Tabulka 5: Pooperační morbidita

Komplikace	Počet	
Fibrilace síní	9	7,20 %
Airleak > 7 dní	7	5,60 %
Ranné	5	4,10 %
Bronchopneumonie	3	2,40 %
Chylothorax	1	0,80 %
Hemothorax	1	0,80 %
Celkem	26	21 %

Tabulka 6: Počet etází lymfatických uzlin (N1 + N2)

Počet etází	Četnost odstranění
0	2x
1	1x
2	12x
3	22x
4	32x
5	9x
6	14x
7	3x

Tabulka 7: Souhrn publikací VATS lobektomií

	Počet pacientů	Mortalita (%)	Morbidita (%)	Konverze (%)
Roviaro [15]	259	0,84	7,7	23
McKenna [7]	1 100	0,80	15,3	2,5
Flores [12]	398	0,20	24,1	17,5
Gonzales [6]	200	2,50	21	14,5
Prezentovaný soubor	124	0,80	21	4,8

Tabulka 8: Porovnání mezi skupinou A a B

	Celkem	Skupina A	Skupina B
Peroperační komplikace	13 (10,5 %)	10	3
Konverze	6 (4,8 %)	5	1
Počet uzlin (medián)	10,5 (0–42)	10	11
Délka drenáže (dny)	5,2 (2–28)	5,6 (3–28)	4,7 (2–9)

slušné hilové uzliny během operace odstraňujeme samostatně, pouze pokud brání dalšímu postupu výkonu, jinak jsou spolu s intraparenchymatózními uzlinami vyšetřovány v resektátu plicního laloku. Z tohoto důvodu nebylo možné hodnotit zvlášť počty N1 uzlin. V souboru byl průměrný počet odstraněných uzlin 11 a nejčastěji byly vyšetřeny čtyři oblasti uzlin. U pěti pacientů byly při definitivním histologickém vyšetření popsány metastázy v mediastinálních N2 uzlinách, které však nebyly prokázány provedenými předoperačními vyšetřeními.

Za účelem posouzení erudice a zdokonalování se v operační technice VATS lobektomií jsme rozdělili soubor na dvě skupiny. Ve skupině A byla zahrnuta první polovina souboru a ve skupině B druhá polovina souboru. Srovnání obou skupin ve zvolených parametrech ukazuje tabulka 8. Z údajů vyplývá, že naprostá většina peroperačních komplikací a konverzí byla ve skupině A. Doba drenáže byla kratší ve skupině B. Toto lze vysvětlit vzrůstající erudicí v operační technice. Naproti tomu se počet odebraných uzlin výrazněji neměnil.

ZÁVĚR

VATS lobektomie je bezpečná a onkologicky radikální léčebná modalita časných stadií bronchogenního karcinomu a měla by být považována za rovnocennou otevřené lobektomií. Na druhou stranu VATS lobektomie nabízí některé potenciální výhody, jako jsou kratší doba hospitalizace, snížení pooperačních komplikací a příznivější kosmetický efekt. Z našich zkušeností vyplývá, že VATS lobektomie by měla být ve stadiu I a II plicního karcinomu zvažována jako primární chirurgický výkon.

LITERATURA

- Roviaro G, Rebuffat C, Varoli F, Vergani C, Mariani C, Maciocco M. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2(3):244–247.
- Hytých V, Horazdovsky P, Pohnan R et al. VATS lobectomy, history, indication, contraindication and general techniques. *Bratisl Med J* 2015; 116(7):400–403.
- Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small cell lung cancer: A propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2016; 49(2): 602–609.
- Park BJ, Ishill NM, Flores RM et al. Prospective comparison of postoperative quality of life (QOL) in patients undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008; 26:0–1.
- Lee PC, Nasar A, Port JL et al. Long-term survival after lobectomy for non-small cell lung cancer by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(3):951–961.
- Gonzalez D, de la Torre M, Paradel M et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: 3-year initial experience with 200 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(1):21–28.
- McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(2):421–426.
- Schutzner J. Počet hrudních výkonů v České republice v roce 2016. Podzimní setkání hrudních chirurgů 3. 11. 2017, Praha, Česká republika.
- Blasberg JD, Seder CW, Levenson G, Shan Y, Maloney JD, Macke RA. Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: Current Practice Patterns and Predictors of Adoption. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(6):1854–1862.
- Flores R, Ihekweazu U, Dycoco J. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy: catastrophic intraoperative complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 1412–1417.
- Allen MS, Darling GE, Pechet TTV et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(3):1013–1020.
- Flores RM, Park BJ, Dycoco J et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(1): 11–18.
- Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(2):247–254.
- Daniels L, Balderson S, Onaitis M, D'Amico T. Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 860–864.
- Roviaro G, Varoli F, Vergani C, Nucca O, Maciocco M, Grignani F. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126(3):725–732.
- Whitson B, Andrade R, Boettcher A et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; (83):1965–1970.
- Sagawa M, Sato M, Sakurada A, Matsumura Y, Endo C, Handa M. A prospective trial of systematic nodal dissection for lung cancer by video assisted thoracic surgery: can it be perfect? *Ann Thorac Surg* 2002; 73:900–904.
- Kondo T, Sagawa M, Tanita T et al. Is complete systematic nodal dissection by thoracoscopic surgery possible? A prospective trial of video-assisted lobectomy for cancer of the right lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:651.
- Denlinger CE, Fernandez F, Meyers BF et al. Lymph Node Evaluation in Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy versus Lobectomy by Thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(6):1730–1736.

Došlo: 10. 5. 2018

Adresa:

MUDr. Pavel Horazdovský
Oddělení hrudní chirurgie
Thomayerova nemocnice
Videňská 800
140 59 Praha 4-Krč
Česká republika
e-mail: pavel.horazdovsky@ftn.cz

Benigní stenózy velkých dýchacích cest. Srovnání dvou sestav nemocných z let 1998–2003 a 2014–2016

M. Marel¹, M. Trefný¹, F. Petřík¹, D. Rakita¹, J. Kotrbová¹, L. Fila¹, L. Čapková²

¹Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha;

²Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SUMMARY

Benign stenoses of the large airways. Comparison of two patient samples from the years 1998–2003 and 2014–2016

Benign stenoses (BS) of the large airways are a persistent clinical problem; the opinions on their treatment are varied. To find out how the management of BS was changing, two patient samples from the years 1998–2003 (n = 80) and 2014–2016 (n = 54) were compared. There were no changes in composition of the samples with regard to the most common cause, namely intubation or tracheostomy (77 % and 87 %). Similarly, there was no difference in the time interval from the cause to diagnosis of BS which was two to three months. By contrast, the age of patients increased significantly from 54 to 64 years and the proportion of patients undergoing surgery dropped significantly from 47 % to 26 %. The effect of bronchoscopic treatment was similar; patients in the first sample were significantly less frequently stented (27 % vs. 53 %). Stent-related complications were observed in 23 % and 41 % of patients in the two samples; the other interventional bronchoscopy procedures were only rarely accompanied by complications. We do not change the recommended algorithm of care for these patients, as developed by our team and published in *Respiration* in 2005, and still consider surgery as the gold standard in the treatment of BS. In patients unable to undergo surgery, interventional bronchoscopy is an effective approach to BS therapy. The last part of the article summarizes available information on the development, diagnosis and treatment of BS of the large airways.

Keywords: benign stenoses of the large airways, diagnosis, treatment

SOUHRN

Benigní stenózy (BS) velkých dýchacích cest jsou trvajícím klinickým problémem, názory na jejich léčbu nejsou jednotné. S cílem zjistit, jak se mění management BS, jsme porovnali dva soubory nemocných z let 1998–2003 (n = 80) a 2014–2016 (n = 54). Nemění se složení nemocných s BS, co se týče nejčastější vyvolávající příčiny, kterou je intubace či tracheostomie (77 % a 87 %). Neliší se ani interval od vyvolávající příčiny do diagnózy BS, který je 2 až 3 měsíce. Naopak významně se zvýšil věk nemocných z 54 na 64 let a poklesl významně počet operovaných ze 47 % na 26 %. Bronchoskopická léčba byla obdobně efektivní, významně méně jsme nemocné stentovali v prvním souboru (27 % vs. 53 %). Komplikace po stentingu jsme pozorovali u 23 % a u 41 % nemocných ve dvou souborech, ostatní výkony intervenční bronchoskopie byly provázeny komplikacemi vzácně. Námí doporučený algoritmus péče o tyto nemocné, publikovaný v časopise *Respiration* v roce 2005, neměníme a i nadále považujeme operační řešení BS za zlatý standard. U nemocných, kteří nejsou schopni operaci podstoupit, je intervenční bronchoskopie účinnou metodou léčby BS. Na závěr tohoto sdělení uvádíme všechny nám známé informace o vzniku, diagnostice a léčbě nemocných s benigními stenózami velkých dýchacích cest.

Klíčová slova: benigní stenózy velkých dýchacích cest, diagnostika, léčba

ÚVOD

Benigní stenózy (BS) velkých dýchacích cest, nejčastěji postintubační, jsou trvalým klinickým problémem, který zahrnuje prevenci, diagnostiku i léčbu. Ač se o toto často život ohrožující onemocnění lékaři intenzivně zajímají více než 50 let [1], zůstává dosud mnoho otázek nezodpovězených.

Vzhledem k tomu jsme se rozhodli celou tuto problematiku znovu podrobně prostudovat, vyhledat recentní informace z domova i ze světa. Díky dvěma sestavám těchto nemocných z Pneumologické kliniky, 2. LF UK a FN Motol z let 1998–2003 a z let 2014–2016 [2,3] můžeme využít i naše dosavadní zkušenosti a porovnat, jak a co se v péči o tyto nemocné mění.

Vlastní zkušenosti 1998–2003

V první sestavě bylo 80 nemocných, 53 mužů a 27 žen, medián jejich věku byl 54 let. 62 stenóz (77 %) bylo postintubačních. 50 nemocných mělo stenózu po předchozí orotracheální intubaci (O-T) s následně zavedenou tracheostomickou (TS) kanylou (62 %), 12 nemocných (15 %) mělo pouze O-T intubaci trávající 1 až 21 dní, v průměru 9 dní. 18 stenóz (23 %) vzniklo z jiných příčin. Jednalo se o nemocné s ANCA asociovanou vaskulitidou (Wegenerovou granulomatózou), polychondritidou, amyloidózou, subtotální rupturou pravého hlavního bronchu, 3x šlo o stav po plicní transplantaci, 2x o idiopatickou subglotickou stenózu aj. Stenózy vznikly nejčastěji 2 až 3 měsíce od ukončení O-T intubace či TS, viz tabulka 1.

Při úvodní rigidní bronchoskopii v celkové anestezii jsme dilatovali s dostatečným efektem 78 stenóz, u dvou vzhledem k masivní fibrózní tkáni jsme se spokojili s vytvořením fonačního kanálu, ventilace u nich byla zabezpečena pomocí TS. 22 nemocným (27 %) jsme zavedli stent/y (nejčastěji přímé Dumonovy silikonové stenty). Většinou proto, že byli v úvodu naší léčby inoperabilní. Šesti nemocným jsme stent odstranili (v průměru po 8 měsících) a čekali na reakci stenózy po jejich odstranění. Po odstranění stentu byli 4 nemocní bez rekurence stenózy, u 1 se stenóza obnovila a byl resekován, o 1 nemocném jsme nezískali žádné informace. 6 nemocných se stentem během doby sledování zemřelo na jiné příčiny, než byla benigní stenóza, 10 bylo v době ukončení sledování v dobrém stavu se stentem (stent měli od 3 měsíců do 3 let). Komplikace stentingu se vyskytly u 5 nemocných (23 %), jednalo se o migraci stentu (3x) a vznik významných granulací při okrajích stentu (2x).

38 nemocných (47 % z celého souboru) jsme odeslali k resekci BS end-to-end, délka resekovaného úseku kolísala mezi 2 a 5,5 cm. Známky restenózy jsme pozorovali u 8 nemocných (21 %), u 6 nemocných jsme komplikace zvládli intervenční bronchoskopií (2x vložení stentu), 2 nemocní byli reoperováni (13 a 28 měsíců po prvním výkonu) a dále byli bez rekurence.

42 nemocných bez chirurgické resekce mělo následující osud: 10 jich zemřelo (6 se stentem, 3 po jiné bronchoskopické intervenci, 1 s TS). Souvislost BS s úmrtím jsme prokázali pouze 1x. 31 nemocných bylo k datu hodnocení (září 2003) na živu, 1 nemocný se ztratil ze sledování. Z 31 žijících bylo 10 trvale se stentem, 4 nemocní po odstranění stentu byli v pořádku, 6 s trvalým TS, 11 nemocných s intervenční bronchoskopickou léčbou je trvale bez recidivy BS. Celkově byla bronchoskopická léčba úspěšná u 35 nemocných, což je 44 % celého souboru. Komplikace bronchoskopických výkonů (laser, elektrokauterizace, core out) byly vzácné, jeden nemocný musel být pro otok v subglotickém prostoru sledován po výkonu jeden den na ARO. Na základě našich zkušeností jsme navrhli algoritmus postupu péče o tyto nemocné, viz obrázek 1.

Vlastní zkušenosti 2014–2016

S odstupem 11 let od ukončení prvního pozorování jsme v roce 2014 začali opět sledovat postup diagnostiky a léčby těchto nemocných. Do konce roku 2016 jsme vytvořili soubor 54 nemocných s benigními stenózami velkých dýchacích cest, 36 mužů a 18 žen, medián věku 64 let. Při nebo po ukončení TS vznikla stenóza u 34 nemocných (63 %). Doba trvání TS se u těchto nemocných výrazně lišila, od 24 dní až po 7 let, medián 3 měsíce. U 13 (24 %) vznikla stenóza jen po O-T intubaci trávající 1 až 19 dní, medián 7 dní. U 7 nemocných (13 %) vznikla stenóza bez intubace (3x po anastomóze end-to-end po plicní transplantaci či po sleeve resekci lobárního bronchu, 2x při polychondritidě). Odstup vzniku stenózy pouze po O-T intubaci byl 5 až 240 dní, medián 2 měsíce. Při nebo po ukončení TS (n = 34) vznikla stenóza rovněž ve velkém časovém rozpětí, trávícím od 3 dnů až po 17 let, medián byl 3 měsíce.

Stejně jako v sestavě nemocných z let 1998 až 2003 jsme i všem 54 nemocným v letech 2014 až 2016 prováděli bronchoskopii v celkové anestezii s okamžitou dilatací stenózy pomocí rigidního tu-

Tabulka 1: Příčiny stenóz, trvání intubace a/nebo TS, interval do vzniku stenóz

Příčina stenózy	n	Trvání intubace či TS (medián)	Čas do vzniku stenózy (medián)
Po, event. při TS	50	7 dní–7 let, 2 měsíce	1 měsíc až 60 let 2 měsíce
Jen O-T intubace	12	1–21 dní 9 dní	14 dní–6 měsíců 3 měsíce
Jiné příčiny	18	–	1 měsíc až 15 let 3 roky

O-T – orotracheální intubace, TS – tracheostomie

busu (core out) o průměru 11 mm. Pokud byl nemocný vhodným kandidátem operačního řešení, spokojili jsme se s tímto rozšířením dýchacích cest a indikovali co nejdříve chirurgickou resekci (n = 14). Pokud nemocný nebyl vhodným kandidátem operace a měl stenózu typu „web like“, tedy omezenou na cca 1 cm délky trachey, odstranili jsme vazivovou stenózu pomocí ND YAG laseru či pouhým core out a dále sledovali (n = 11). U zbylých 29 nemocných (53 %) jsme zhodnotili stenózu jako „komplexní“ (viz obrázek 2) a zavedli různé typy stentů. Nejčastěji (12×) jsme zavedli silikonový Dumonův přímý stent, 8× biodegradabilní stent (ELLA), 5× Y Dumonův stent, 3× T tubus a 1× Ultraflex covered (Boston Scientific).

Ze 14 operovaných jsme pozorovali u tří restenózy, dvě byly vyřešeny jen intervenční bronchoskopií, 1× laserem a jedenkrát přechodným zavedením Dumonova stentu. Jednomu nemocnému jsme zavedli T tubus. Z 11 nemocných s „web like“ stenózou, léčených pouze core out dilatací a laserem, zrecidivovali 2, jedenkrát byla recidiva zvládnuta opakovanou laserovou intervencí, 1× TS. Ve skupině 29 stentovaných nemocných jsme u 8 nemocných s biodegradabilním stentem pozorovali 5× úspěch, tři recidivy jsme zvládli zavedením jiného stentu (2×) a 1× T tubusem. Viz obrázek 3a a 3b, kde je foto biodegradabilního stentu po zavedení a po 8 měsících „vrostlý“ do stěny trachey. Z ostatních 21 nemocných se stentem byl 7× stent úspěšně, bez recidivy odstraněn po 6 až 12 měsících (medián 8). 14 nemocných mělo stent trvale. U 12 nemocných (41 %) jsme pozorovali při dlouhodobém stentování různé komplikace (u 7 nemocných vícenásobné). Nejčastěji byly nad či pod stentem pozorovány granulace, 6×, nebo restenóza 4×. Dislokaci stentu jsme zjistili u 7 nemocných, stent byl obturován sekretem 2×. Tyto komplikace byly řešeny buď přiřítím stentu, či zavedením nového, delšího stentu, anebo zavedením T tubusu 1× a TS kanylací u 5 nemocných. 3 nemocní během sledování zemřeli na svá základní onemocnění, bez souvislosti s benigní stenózou dýchacích cest.

Stent byl získán a implantován nemocnému v rámci projektu „Biodegradabilní stenty v řešení stenóz velkých dýchacích cest,“ Interní grantová agentura

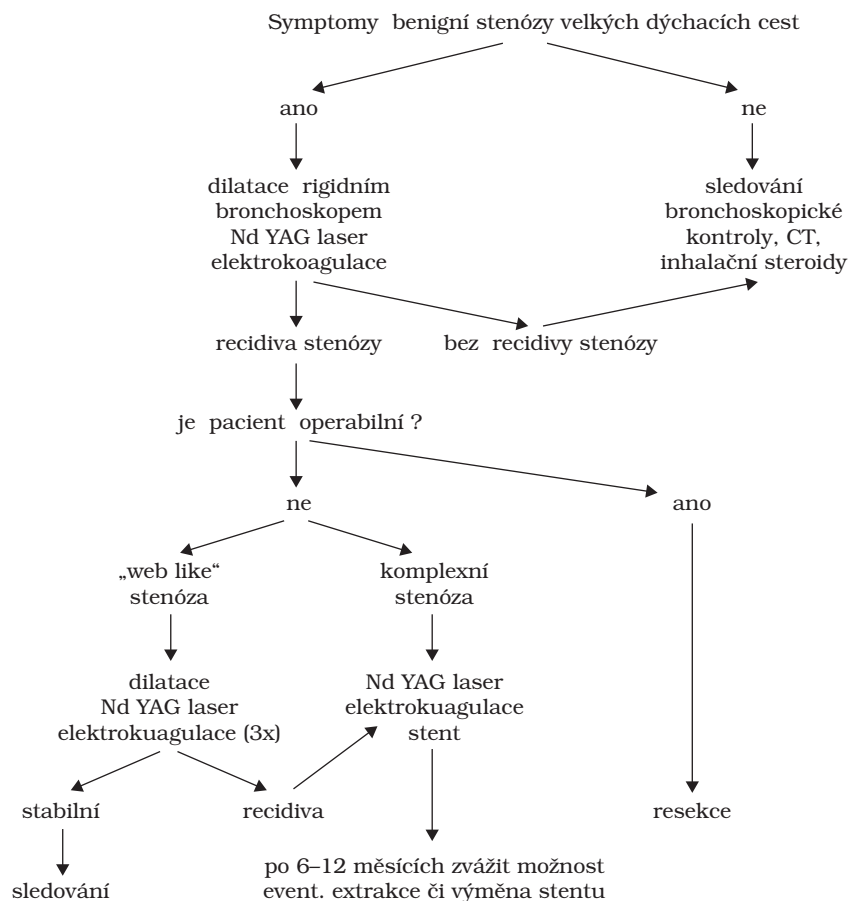
Ministerstva zdravotnictví České republiky (NT 14146-3/2013), vedený Pneumologickou klinikou 1. LF UK a Thomayerovou nemocnicí.

Celkově hodnotíme výsledky tak, že 14 nemocných (26 %) bylo vyléčeno resekci end-to-end a tato léčba měla nejlepší výsledky (2 restenózy byly zvládnuty intervenční bronchoskopií, 1× zavedením T tubusu). Pouze bronchoskopickou intervencí (včetně přechodné stentáže) bylo vyléčeno 21 osob (38 %). Zbylých 19 nemocných má buď trvalé TS (6×), T tubus (3×), či ponechaný stent (10×).

Srovnání sestav nemocných 1998–2003 vs. 2014–2016

Nemocných s benigními stenózami na našem pracovišti přibývá. Oproti novým 13 nemocným ročně v letech 1998 až 2003 jsme ve třech letech recentní studie měli 18 nových nemocných za rok ($p = 0,01$). Etiologie stenóz se nemění, **věk nemocných byl v naší druhé sestavě významně vyšší**, 64 vs. 54 let ($p = 0,0012$). Odstupy vzniku stenóz od ukončení O-T byly dříve 3 měsíce, nyní 2 měsíce.

Obrázek 1: Algoritmus postupu péče o nemocné s benigními stenózami velkých dýchacích cest na základě zkušeností s 80 pacienty z let 1998–2003 [2]

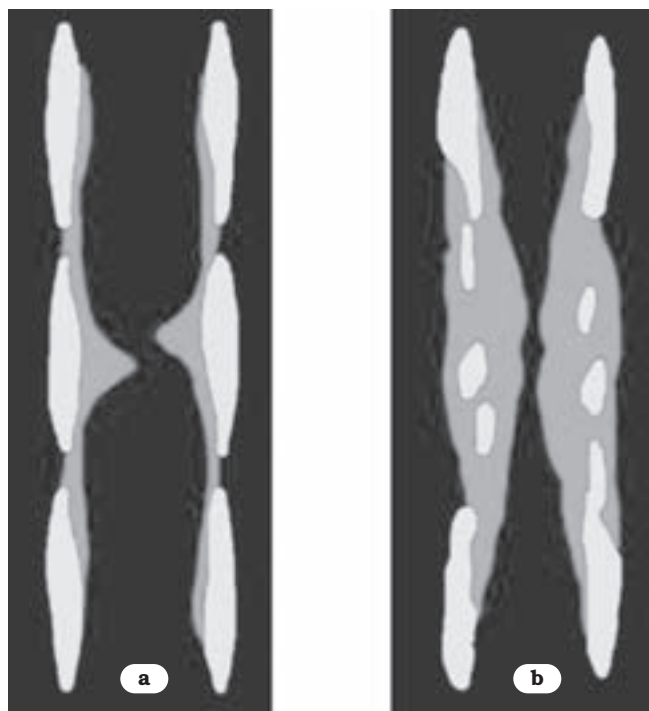


ce. Po ukončení TS byly dříve 2 měsíce, nyní 3 měsíce, tedy se významně nemění. **K operaci jsme odeslali z první sestavy nemocných 47 %, nyní významně méně 26 %** ($p = 0,0197$). Počty v šech recidiv (tedy i zvládnutých intervenční bronchoskopií) (21 %) se nemění. **Stent jsme vložili nemocným v sestavě z let 2014–2016 významně častěji, 53 % vs. 27 % v sestavě z let 1998–2003** ($p = 0,0039$). Nevýznamně více nemocných zůstává na TS, dříve 8 % vs. nyní 11 % ($p = 0,2847$). V sestavě z let 1998–2003 jsme zhodnotili za „bronchoskopicky (BRS) vyřešené“ 44 % (31 % bez stentu) nemocných, nyní 57 % (38 % bez stentu), ($p = 0,1691$; $p = 0,6709$). Obě sestavy z tohoto hlediska nebyly významně rozdílné. Souhrnně jsou obě sestavy porovnány v tabulce 2.

DISKUZE

Na začátku tohoto sdělení jsme uvedli, že existuje stále mnoho nezodpovězených otázek, spojených s benigními stenózami velkých dýchacích cest. Dovolíme si některé z nich čtenáři předložit a zároveň uvedeme nejznámější odpovědi na ně. Známe predisponující faktory vzniku benigních stenóz? Všechny jistě ne, známá je koincidence stenóz a výskytu keloidních jizev, tušíme jakousi genetickou predispozici, ale co stimuluje fibroblas-

Obrázek 2: Web like stenóza (a) a komplexní stenóza (b)



ty k zvýšené produkci vaziva u některých osob, přesně nevíme. Víme o všech rizikových situacích, které BS vyvolávají? Snad ano, jsou to bezpochyby orotracheální intubace (O-T), tracheotomie s vložením tracheostomické kanyly (TS), trauma. Existují ale i idiopatické stenózy velkých dýchacích cest, stenózy při lokalizovaném nahromadění amyloidu, při Wegenerově granulomatóze (dnes nazývané granulomatóza s polyangiitidou), při polychondritidě, při infekcích. Jak dlouhé musí být působení rizikových faktorů? Existuje bezpečná doba intubace? U koho z osob vystavených riziku vznikne tato stenóza? Jaké jsou optimální způsoby diagnostiky? Jaký musí být průměr trachey, abychom nepochybovali, že slyšíme inspirační stridor? Jistě jsou přínosné bronchoskopie, spirometrie, CT, ale nabízí se otázka, zda neexistuje jiný biomarker, upozorňující na riziko vzniku BS? Jaký je optimální algoritmus léčby? Je to rychlá bronchoskopická dilatace a následná resekce end-to-end? I u „web like“ stenóz? Nebo lze všechny BS řešit endoskopicky, tedy po provedené dilataci (včetně např. laserové ablace) čekat, zda dojde k recidivě, a pak (nebo ihned po dilataci) zavést stent? Na jak dlouho? U kolika procent nemocných po odstranění stentu dojde k recidivě? A u kterých nemocných zavedený stent sám vyvolá další stenózu nad či pod dolním koncem? Jak často je stentáž velkých dýchacích cest provázána komplikacemi? Jak je to s použitím lokální léčby, bránící recidivě stenózy, např. s aplikací mitomycinu C, paclitaxelu či instilací kortikosteroidů? Jak dlouho musíme nemocné sledovat (čekat), zdali stenóza nezrecidivuje? Kolik procent nemocných s benigními stenózami operujeme a u kolika tento výkon vede k trvalému vyléčení? Jaké jsou komplikace resekce? Jak je zvládnutí? Jsou v současnosti i jiné možnosti léčby či zabránění recidivě stenóz velkých dýchacích cest? Jak vidno otázek přibývá, odpovědi jsou často nejasné.

Naše dosavadní, více než 25 let trvající zkušenosti, nás vedou k nejmenším pochybám o indikaci resekční léčby u komplexních benigních stenóz (BS) u pacientů, kteří tuto léčbu zvládnou. Jelikož se však jedná často o nemocné polymorbidní, mající za sebou různě dlouhou dobu pobytu na ARO odděleních, je takových nemocných menšina. Jak patrně z našich výsledků, lze odhadovat počet kandidátů resekce cca na 30–40 % ze všech nemocných s BS. Úspěšnost operací je velmi dobrá, a jak se zdá, stále se zlepšuje. Oproti dvěma nutným reoperacím v první sestavě jsme všechny recidivy v místě sutury end-to-end ve druhé sestavě vyřešili intervenční bronchoskopií. Pokud je nemocný z nejrůznějších důvodů inoperabilní, postupujeme v souladu s algoritmem na obrázku 1. Nejenom z našich zkušeností víme, že odstranění BS pouze metodami bronchoskopické dilatace, core out, či laserové ablace má šanci na trvalý úspěch, zejména u nemocných s „web like“ (prostou) stenózou. Jedná se obvykle cca o třetinu

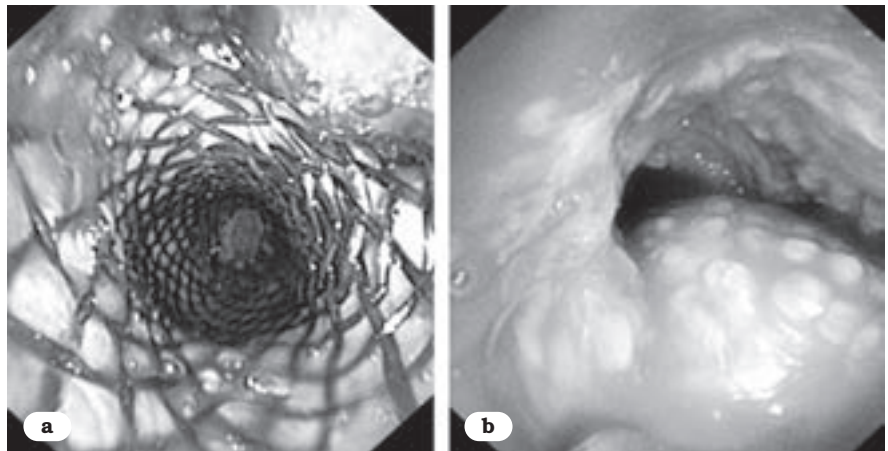
nemocných s BS. U ostatních inoperabilních nemocných s recidivou stenózy po úvodních dilatacích či po odstranění vazivových valů pomocí intervenční bronchoskopie, kterých je rovněž zhruba třetina, zvažujeme zavedení stentu, T tubusu nebo trvalou TS kanylaci. Každá z těchto metod má své výhody i rizika, své zastánce i odpůrce. Je jasné, že osoba, která neadekvátně reaguje na předchozí prostou intubaci (cca pět ze sta), bude s velkou pravděpodobností i v budoucnu reagovat na cizí tělesa v dýchacích cestách (stenty) tvorbou stenóz. Tedy při trvalém stentingu či TS kanylaci musíme počítat u cca 40 % těchto nemocných s komplikacemi, které mohou být i velmi závažné, někdy až život ohrožující. Ideální řešení neexistuje. Musíme stále zkoušet nové metody (včetně biodegradabilních stentů), a hlavně nemocné pečlivě sledovat, poučit je a vybavit zvlhčujícími inhalátory. Po mnoha letech zkušeností se stenty je nám jasné, že stent je pro svého nositele trvalým rizikem. Známé nemocné, kterým se po několika letech „dobrého soužití“ změnil stent v těžkého nepřítele. Dislokace, obturace hlenem, mykotické infekce, tvorba nové stenózy pod dolním či nad horním koncem stentu je vždy možná. Víme tedy dobře, že péče o nemocné s touto nejčastěji iatrogenní komplikací vyžaduje výbornou mezioborovou spolupráci, trpělivost, pokoru a maximální nasazení všech zúčastněných.

V další části zkusíme nalézt odpovědi na otázky související se vznikem, diagnostikou a léčbou nemocných s BS s využitím našich i zahraničních zkušeností.

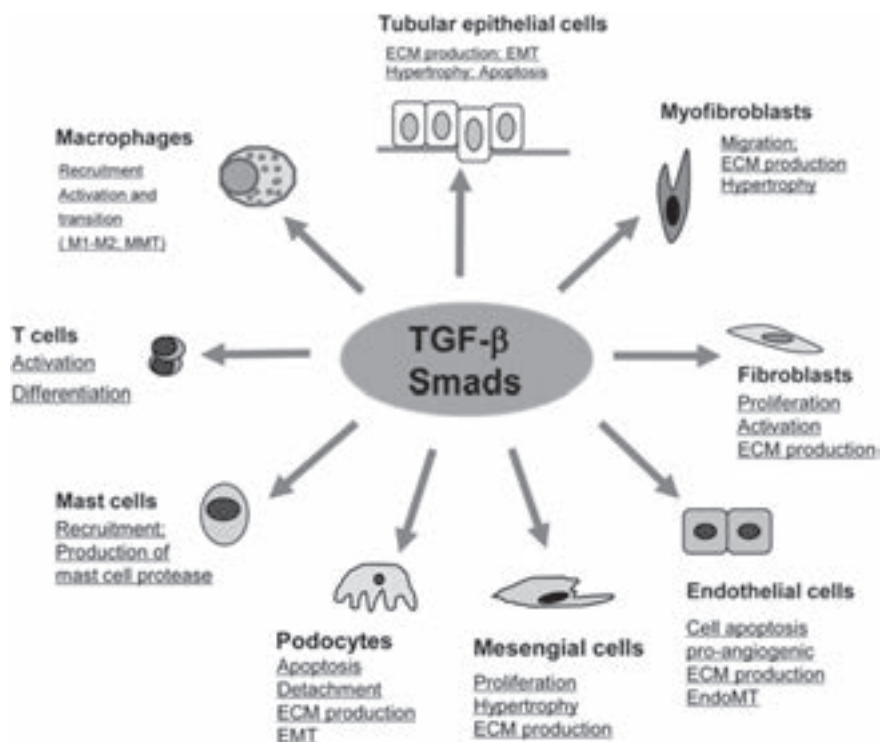
Co víme o predisponujících faktorech vzniku benigních (nejčastěji postintubačních) stenóz? Málo. Z vlastních zkušeností víme, že nemocní s BS trpí častěji výskytem keloidních jizev. Z patologicko-anatomického hlediska je keloid výsledkem excesivní reparativní reakce a je tvořený denzním kolagenním vazivem s minimem fibrocytů. Dále je známo, že benigní stenózy jsou způsobeny submukózní proliferací kolagenního vaziva s různou intenzitou zánětlivého

infiltrátu (lymfocyty, plazmocyty, makrofágy) a event. s hyperplazií epitelu nad ní. Co se týče morfologických změn v histologickém vyšetření, vše začíná tvorbou granulační tkáně (tj. pozorujeme hojně novotvořené kapiláry, aktivaci fibroblastů a různou míru kulatobuněčné či smíšené zánětlivé celulizace). V průběhu času dochází k vyžrávání kolagenního vaziva až do denzní kolagenní jizvy. Příčinou tohoto procesu je zřejmě zvýšený

Obrázek 3: Biodegradabilní stent po zavedení (3a) a po osmi měsících v trachei (3b). Foto prim. MUDr. František Petřík



Obrázek 4: Transformující růstový faktor beta (TGFβ) a jeho účinky



mechanický tlak na povrchové epitelie, vedoucí ke zvýšenému uvolňování transformujícího růstového faktoru beta (TGF β) a endotelinu. Zvýšená hladina TGF β vede fibroblasty ke zvýšené expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) jako potentního mediátoru angiogeneze, vedoucí k dělení a migraci endotelií a novotvorbě kapilár. Navíc TGF β může následně stimulovat (přes transkripční faktory Smad a signalizační MAP-kinázovou kaskádu) fibroblasty k transformaci v myofibroblasty, které proliferyjí a produkují extracelulární matrix (viz obrázek 4).

U fibrotizujících procesů byla detekována zvýšená exprese genů kódujících různé typy kolagenů (I, III, V, VI) a dalších proteinů extracelulární matrix (např. fibronektinu a COMP – oligomerního matrixového proteinu). Zvýšená exprese těchto genů je provázána snížením aktivity enzymů, degradujících extracelulární matrix, neboť ty jsou blokovány zvýšenou produkcí tkáňových inhibitorů metaloproteináz (TIMPS). Kombinace těchto biochemických a molekulárních změn vede k přehnané a nekontrolované akumulaci makromolekul extracelulární matrix v postižených tkáních a jejich excesivní fibrotizaci [4].

Jaké jsou rizikové faktory vzniku BS?

Autoři se shodují, že nesporným rizikovým faktorem je orotracheální intubace, spojená s ischemií sliznice a s následným porušením sliznice (ulcerace). Ke stenózám velkých dýchacích cest vedou i zánětlivá onemocnění, jako je TBC či vaskulitidy (granulomatóza s polyangiitidou – dříve Wegenero-

va granulomatóza). K rozvoji přispívá hypoxie, vysoký tlak v balónku, délka intubace, inhalace kouře a iradiace. Speciální skupinou onemocnění jsou tzv. idiopatické subglotické (jizevnaté) stenózy, postihující ženy mezi 30. a 50. rokem, které nebyly intubovány, ani nemají jiné rizikové faktory BS. U těchto nemocných někteří autoři považují za rizikový faktor i gastro-ezofageální reflux a familiární výskyt [5]. Dalšími vzácnějšími příčinami BS mohou být tracheální bakteriální infekce, histoplazmóza a difterie, relabující polychondritida, polyarteritis, tracheobronchopathia osteochondroplastica, skleroderma, trauma velkých dýchacích cest nebo amyloidóza aj.

U kolika procent z intubovaných nemocných lze očekávat vznik BS?

Podle starší práce z roku 1981 [6], kdy bylo prospektivně sledováno 150 nemocných s O-T intubací či s TS, byla po O-T intubaci BS prokázána u 19 %, po TS dokonce u 65 %. V posledních 15 letech se dobře ví, že rizikem pro vznik BS je vysoký tlak v těsnícím balónku O-T katetrů, a proto se přechází na tzv. high-volume low pressure (HVLP) O-T katetry. Podle některých autorů [7] byl u 101 nemocného po operaci srdce manometrem prokázán vyšší tlak v balónku než 30 cm H₂O u 91 % nemocných. I po přechodu na „nízkotlaké“ těsnící balónky bylo prokázáno, že v nich tlak kolísá a podle jedné práce byla kritická hodnota překročena u 73 % nemocných [8]. Ischemické změny v tracheální sliznici i při použití HVLP vznikají

Tabulka 2: Porovnání dvou sestav nemocných s benigními stenózami velkých dýchacích cest

	1998–2003	2014–2016	p-value
Počet nemocných s benigní stenózou velkých dých. cest	80	54	
Medián věku	54 let	64 let	p = 0.001252
Počet nemocných jen s O-T intubací	N = 12/80	N = 13/54	p = 0.2729
Medián délky intubace	9 dní	7 dní	
Počet nemocných s TS	N = 50/80	N = 34/54	p = 1.0000
Medián délky nosičství TS	2 měsíce	3 měsíce	
Operace z celého souboru	38/80 (47 %)	14/54 (26 %)	p = 0.0197
Recidiva z operovaných	8/38 (21 %)	3/14 (21 %)	p = 1.000
Stent vložen	22/80 (27 %)	29/54 (53 %)	p = 0.0039
Na TS zůstalo	6/80 (8 %)	6/54 (11 %)	p = 0.2847
Úspěch BRS léčby	35/80 (44 %) se stentem	31/54 (57 %) se stentem	p = 0.1691
	25/80 (31 %) bez stentu	21/54 (38 %) bez stentu	p = 0.6709

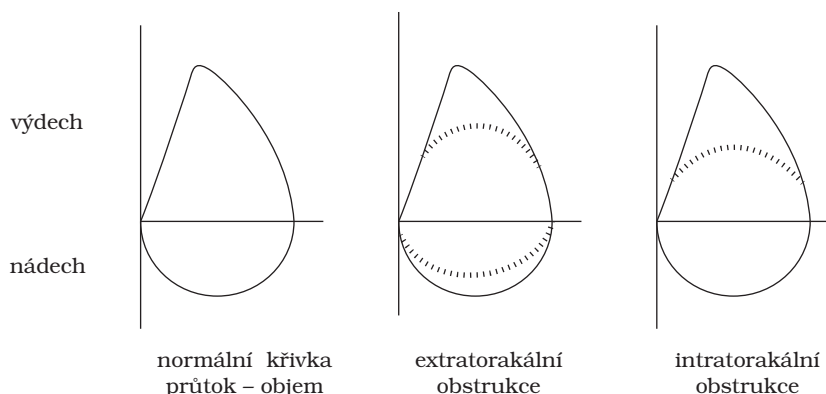
u 31–95 % nemocných na UPV a z nich u 1–4 % vznikne různý stupeň BS [9]. Podle jiných autorů vzniká BS až u 6–21 % O-T intubovaných a u 0,6–21 % po TS [10]. BS může vzniknout již po 36 hodinové intubaci, s délkou intubace pak četnost narůstá. Podle Casasa et al. [11] dochází k zúžení dýchacích cest u nemocných po O-T intubaci či po TS až u 10–22 % takto léčených nemocných, avšak pouze 1–2 % z nich potřebují léčbu. Počty nově diagnostikovaných BS se odhadují na 4,9 případů na 1 milion obyvatel [12]. V souhrnném článku z nedávné doby [13] vznikne BS u nemocných po orotracheální intubaci u 6–21 % a po TS u 0,6–21 % přispívá doba trvání intubace, sepse a preexistující chronické onemocnění dýchacího ústrojí. V posledních letech (od roku 1985) se spíše ve světě než u nás stále častěji provádí tzv. perkutánní tracheostomie. Podle jedné ze studií vznikla významná stenóza trachey (nad 50 % průměru) u 52 % takto léčených pacientů na jednotkách intenzivní péče [14].

Možnosti diagnostiky

K diagnóze mohou vést obtíže nemocných (dušnost) spojené s průkazem inspiračního stridoru a dobře odebranou anamnézou, poskytující informaci o předchozích zásazích v tracheobronchiálním stromu (intubace v minulosti), úrazech a o celkových onemocněních. Symptomy při námaze (dušnost, inspirační stridor) jsou významné od diametru trachey pod 8 mm [1]. Detailně je problematika včasné diagnostiky popsána v článku autorů Gautam et al. [16], kde je uvedeno, že klidovou dušnost udávají nemocní, jejichž BS dosahuje šíře 5 mm. Jelikož průměr trachey je u mužů 18,2 mm (standardní odchylka $\pm 1,2$ mm) a u žen 15,2 mm (standardní odchylka $\pm 1,4$ mm), je zřejmé, že progresse nárůstu stenózy předchází výrazně klinické projevy a diagnózu. Kombinace námahové dušnosti, stridoru a obtížného odkašlávání mohou být chybně zhodnoceny jako příznaky svědčící pro astma, chronickou bronchitidu či chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN).

Dalšími obtížemi, provázejícími BS, jsou kašel a obtížné vykašlávání sputa. K diagnóze může přispět i typické omezení ventilace, prokazatelné spirometrií, které je detekovatelné při poklesu průměru trachey pod 10 mm [11]. V případě extratorakálně lokalizované stenózy dochází k oploštění inspirační i expirační části křivky průtok/objem, při intratorakálně umístěné stenóze je oploštělá expirační část (obrázek 5).

Obrázek 5: Změny křivky průtok/objem při extra – či intratorakální stenóze trachey



Diagnóza je obvykle potvrzena bronchoskopií a CT vyšetřením. BS trachey se dělí na tzv. web like (simple stenosis) a complex stenosis (obrázek 2). Symptomy plynoucí z postintubační BS vznikají do dvou měsíců od ukončení intubace u 2/3 nemocných (17). V jedné ze starších prací lze najít navržené schéma klasifikace BS, viz tabulka 3 [18].

Léčba benigních stenóz velkých dýchacích cest

I v roce 2017 lze najít publikace začínající stejně jako před 20 lety konstatováním, že názory na léčbu nejsou jednotné a že, citujeme doslova: „Treatment of tracheal stenosis remains unclear and challenging“ [5]. Podobné úvodní prohlášení jsme našli v mnoha článcích již před 25 lety, když jsme připravovali první zprávy o řešení tohoto problému. Tedy na optimální léčbu BS jsou i dnes rozdílné názory. Nejvíce shody je ohledně indikací chirurgické léčby a stále platí to, co říkával profesor Heinrich Becker v Heidelbergu v roce 1991: „Na prvním místě je vždy třeba zvážit operaci. Pokud není možná, použij metody intervenční bronchoskopie – dilataci, core out, NDYAG laser, elektrokoagulaci a podle typu stenózy a vývoje BS zvaž indikaci stentu“. Když byl prof. Becker dotázán, jak dlouho je třeba stent ponechat „in loco“, lišácky se usmál a sdělil vyčerpávající odpověď: „Never change a successful horse“. Z vlastních zkušeností z následujících cca 27 let práce s těmito nemocnými vyplývá podobně přesné doporučení: Když už se rozhodnete stentovat, musíte si být vědomi příštích komplikací. Dnes dobře víme, že jich není málo. Tedy na postup léčby názor neměníme, viz algoritmus na obrázku 1. Ohledně námi v současnosti nepoužívaných metod, jako je instilace kortikosteroidů, nebo jiných preparátů (mytomycinu, 5-fluorouracilu, paclitaxelu aj.) do vazivových valů BS, můžeme pouze říci, že se zkoušelo mnohé

a je namístě velká opatrnost. Sami jsme zkoušeli opakovaně instalovat Kenalog, s mizerným výsledkem, který znamenal pouze postupné rozšiřování stenózy na delší úsek při slušné úrovni zachovaného lumina. Naštěstí jsme se včas rozhodli pro chirurgickou resekci, která přinesla trvalé vyléčení. Nicméně i v současnosti se objevují práce pozitivně hodnotící pouze endoskopické řešení BS, včetně instilace Mitomycinu C či Paclitaxelu speciálním katétreem do místa stenózy [19]. Kolegové v Pekingu takto léčili 7 nemocných mitomycinem a 31 nemocných paclitaxelem s výborným výsledkem – 26 z nich bylo trvale vyléčeno, aniž byly pozorovány komplikace s touto léčbou spojené. Vše o historii, indikacích a možnostech intervenční bronchoskopie v léčbě BS lze nalézt v přehledovém článku Jenny Louise Bacona z roku 2014 [13]. Za zajímavé lze považovat, že se autoři i v případě BS přimlouvají za použití „covered“ metalických stentů, u kterých si cení malou tendenci k migraci.

Výsledky léčby chirurgickou resekci

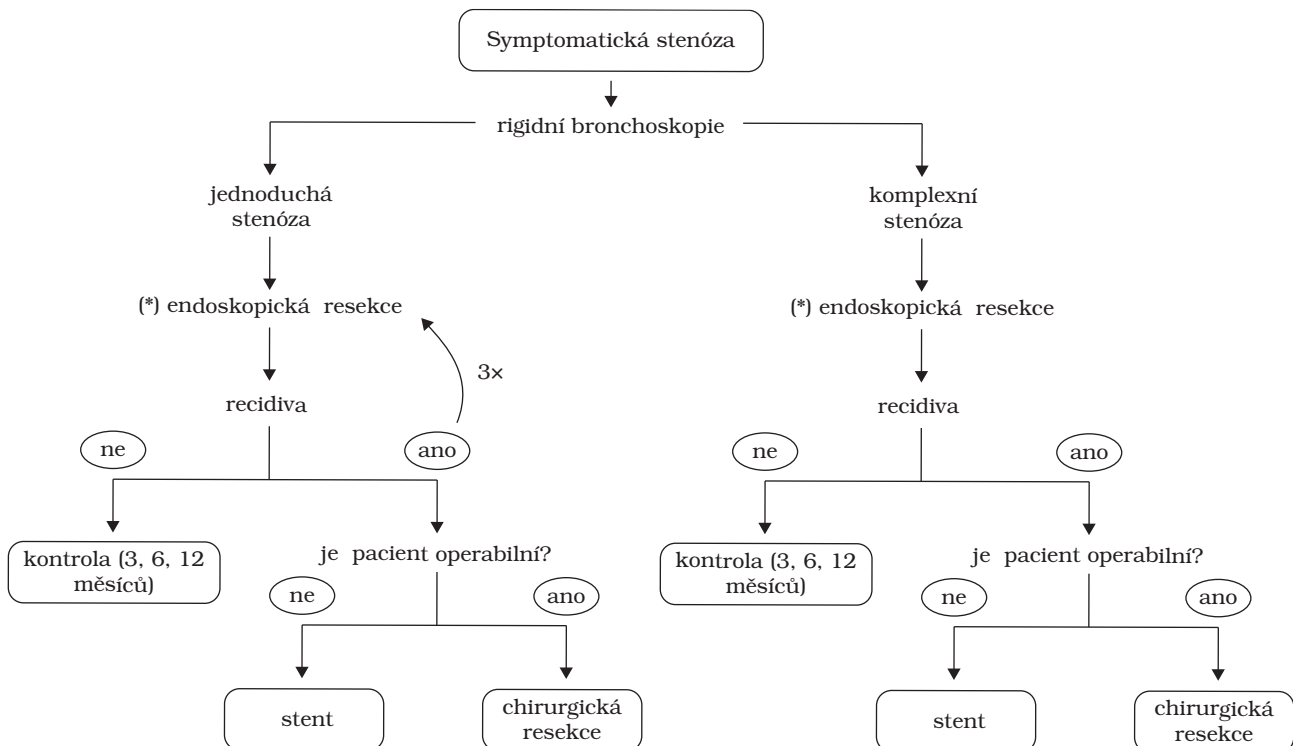
Dobré výsledky chirurgické léčby BS velkých dýchacích cest přispěly k tomu, že tato léčba u operabilních nemocných je celosvětově považována za zlatý standard u komplexních stenóz delších než 1 cm. Její efektivitu demonstrovali na vel-

kých souborech Grillo a spol. [1]. V jejich souboru z let 1965 až 1992 bylo 503 nemocných s postintubační a postracheostomickou BS trachey (62x byla stenóza lokalizovaná v subglotickém prostoru). Délka resekovaného úseku trachey dosahovala u 3 nemocných délky větší než 6 cm (!). Nemocní byli sledováni v průměru 3 roky a efekt chirurgické léčby byl dobrý a uspokojivý (440 + 31) celkem u 471 (93 %) nemocného. U 20 nemocných (4 %) byl výsledek hodnocen jako selhání (11x TS, 7x T tubus, 2x dilatace) a 12 nemocných (2,4 %) zemřelo. Nejčastější komplikací byla tvorba granulací v místě sutury (u 9,7 % případů). Podle jiných autorů kolísá pooperační mortalita po resekcích end-to-end u BS od 1,8–5 % a resekční léčba není úspěšná až u 15 % nemocných [17].

Výsledky léčby benigních stenóz metodami intervenční bronchologie (dilatace, laserová resekce, stenty aj.)

V akutní situaci, obvykle ihned po endoskopickém průkazu stenózy trachey, musí broncholog rozšířit dýchací cesty. Nejčastěji se provádí dilatace bronchoskopickým tubusem nebo balónkem, provádí se laserová evaporizace vazivových mas, někdy se provádí (většinou u tzv. web like – tedy stenóz nepřesahujících 1 cm) naříznutí vazivových

Obrázek 6: Algoritmus péče o nemocné s BS velkých dýchacích cest podle [11]



valů podle Athula Mehty (tissue sparing method) [20] nebo se zavádějí stenty. Podle různých autorů je dilatace úspěšná téměř u všech nemocných, ale 80–90 % z nich vyžaduje další léčbu, především resekci end-to-end u operabilních, eventuálně stenting u inoperabilních pacientů [17,21]. Při dilataci dochází až u 52 % takto ošetřených k laceraci sliznice, aniž by došlo k transmuralní ruptuře. U těchto nemocných pak dochází významně dříve k recidivám. Hodnocení výsledků léčby BS pomocí stentingu se u různých autorů výrazně liší. Shin [21] uvádí, že stent po zavedení skýtá dostatečný průsvit u všech nemocných a dlouhodobě dobré výsledky byly u 88 % z nich. Eisner et al. [22] na vlastním souboru popisuje, že po odstranění stentu po 2 měsících došlo k recidivě stenózy u 83 %, při odstranění stentu po 6 měsících recidivovalo „pouze“ 41,7 % nemocných. Migraci stentu pozoroval u 13 % a tvorbu granulací nad či pod stentem mělo 37 % jeho pacientů.

O výsledcích léčby inoperabilních nemocných s BS pomocí silikonových stentů referoval v roce 2012 Kosmas Tsakiridis [23]. Na dvou kazuistikách popisuje průběh léčby u inoperabilních nemocných s BS. U prvního ponechal stent in loco v trachei (12 × 45 mm Dumon) 15 měsíců a dále jej sleduje, druhá nemocná má stent 14 × 70 mm v trachei 10 měsíců s dobrým výsledkem. O léčbě BS pomocí metalických „covered“ stentů (potažených silikonem) referovala v roce 2016 Caroline Dahlqvist [24]. Používali nové korejské stenty (titan/nikl + silikonová membrána) zaváděné při rigidní bronchoskopii v celkové anestezii. Soubor čítal 16 nemocných, 13 z nich mělo stenózy po plicní transplantaci, ostatní byly postintubační. Celkem zavedli 21 stentů. Stenty se zaváděly snadno, v místě stenózy byly v průměru 282 dní. Komplikace v podobě prerůstání stentů granulační tkání byly u 35 %, migrace u 30 % a retence hlenu byla u 15 %. 55 % stentů museli odstranit pro různé komplikace, proces odstranění stentu byl rovněž snadný, život ohrožující komplikace se nevyskytly. Podle Brichet a spol. [17] dochází k migraci stentu u 17,5 % pacientů. Hlavní komplikací je, že po odstranění stentu (6, 12, 8 měsíců) může dojít k recidivě stenózy. Zkušenosti ze světa dokládají, že i při ponechání stentu v místě stenózy po dobu 18 měsíců došlo k recidivě BS u 4/21 (20 %) [25], pokud byla doba kratší, k recidivě došlo častěji, a to až v 55 % (6/11) případů [26]. V další sestavě 17 nemocných s komplexní stenózou, kterým byl primárně zaveden stent, zůstali trvale bez recidivy BS po jeho odstranění pouze 3 [17].

Lepší výsledky intervenční bronchologie lze očekávat v jiných částech trachey než v její subglotické části [27]. Rovněž byly posuzovány možnosti snížit rekurenci BS lokálním podáním mitomycinu. Podle výsledků jedné studie [28] byly výsledky radiální incize spolu s lokálním podáním mitomycinu lepší než intervenční léčba samotná. O nových možnostech kryoterapie píší autoři v periodiku In-

Tabulka 3: Klasifikace rozsahu stenózy trachey dle Myer et al. [18]

Stupeň	Procenta zúžení lumina
1	0 %–50 %
2	51 %–70 %
3	71 %–99 %
4	lumen není detekovatelné

ternal Medicine [29]. Popisují zvládnutí recidivy BS po resekci end-to-end s užitím této metody. Asi nejlepší koncept multidisciplinárního přístupu k řešení BS lze nalézt v publikaci Brichet a spol. [17]. V jejich sestavě 15 nemocných s web like BS a 17 nemocných s komplexní stenózou dokázaly pouze bronchologické intervenční metody trvale vyléčit 13 (40 %) nemocných celého souboru (10/15 a 3/17), 2 nemocní zůstali trvale na TS, 6 bylo úspěšně resekováno a 9 zůstalo se stentem, dva nemocní zemřeli na jiná onemocnění. Podle našeho názoru se řadíme k zastáncům takového přístupu a v multidisciplinárním týmu diskutujeme každého nemocného s BS. Naše zkušenosti z obou sledovaných období (1998–2003 a 2014 až 2016) potvrzují, že přístup k nemocným s BS musí být přísně individuální. Léčbu indikujeme s ohledem na celkový stav, na komorbidity a typ stenózy, viz. námi doporučený algoritmus na obrázku 1. Podobný postup doporučují i jiní autoři [11], viz obrázek 6.

ZÁVĚR

Věříme, že shrnutí našich poznatků i literárních zkušeností z let minulých i nedávných poskytne ucelený obraz o této problematice. Je jasné, že názory na management nemocných s BS nejsou uniformní. Myslíme si, že stále převažuje přesvědčení, že u nemocných s komplexní stenózou je léčbou první volby chirurgická resekce end-to-end, kterou indikujeme u operabilních případů. U inoperabilních komplexních BS zkoušíme metody intervenční bronchoskopie a po dilataci (laser, core out) nejčastěji implantujeme silikonové stenty, s vědomím častých časných i pozdních komplikací. U některých nemocných se musíme spokojit s trvalou tracheostomií, případně s T tubusem. U „web like“ stenóz je situace pro intervenční bronchoskopický zásah příznivější, ale i u těchto nemocných, pokud po prvním odstranění stenózy (dilatace, laser) dojde k recidivě, neváháme se zvážením operace.

Do budoucna můžeme znovu začít zkoušet aplikovat do místa stenózy jinými autory doporučované antifibrotické preparáty (mitomycin, paclitaxel

aj.), eventuálně lze vyzkoušet i v zahraničí osvědčenou kryokauterizaci. Jisté je, že v této oblasti lze očekávat mnohé novinky, a je dobré vědět, kde se v současnosti nacházíme. Přejeme všem bronchologům i pneumologům v této snaze pomoci nemocným s BS mnoho štěstí.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

LITERATURA:

- Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ et al. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:486–492;
- Marel M, Pekárek Z, Spasova I, Pařko P, Schutzner J, Betka J, Pospíšil R. Management of benign stenoses of the large airways in the university hospital in Prague, Czech Republic, in 1998–2003. *Respiration* 2005; 72(6):622–628.
- Marel M, Pekárek Z, Skácel Z, Špásová I, Pařko P, Schutzner J, Betka J, Pospíšil R. Léčba benigních stenóz velkých dýchacích cest ve Fakultní nemocnici Praha-Motol v letech 1998–2003. *Rozhl Chir* 2004; 83(9):415–421.
- Yu-Chin Lee et al. The roles of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in the tracheal granulation formation. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 24:23–31.
- Tuhina Raman et al. A bronchoscopic approach to benign subglottic stenosis. *SAGE Open Med Case Rep* 2017; 5:2050313X17713151.
- Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheostomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981; 70(1):65–76.
- Totonchi Z, Jalili F, Hashemian SM, Jabardarjani HR. Tracheal Stenosis and Cuff Pressure: Comparison of Minimal Occlusive Volume and Palpation Techniques. *Tanaffos* 2015; 14(4):252–256.
- Guyton D, Banner MJ, Kirby RR. High-volume, low-pressure cuffs. Are they always low pressure? *Chest* 1991; 100(4):1076–1081.
- Touat L, Fournier C, Ramon P, Salleron J, Durocher A, Nseir S. Intubation-related tracheal ischemic lesions: incidence, risk factors, and outcome. *Intensive Care Med* 2013; 39(4):575–582.
- Whited RE. A prospective study of laryngotracheal sequelae in long-term intubation. *Laryngoscope* 1984; 94(3):367–377.
- Barros Casasa D, Fernández-Bussyc S, Folc E et al. Non-Malignant Central Airway Obstruction. *Arch Broncopneumol* 2014; 50:345–354.
- Nouraei SA, Ma E, Patel A, Howard DJ, Sandhu GS. Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. *Clin Otolaryngol* 2007; 32:411–412.
- Jenny Louise Bacon, Caroline Marie Patterson, Brendan Patrick Madlen: Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis. *J Thorac Dis* 2014; 6(3):258–270.
- Karavandian K, Jafarzadeh A, Hajipour A, Zolfaghari N. Subglottic stenosis following percutaneous tracheostomy: a single centre report as a descriptive study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011; 31(4):239–242.
- Geffin B, Grillo HC, Cooper JD, Pontoppidan H. Stenosis following tracheostomy for respiratory care. *JAMA* 1971; 216(12):1984–1988.
- Gautam G, Lippmann M. Disorders of the Central Airways and Upper Airway Obstruction. <https://www.clinicaladvisor.com/critical-care-medicine/upper-airway-obstruction/article/585129/>
- Briche A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P, Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J* 1999; 13:888–893.
- Myer CM, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103(4 Pt 1):319–323.
- Xiao-Jian Qiu et al. Nonstent Combination Interventional Therapy for Treatment of Benign Cicatricial Airway Stenosis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(16):2154–2161.
- Mehta AC, Lee FY, Cordasco EM, Kirby T, Eliachar I, DeBoer G. Concentric tracheal and subglottic stenosis. Management using the NdYAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest* 1993; 104:673–677.
- Ji Hoon Shin. Interventional management of tracheobronchial strictures. *World J Radiol* 2010; 2(8):323–328.
- Eisner MD, Gordon RL, Webb WR, Gold WM, Hilal SE, Edinburgh K, Golden JA. Pulmonary function improves after expandable metal stent placement for benign airway obstruction. *Chest* 1999; 115:1006–1011.
- Tsakiridis K, Darwiche K, Visouli AN et al: Management of complex benign post-tracheostomy tracheal stenosis with bronchoscopic insertion of silicon tracheal stents, in patients with failed or contraindicated surgical reconstruction of trachea. *J Thorac Dis* 2012; 4(Suppl 1):32–40.
- Dahlqvist C, Ocak S, Gouridine M et al. Fully Covered Metallic Stents for the Treatment of Benign Airway Stenosis. *Can Respir J* 2016; 8085216.
- Martinez-Ballarín JI, Diaz-Jimenez JP, Castro MJ, Moya JA. Silicone stents in the management of benign tracheobronchial stenoses. Tolerance and early results in 63 patients. *Chest* 1996; 109:626–629.
- Baugnee PE, Marquette CH, Ramon P, Darras J, Wurtz A. Traitement endoscopique des stenoses tracheales postintubation. A propos de 58 cas. *Rev Mal Respir* 1995; 12:585–592.
- Melkane AE, Matar NE, Haddad AC, Nassar MN, Almoutran HG, Rohayem Z, Daher M, Chalouhy G, Dabar G. Management of postintubation tracheal stenosis: appropriate indications make outcome differences. *Respiration* 2010; 79(5):395–401.
- Smith ME, Elstad M. Mytomicin C and the endoscopic treatment of laryngotracheal stenosis: are two applications better than one? *Laryngoscope* 2009; 119:272–283.
- Ye-Ryung Jung et al. Recurred Post-intubation Tracheal Stenosis Treated with Bronchoscopic Cryotherapy. *Internal Medicine* 2016; 55(22):3331–3335.

Došlo: 21. 3. 2018

Adresa:

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.
Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84
155 00 Praha 5
Česká republika
e-mail: miloslav.marel@fnmotol.cz

Sociálne determinanty a intervencie pri tuberkulóze

L. Kober^{1,2}, I. Solovič^{1,2}, V. Littva², V. Siska³

¹NÚTPCH a HCH, Vyšné Hágy, ²Fakulta zdravotníctva KU, Ružomberok, ³KOS ZZS, Prešov

SUMMARY

Social determinants and interventions in tuberculosis

Tuberculosis (TB) is a primarily a socio-economic problem associated with overpopulation, poor hygiene, water scarcity and limited access to health care. The lack of well-organized health infrastructure used to look for and treat TB cases may seriously complicate disease control. In most countries of the world, all TB patients are diagnosed and treated free of charge; yet thousands of women, men and children die of TB in the 21st century. Despite tens of thousands of deaths from this serious infectious disease, significant progress has been made by society, governments, healthcare systems and the private sector, leading to a reduction in incidence, prevalence and mortality. Joint efforts have created new technologies for even better quality and more sophisticated prevention, diagnosis and treatment. However, there is always a group, namely civil society and individual community members, needing help and support at all levels of healthcare provision, including counseling, support, control and education.

Keywords: tuberculosis, poverty, social determinants, interventions, risk groups

SÚHRN

Tuberkulóza (TBC) je primárne socioekonomický problém spojený s preľudnením, nedostatočnou hygienou, nedostatkom vody a obmedzeným prístupom k zdravotnej starostlivosti. Nedostatok dobre organizovanej zdravotníckej infraštruktúry na vyhľadávanie prípadov a liečbu TBC komplikuje kontrolu ochorenia. Náklady na diagnostiku a liečbu TBC sú pre všetkých pacientov vo väčšine krajín sveta bezplatné, a aj napriek týmto skutočnostiam v 21. storočí umierajú na TBC tisíce žien, mužov a detí. Aj napriek desiatkam tisíc úmrtí na toto závažné infekčné ochorenie dosiahla spoločnosť, jednotlivé vlády, zdravotnicke systémy a súkromný sektor významné pokroky, ktoré vedú k znižovaniu incidencie a úmrtnosti pacientov. Spoločne vytvárajú nové technológie určené na ešte lepšiu a kvalitnejšiu prevenciu, diagnostiku a liečbu. Avšak vždy je tu skupina, a to občianska spoločnosť a jednotliví členovia komunit, ktorí potrebujú pomoc a podporu na všetkých úrovniach poskytovania zdravotnej starostlivosti, vrátane poskytovania poradenstva, podpory, kontroly a edukácie.

Kľúčové slová: tuberkulóza, chudoba, sociálne determinanty, intervencie, rizikové skupiny

ÚVOD

V mnohých prípadoch ľudia s TBC žijú na miestach, kde nie je adekvátne dostupná zdravotná starostlivosť a vzdelávanie. TBC sa šíri v komunitách, v domácnostiach, v segregovaných osadách, v blokoch mestských bytov. Následne sa dostáva do škôl, na pracoviská, na miesta s vysokou koncentráciou ľudí. TBC prináša so sebou aj ďalšie komplikácie, ktoré bránia ľuďom s typickými príznakmi vyhľadať odbornú pomoc, a tou je stigmatizácia, ktorá prevláda u bežnej populácie, ale aj u zdravotníckych profesionálov. Zdroje zdravotnej

starostlivosti sa musia použiť na maximalizáciu zlepšenia zdravia populácie, čo úzko súvisí s prioritami, ktoré zabránia vzniku nerovností v poskytovaní zdravotnej starostlivosti na úrovni rodín a komunit. Práve v tejto oblasti vidíme významný prínos sestier, ktoré dokážu určiť prioritné potreby v oblasti zdravia ľudí v komunitách.

Napriek úzkemu prepojeniu medzi TBC a chudobou, väčšina matematických modelov TBC nerieši základné sociálne a štrukturálne determinanty. TBC ako sociálne ochorenie bola diskutovaná v 28. vydaní The Lancet [1], kde sa diskutovalo o paradigme TBC a dôležitých sociálnych prvkoch

tohto ochorenia. Existujú silné dôkazy o tom, že TBC prekvitá v chudobe, ale aj to so sebou prináša niekoľko nástrah. **1.** Hovorí o TBC len ako o sociálnej chorobe by mohlo byť paradoxne škodlivé. Spojiť sociálnu povahu s ochorením by mohlo naznačovať, že odstránením chudoby odstránime aj TBC. **2.** Málo štúdií poukazuje na to, že sociálne intervencie majú vplyv na prenos a výskyt TBC. **3.** Spojenie TBC s chudobou je hnacou silou vzniku stigmatizácie v komunitách [2,3]. Je potrebné zmapovať povahu stigmy a TBC (vrátane intervencií, ktoré podporia znížiť vplyv stigmatizácie a TBC), a to aj v krajinách s nízkou incidenciou, a to prijatím koncepčných rámcov, ktoré zabezpe-

čia lepšie pochopenie toho, ako stigma pôsobí na sociálny status jednotlivcov [4].

Je HIV sociálnejšia ako TBC? Pandémia HIV nás učí, že s politickou vôľou, adekvátnym financovaním, mobilizáciou komunit a vedeckými zdrojmi možno prekonať obrovské bariéry chudoby a sociálnej deprivácie. Naopak, vzhľadom na neuspokojivý úspech pri odstraňovaní TBC spoločnosť využila sociálnu paradigmu ako zámenku na nedostatočnú aktivitu v boji proti tejto chorobe. Výskyt TBC rezistentnej voči liekom je iatrogénny a naznačuje, že súčasné prístupy k liečbe TBC v oblasti biomedicíny a verejného zdravia zlyhávajú. Nastal čas využiť úspešný recept v boji proti

Tabuľka 1: Štrukturálne a sociálne determinanty a sociálna ochrana: definície a príklady [10]

Termín	Definícia	Príklady
Štrukturálne determinanty	Faktory, ktoré vytvárajú alebo posilňujú socioekonomickú stratifikáciu v spoločnosti a ktoré definujú rozdielne rozloženie rizikových faktorov v danej populácii. Štrukturálne determinanty sa tiež označujú ako „upstream“ alebo „distálne faktory“.	Globálne sociálno-ekonomické nerovnosti, vysoká mobilita obyvateľstva, urbanizácia, rast obyvateľstva, makroekonomické politiky, politiky sociálnej ochrany (sociálna ochrana, pracovná legislatíva, vzdelávanie), sociálno-ekonomické postavenie.
Sociálne determinanty	Všetky tieto materiálne, psychologické a behaviorálne okolnosti spojené so zdravím a genericky označované ako „rizikové faktory“ v konvenčnom epidemiologickom jazyku. Sociálne determinanty sa tiež označujú ako downstream, proximálne faktory alebo sprostredkujúce determinanty.	Zlé podmienky na bývanie a životné prostredie, potravinová neistota a podvýživa, konzumácia alkoholu, fajčenie, konzumácia drog, komorbidity (t.j. HIV/AIDS, cukrovka, duševné zdravie), uväznenie.
Sociálna ochrana	Všetky verejné a súkromné iniciatívy, ktoré poskytujú chudobným príjem alebo materiál na bežnú spotrebu, chránia zraniteľné osoby pred rizikami a posilňujú sociálny status a práva marginalizovaných s celkovými cieľmi zníženia ekonomickej a sociálnej zraniteľnosti chudobných, zraniteľných a marginalizovaných skupín. Najmenej štyri typy intervencií spadajú pod túto definíciu: sociálne transfery (ako sú potraviny, hotovosť a vstupy), programy verejných prác (potraviny pre prácu a peniaze a vstupy), vzdelávanie a odborná príprava a finančné zdroje (mikroúvery, úspory a poistenie).	Všetky privátne a verejné inštitúcie a organizácie poskytujúce sociálnu ochranu v krajine.

HIV (politická vôľa, peniaze a výskum) na TBC. Vieme ako používať paradigmy, diagnostikovať a máme lieky z minulého storočia. Potrebujeme posun k TBC: jedna najdôležitejšia zložka novej paradigmy nie je biomedicínska ani sociálna, je naliehavá [5].

RIZIKOVÉ SKUPINY

Niektoré skupiny obyvateľstva sú náchylnejšie nakaziť sa TBC. Často sú to ľudia, ktorí sú znevýhodnení inými spôsobmi, čo ich robí menej schopnými vyrovnávať sa s následkami TBC [6]:

- chudobní – mnoho chudobných ľudí je nútených žiť v preplnených bytoch, čo zvyšuje riziko prenosu TBC. V Manile sa zistilo, že výskyt TBC medzi chudobnými je 1,5 násobne vyšší než medzi zvyšným obyvateľstvom. V mexickom štáte Chiapas, s vysokým podielom chudobného obyvateľstva, bolo to až dvojnásobne viac ako národný priemer,
- migranti – často po príchode do novej krajiny aj kvôli zlým stravovacím návykom a životným podmienkam sa rozvíja aktívne ochorenie. Taktiež obmedzený prístup k zdravotníckym službám v ich adoptívnej krajine môže migrantom zabrániť vo včasnej diagnostike a liečbe. Imigranti v Paríži (25–39 roční) majú až dvanásťkrát rýchlejšie šírenie TBC než domáci obyvatelia rovnakého veku. Sociálno-ekonomické ukazovatele u migrantov potvrdzujú vyššiu prevalenciu vážnej hmotnej deprivácie než u pôvodnej populácie. Intervencie riešenia potrieb tejto populácie sú preto naliehavé [7],
- utečenci, presídlené osoby a osoby žijúce v azylových domoch – sú často vystavení rizikovým faktorom z dôvodu nestability, neistoty a fyzického zruštenia sociálnej a zdravotnickej infraštruktúry, podvýživy, stresu a nedostatočného prístupu k včasnej diagnostike a liečbe. Je to aj dôsledok zlých podmienok bývania, hlavne preplnenie, čo zvyšuje šírenie TBC a ďalších respiračných chorôb. Na týchto miestach je taktiež vysoká úmrtnosť najmä medzi ženami a deťmi migrantov,
- bezdomovci – predstavujú najviac ohrozenú skupinu TBC. Vo Veľkej Británii je TBC dvestokrát častejšia u bezdomovcov než v ostatnej populácii. V San Franciscu je 270 prípadov na 100 000 obyv. a v Paríži predstavuje TBC medzi bezdomovcami 240 prípadov na 100 000 obyvateľov. Je to porovnateľné s najchudobnejšími krajinami, ako napríklad Bangladéš. Ľudia bez domova sú rôznorodá skupina s rôznorodými problémami. Pochádzajú z rôznych odlišných prostredí. Medzi nimi môžeme stretnúť odchovancov z detských domovov, týrané ženy, sociálne slabé rodiny s nízkym príjmom, ľudí z etnických menšín, ľudí so základným, ale aj s vysokoškolským

vzdelaním a iných. Títo ľudia zažívajú rôzne problémy ako závislosti, vážne aj menej závažné zdravotné problémy, psychické problémy, dlhodobé neriešené dlhy a pod. [8]. Z toho vyplýva, že ľudia bez domova sú tvorení mnohými rozličnými ľuďmi, ktorých nemôžeme zaradiť do jednej veľkej „množiny“. Vzhľadom na ich individuálne charakteristiky a potreby vytvárajú tak viacero spoločných podmnožín či skupín:

- väzni – sú vystavení riziku nákazy TBC kvôli preplneniu väzníc a nedostatočnej strave,
- ľudia žijúci s HIV/AIDS – TBC je najčastejšou príčinou úmrtia u ľudí nakazených vírusom HIV. Minimálne 1 z troch ľudí nakazených vírusom HIV nakazí sa počas svojho života TBC. U niektorých chorôb je riziko ochorenia na TBC zvýšené – napr. alkoholizmus zvyšuje riziko ochorenia štyrikrát, diabetes mellitus a podvýživa taktiež štyrikrát, gastrektómia a hemodialýza päťkrát, hemofília desaťkrát, liečba imunosupresívami dvanásťkrát, silikóza tridsaťkrát a HIV – pozitivita stokrát.

SOCIÁLNE DETERMINANTY TUBERKULÓZY

Štrukturálne determinanty zdravia sú podmienky, ktoré vytvárajú alebo posilňujú sociálnu stratifikáciu v spoločnosti. Sociálna stratifikácia spôsobuje nerovnomerné rozdelenie sociálnych determinantov zdravia vrátane materiálnych životných podmienok a psychosociálnych okolností, ako aj behaviorálnych a biologických rizikových faktorov. Kľúčovými štrukturálnymi faktormi epidemiológie TBC sú globálne sociálno-ekonomické nerovnosti, vysoká mobilita obyvateľstva a rýchla urbanizácia a rast obyvateľstva. Tieto podmienky vedú k nerovnomernému rozdeleniu kľúčových sociálnych determinantov TBC vrátane potravinovej neistoty, podvýživy, zlého bývania, environmentálnych podmienok, finančných, geografických a kultúrnych bariér prístupu k zdravotnej starostlivosti. TBC v populácii odzrkadľuje rozdelenie týchto spoločenských determinantov, ktoré ovplyvňujú štádiá patogenézy TBC: expozícia infekcii, progresia na ochorenie, oneskorená alebo nevhodná diagnostika, liečba, slabá adherencia a úspech liečby. Tieto sociálne determinanty patria medzi kľúčové rizikové faktory TBC, napr. zlé vetranie a preplnenie v domácnostiach, pracoviskách a spoločenstvách zvyšujú pravdepodobnosť vystavenia neinfikovaných jedincov infekcii TBC. Chudoba, podvýživa a hlad môžu zvýšiť náchylnosť k infekcii, ochoreniu a závažnosti klinických výsledkov. Jedinci s príznakmi TBC, ako je pretrvávajúci kašeľ, často čelia významným sociálnym a ekonomickým bariéram, ktoré oneskorujú ich kontakt so zdravotnými systémami, v ktorých sa môže realizovať vhodná diagnostika, často majú títo jedinci ťažkosti pri preprave do zdravotníckych zariadení, strach zo stigmatizácie, priebehu liečby

a trpia nedostatkom sociálnej podpory pri hľadaní starostlivosti [9,10].

SOCIÁLNA INTERVENCIA

Okrem existujúcich kontrolných opatrení v oblasti TBC je možné (a nevyhnutné) riešiť vybrané faktory v každodenných životných podmienkach pacientov s TBC a ich komunity, ktoré by mohli ovplyvniť epidemiológiu TBC. Otázkou nie je, do akej miery by sa mala zamerať intervencia v oblasti verejného zdravia: blízke rizikové faktory, alebo faktory predchádzajúce, jednotlivci, alebo spoločnosti, biomedicínske, alebo štrukturálne faktory, alebo lieky, či stratégie znižovania chudoby. Je tu skôr príležitosť pre komunitu TBC najlepšie využiť vedomosti o TBC, od molekulárnej biológie až po sociálne determinanty, a rozvinúť efektívne kontrolné prístupy založené na silných interdisciplinárnych prístupoch, ktoré skôr využívajú než rozptýlia medicínske, mikrobiologické a sociálne pojmy ochorenia. Dostatočná sociálna podpora môže podporiť adhérenciu a výsledok liečby pacientov s TBC. Skúmanie účinných zásahov na zlepšenie sociálnej podpory pacientov má veľký význam pre manažment a kontrolu TBC. Intervencia sociálnej podpory u pacientov s TBC bola odporúčaná Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO) pre programové riadenie TBC v rámci stratégie Stop TB. Sociálna podpora prostredníctvom rôznych vzdelávacích, psychosociálnych zásahov s cieľom zlepšiť dodržiavanie liečby taktiež spadá do tejto stratégie, avšak vzhľadom na to, že typy podpory, schémy intervencií a cieľové skupiny sú odlišné, vhodnosť prínosu intervencií sociálnej podpory by sa mala posudzovať opatrne [9].

PRÍKLADY SOCIÁLNYCH INTERVENCIÍ MANAŽMENTU TUBERKULÓZY

Zdravotná výchova

Zdravotné vzdelávanie má pozostávať zo základných poznatkov o TBC (vrátane prenosovej cesty, liečebnej politiky, terapeutického režimu), psychologických zručností (vrátane vedľajších účinkov na liečbu, účinnej komunikácie, zlepšenia dôvery), primeranej stravy (vrátane ľahkej stravy, proteínová diéta) a zdravého životného štýlu (vrátane odvykania od fajčenia a pitia, pravidelné fyzické cvičenie). Zdrojom týchto informácií môžu byť edukačné brožúry, ktoré sa poskytnú pacientom v ambulancii a ústavnej starostlivosti a komunitám v domácom prostredí.

Psychoterapia

Na odstránenie problémov duševného zdravia pacientov je vhodné poskytnúť konzultáciu so psychológom.

Rodinné a komunitné podporné zásahy

Do tejto časti patria domáce návštevy, psychologicko-vzdelávacie workshopy a podpora terénnych komunitných pracovníkov. Cieľom spolupráce medzi zdravotníckym pracovníkom a komunitným terénnym pracovníkom pri uskutočnení domácich návštev je komunikovať a vytvoriť harmonický vzťah s pacientmi za prítomnosti ich rodín a priateľov. Obsahom psychologicko-vzdelávacích workshopov je získavanie základných vedomostí o TBC, vzájomná podpora, vyjadrenie vlastných emócií, zdieľanie skúsenosti s pacientmi a ich rodinnými príslušníkmi.

Asistent osvetly zdravia

Na implementáciu programov kontroly TBC je potrebné lepšie spolupracovať s komunitami. Riešením je podpora rozvoja komunitnej starostlivosti za pomoci asistentov osvetly zdravia, ktorí sú kľúčovými osobami v komunite a slúžia ako mediátori. Asistenti osvetly zdravia sú komunitnými pracovníkmi, žijúcimi v rizikových komunitách. Sledujú liečbu pacientov, vyhľadávajú kontakty, sprevádzajú pacientov k lekárom, zabezpečujú, aby pacienti dostali svoje lieky na TBC a aby zaznamenávali všetky aktivity a zákroky. Asistenti vedia hovoriť s ľuďmi z komunit a sú dobre akceptovaní. Absolvujú pravidelné školenia prispôbené ich potrebám a osobitostiam komunity, ktorú pokrývajú. Témy sa pohybujú od základnej prvej pomoci po epidemiológiu. Sú vyškolení špeciálne pre potreby pacientov s TBC a môžu rozpoznať príznaky, poznať spôsob prenosu, liečbu a vedľajšie účinky liekov. Asistent osvetly zdravia je sociálna intervencia, ktorá sa realizuje na Slovensku.

Priamo pozorovaná liečba

Priamo pozorovaná liečba (DOT) je metóda, ktorá pomáha pacientom dokončiť liečbu. Navrhuje sa pacientom s ťažkými variantmi TBC, alebo tým, ktorí by mohli mať ťažkosti s užívaním liekov. Zahŕňa sledovanie pacienta pri užívaní liekov, kontrolu vedľajších účinkov a edukáciu pacienta o tejto chorobe. V závislosti od potrieb pacientov sa dá použiť metóda DOT, alebo iná možnosť: video pozorovaná liečba (VOT). Pacienti vybraní na VOT najprv dostanú pokyn od osoby, ktorá bude sledovať videá. Potom sa sami filmujú pri užívaní liekov a video odošlú. Vo videách môžu hlásiť aj vedľajšie účinky a klásť otázky. Keďže prístup k internetu je pre úspech tohto zásahu rozhodujúci, niektorí pacienti dostanú balík smartfónov s prístupom na internet. Funguje to ako stimul a zároveň uľahčuje komunikáciu medzi pacientmi a zdravotníckymi službami, napríklad pri zostavovaní stretnutí a odosielaní upozornení. Tento spôsob sociálnej intervencie je aktívny vo Veľkej Británii.

Terénne tímy

Samusocial je záchranná služba mesta Paríž, ktorá poskytuje bezdomovcom pomoc a ambulanciu zdravotnú starostlivosť. V roku 2000 bola vytvorená špecifická mobilná jednotka: agentúra pre mobilitu TB EMLT (Equipe Mobile de Lutte contre la Tuberculose). Jej účelom je nájsť pacientov s TBC a podporiť u nich liečbu a jej ukončenie.

EMLT je multidisciplinárny tím zložený z deviatich ľudí (sestier, pneumológa, sociálneho pracovníka, vodiča, administrátora) s dvomi dodávkami a veľmi rozsiahlou sieťou partnerov poskytujúcich sociálne, zdravotné a právne služby, ako sú ubytovacie zariadenia s ošetrovateľskými lôžkami, protialkoholické rehabilitačné centrá atď. Keď je pacient s TBC odkázaný na EMLT, tím navštevuje pacienta všade tam, kde je: v nemocnici, sanatóriu, útulku alebo na ulici. V priebehu rokov sa v EMLT naučili, ako nájsť ľudí pomocou svojej rozšírenej siete [11].

ZÁVER

Liečba TBC by nemala byť obmedzená len na nároky kladené na liečbu po klinickej a farmakologickej stránke, teda starostlivosť by nemala byť obmedzená na biologické hľadisko. Namiesto toho je potrebné komplexné sociálne a kultúrne zameralenie. Aj napriek nízkej incidencii a vysokému percentu úspešnosti liečby pacientov s TBC na Slovensku predstavuje toto ochorenie výrazný problém najmä u ľudí, ktorí pochádzajú zo sociálne slabšieho prostredia. Prvý kontakt pacienta so zdravotníckym systémom je často rozhodujúcim elementom, ktorý má pre pacienta nielen somatický, ale hlavne emocionálny a motivačný charakter. Pacient sa mnohokrát stretáva s odmietavým a neodborným prístupom zdravotníckych pracovníkov, rodín a komunít po tom, čo mu je oznámená jeho diagnóza. Ďalším nepríjemným emocionálnym zážitkom sa pre neho stáva izolácia a dlhodobá hospitalizácia na uzatvorenom oddelení, čo so sebou prináša silný tlak súvisiaci so stratou sociálnych kontaktov, zamestnania, ekonomických istôt, čo má za následok vznik stigmatizácie zo strany okolia, alebo self stigmatizácie, kedy sa pacient zámerne izoluje a odmieta akúkoľvek pomoc. Len málo modelovacích štúdií sa pokúsilo vyhodnotiť štrukturálne determinanty TBC. Užitočným východiskovým bodom by mohlo byť zameranie sa na vývoj relatívne jednoduchých modelov, ktoré môžu posilniť naše poznatky o možnom vplyve štrukturálnych determinantov a následných intervencií na výsledky TBC [10]. Identifikovať sociálne determinanty a určiť správne sociálne intervencie

je kľúčovou úlohou zdravotníckych pracovníkov, čo môže viesť k spolupráci pacienta a k úspešnému zvládnutiu celého priebehu liečby TBC.

Článok bol spracovaný v rámci projektu KEGA č. 007KU-4/2018.

LITERATÚRA

1. Wingfield T, Tovar MA, Datta S, Saunders MJ, Evans CA. Addressing social determinants to end tuberculosis. *The Lancet* 2018; 391(10126):1129–1132.
2. Ali M. Treating tuberculosis as a social disease. *The Lancet* 2014; 383(9936):2195.
3. Isaakidis P, Smith S, Majumdar S, Furin J, Reid T. Calling tuberculosis a social disease an excuse for complacency? *The Lancet* 2014; 384(9948):1095.
4. Craig GM, Daftary A, Engel N, O'Driscoll S, Ioannaki A. Tuberculosis stigma as a social determinant of health: mapping review of research in low incidence countries. *International Journal of Infectious Diseases* 2017; 56: 90–100.
5. Courtwright A, Turner AN. Tuberculosis and Stigmatization: Pathways and Interventions. *Public Health Reports* 2010; 125(Suppl 4):34–42.
6. Figueroa-Munoz J, Ramon-Pardo P. Tuberculosis control in vulnerable groups. *Bulletin of the World Health Organization*. Past issues 2008; 86(9):657–736.
7. Pittalis S, Piselli P, Contini S, Gualano G, Alma MG, Tadolini M et al. Socioeconomic status and biomedical risk factors in migrants and native tuberculosis patients in Italy. *PLoS ONE* 2017; 12:e0189425.
8. Kadlečík P. Výber spôsobu sociálnej služby vzhľadom na typ skupiny ľudí bez domova. in Mátel A, Janechová L, Roman L. (eds.) 2011. Sociálna patológia a intervencia sociálnej práce. Zborník z medzinárodnej vedeckej konferencie. Bratislava: VŠZaSP sv. Alžbety. s. 464.
9. Hargreaves J, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JDH. The Social Determinants of Tuberculosis: From Evidence to Action. *J Public Health* 2011; 101(4): 654–662.
10. Pedrazzoli D, Boccia D, Dodd PJ et al. Modelling the social and structural determinants of tuberculosis: opportunities and challenges. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2017; 21(9):957–1007.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Examples of interventions to manage tuberculosis in vulnerable groups. [online]. 2018, [cit. 2018-01-22]. Dostupné z: <https://ecdc.europa.eu/en/tuberculosis/prevention-and-control/examples-interventions>

Došlo: 5. 4. 2018

Adresa:
PhDr. Lukáš Kober, PhD.
Národný ústav TPCH a HCH Vyšné Hágy
059 84 Vysoké Tatry
Slovenská republika
e-mail: lukaskober@gmail.com

Pokles prípadov tuberkulózy na Slovensku neznamená, že sme zvíťazili

L. Kober^{1,2}, I. Solovič^{1,2}

¹NÚTPCH a HCH, Vyšné Hágy, ²Fakulta zdravotníctva KU, Ružomberok

SUMMARY

Decline in cases of tuberculosis in Slovakia does not mean that we have won

The fight to eliminate tuberculosis (TB) is far from being won. This often overlooked disease is still among the ten most common causes of death around the world. In the European Union and European Economic Area, approximately 60,000 cases of TB are reported annually. Every year, the World Tuberculosis Day is commemorated on 24 March to raise public awareness of the devastating health, social and economic consequences of TB and to intensify efforts to end the global TB epidemic. A new path for mankind to fight against this serious illness was shown by Dr Robert Koch's 1882 discovery of the agent causing TB. This opened the way for the diagnosis and treatment of this disease. Despite significant advances in recent decades, TB continues to be the world's largest infectious killer, claiming over 4,500 lives a day. The incidence of multidrug-resistant TB poses a serious threat to health security and may lead to an increased risk in the fight against TB.

Keywords: tuberculosis, situation in the world, situation in Slovakia

SÚHRN

Boj o odstránenie tuberkulózy (TBC) je ďaleko od víťazného konca. Táto často prehliadaná choroba je stále medzi 10 najčastejšími príčinami smrti na celom svete. V Európskej únii a v Európskom hospodárskom priestore (EÚ/EHP) sa každoročne uvádza približne 60 000 prípadov TBC. Každý rok si pripomínáme 24. marca Svetový deň tuberkulózy, aby sme zvýšili povedomie verejnosti o ničivých zdravotných, sociálnych a ekonomických dôsledkoch TBC a zintenzívnili úsilie o ukončenie globálnej epidémie TBC. Novú cestu ľudstva v boji proti tomuto závažnému ochoreniu ukázal v roku 1882 Dr. Robert Koch, a to svojím objavom pôvodcu TBC. Otvoril tak cestu k diagnostikovaniu a liečbe tejto choroby. Napriek výraznému pokroku v posledných desaťročiach je TBC naďalej najväčším infekčným zabijakom na celom svete, pričom si berie viac ako 4 500 životov denne. Výskyt multirezistentnej TBC (MDR-TB) predstavuje vážnu hrozbu pre zdravotnú bezpečnosť a môže viesť k zvýšeniu rizika v boji proti tuberkulóze.

Kľúčové slová: tuberkulóza, situácia vo svete, situácia na Slovensku

ÚVOD

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vydáva každoročne vyhlásenie, ktoré má upozorniť svetových lídrov, organizácie, spoločenstvá, širokú verejnosť a jednotlivcov na dôležitý fakt, ktorým je neutíchajúci boj s TBC. Každoročné výzvy sú mediálne prezentované pod heslom, ktoré jasne špecifikuje ciele odborníkov na nasledujúce obdobie, a pripomínajú nám všetkým, akým závažným ochorením TBC je, a nemali by sme tento fakt prehliadať.

Téma Svetového dňa tuberkulózy 2018 – „Potrebujeme lídrov pre svet bez TBC. Aj ty môžeš zmeniť

históriu. Zastavíť TBC.“ – sa zameriava na budovanie záväzku ukončiť boj s TBC nielen na politickej úrovni s hlavami štátov a ministrov zdravotníctva, ale na všetkých úrovniach od starostov, guvernérov, poslancov, predstaviteľov komunít, ľudí postihnutých TBC, obhajcov občianskej spoločnosti, zdravotníckych pracovníkov, lekárov a sestier, mimovládnych organizácií a ďalších partnerov. Všetci môžu byť vodcami úsilia, ktorého cieľom je zastavenie TBC vo vlastnej práci alebo regióne. Ide o kritickú tému vzhľadom na politický význam stretnutia Valného zhromaždenia OSN v Moskve v dňoch 16.–17. novembra 2017. Toto najvyššie stretnutie ministrov a ďalších vedúcich predstavi-

teľov zo 120 krajín sveta malo za cieľ urýchliť pokrok smerom k zastaveniu a ukončeniu TBC.

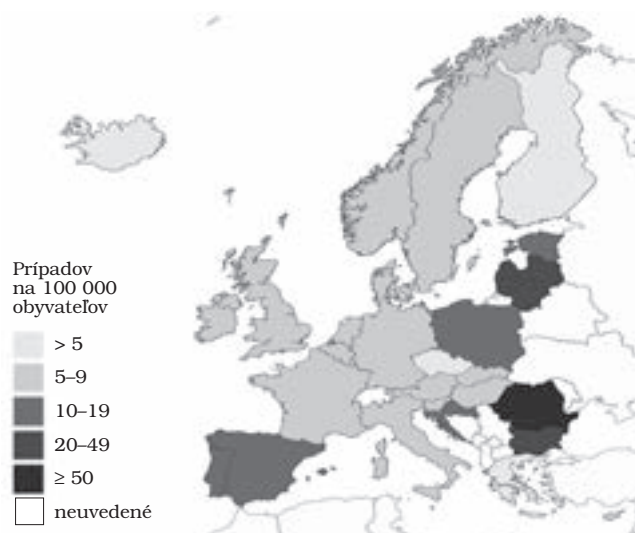
Svetový deň TBC poskytuje príležitosť upriamiť pozornosť na toto ochorenie a zmobilizovať politický a spoločenský záväzok urýchliť pokrok v boji proti TBC. Minulý rok WHO uviedla, že 10,4 milióna ľudí ochorelo na TBC a v roku 2016 došlo k úmrtiu 1,8 milióna na TBC, čím sa toto ochorenie stalo najväčším infekčným zabijakom na celom svete. Táto choroba je hlboko zakorenená v populáciách, kde sú ľudské práva a dôstojnosť človeka obmedzované. Zatiaľ čo sa ktokoľvek môže nakaziť TBC, samotnej chorobe sa darí medzi ľuďmi žijúcimi v chudobe, v komunitách a v skupinách, ktoré sú marginalizované, príp. patria k iným zraniteľným skupinám obyvateľstva. Patria k nim: migranti, utečenci, etnické menšiny, baníci a iní, ktorí pracujú a žijú v rizikových prostrediach, starší ľudia, marginalizované ženy a deti v mnohých prostrediach, užívatelia tabaku a alkoholu i diabetici. Všetky tieto faktory ovplyvňujú zraniteľnosť voči TBC a prístup k starostlivosti. Tento prístup je navyše často brzdený katastrofickými nákladmi spojenými s liečbou a hospitalizáciou, zlým prístupom k zdravotnej starostlivosti a nedostatočnou sociálnou ochranou, čo vedie k začarovanému kruhu chudoby a zlého zdravotného stavu. Prenos multirezistentnej TBC (MDR-TB) dodáva týmto obavám veľkú naliehavosť [1].

SITUÁCIA VO SVETE

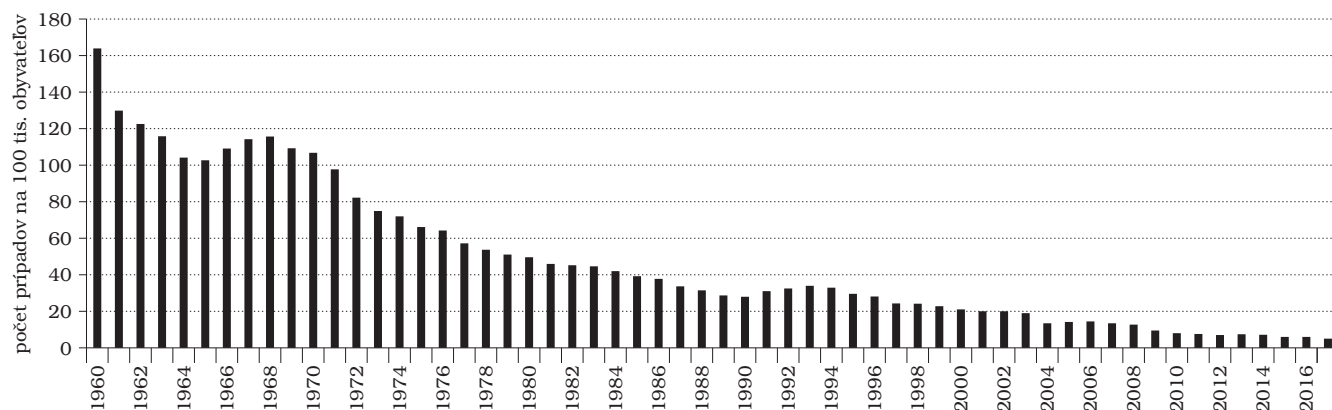
Kým v krajinách Európskej únie je od roku 2005 zaznamenaný pomalý nepretržitý klesajúci trend TBC, na celosvetovej úrovni je od roku 2013 zaznamenaný jej vzostup. Podľa odhadov WHO, v roku 2016 vzniklo vo svete 10,4 miliónov prípadov TBC a odhadovaný počet úmrtí bol 1,8 milióna,

pričom až u 490 000 osôb sa vyvinuli multirezistentné formy TBC. V roku 2016 bolo 58 994 prípadov TBC (chor. 11,40/100 000) v 30 krajinách EÚ/EEA. Až 32,7 % z celkového počtu TBC sa vyskytlo u osôb narodených v inej krajine. V krajinách EÚ/EEA je 3,7 % prípadov tuberkulóz podmienených multirezistentnými formami. Mikrobiálna rezistencia predstavuje vážnu hrozbu pre globálnu bezpečnosť. Kým počet ochorení na tuberkulózu v Európskej únii klesá, širší európsky región má najvyšší výskyt multirezistentnej TBC (MDR-TB) a najnižšiu mieru úspešnosti jej liečby. Odhaduje sa, že MDR-TB je zodpovedná za štvrtinu všetkých úmrtí spôsobených mikrobiálnou re-

Obrázok 1: Notifikácia TBC v EÚ/EEA 2016 [5]



Graf 1: Notifikácia TBC na Slovensku v rokoch 1960–2017 [5]



zistenciou na celom svete. Je predpoklad, že do roku 2050 jedno zo štyroch úmrtí súvisiacich s mikrobiálnou rezistenciou bude spôsobených MDR-TB [2]. V boji proti mikrobiálnej rezistencii prebieha výskum na molekulárnej úrovni, ktorého cieľom je vývoj nových a účinných antituberkulotík [3,4].

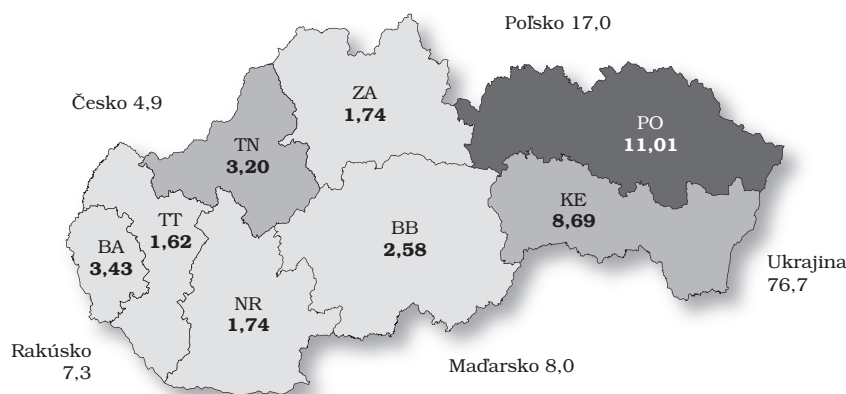
PROGRAM „POST TB 2015“ – STRATEGICKÝ RÁMEC NA ZASTAVENIE TUBERKULÓZY

Svetové zhromaždenie pre zdravie, ktoré každoročne zvoláva WHO na pôde OSN v Ženeve, prijalo v máji 2014 uznesenie, v ktorom plne podporilo schválenie nového strategického rámca TBC v globálnom meradle po roku 2015 s ambicióznymi cieľmi. Cieľom stratégie je ukončiť celosvetovú epidémiu TBC, znížiť úmrtia na TBC o 95 % a znížiť

nové prípady o 90 % medzi rokmi 2015 a 2035 a zabezpečiť, aby žiadna rodina nebola zatažená katastrofickými výdavkami v dôsledku TBC. Stanovuje prechodné míľniky na roky 2020, 2025 a 2030.

Uznesenie vyzýva vlády, aby prispôbili a implementovali stratégiu s vysokou mierou angažovanosti a financovania. Posilňuje zameranie stratégie na obyvateľstvo, ktoré je veľmi náchylné na infekciu a má zlý prístup k zdravotnej starostlivosti, ako sú migranti. Stratégia a uznesenie zdôrazňujú potrebu zapojiť partnerov v sektore zdravotníctva aj mimo neho, napríklad v oblasti sociálnej ochrany, pracovnej sily, prisťahovalectva a spravodlivosti. Rezolúcia žiada sekretariát WHO, aby pomohol členským štátom prispôsobiť a realizovať stratégiu, pričom poukazuje na dôležitosť riešenia problému TBC odolnej voči viacerým liekom a podpory medzinárodnej spolupráce. Od WHO sa tiež žiada, aby monitorovala implementáciu a vyhodnotila pokrok smerom k míľnikom a cieľom do roku 2035 [6].

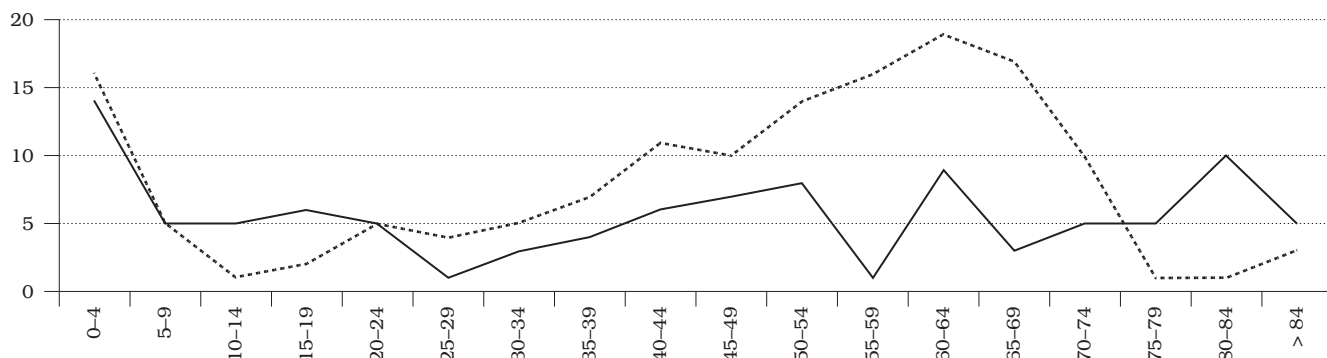
Obrázok 2: Výskyt TBC na Slovensku v roku 2017 podľa krajov [7]



AKTUÁLNA SITUÁCIA NA SLOVENSKU

V roku 2017 bolo do Národného registra TBC nahlásených 249 prípadov (chor. 4,58/100 000), čo je o 47 prípadov menej ako v roku 2016. Pľúcne formy tuberkulózy tvorili 206 prípadov a mimopľúcne 43 prípadov. V detskej populácii do 14 rokov sa tuberkulóza vyskytla v 46 prípadoch, čo je oproti roku 2016 pokles o 15 prípadov. V roku 2017 na tuberku-

Graf 2: Výskyt TBC na Slovensku podľa pohlavia v roku 2017 [7]



Pozn.: BA – Bratislavský kraj, TT – Trnavský kraj, NR – Nitriansky kraj, TN – Trenčiansky kraj, BB – Banskobystrický kraj, ZA – Žilinský kraj, KE – Košický kraj, PO – Prešovský kraj.

Obrázok 3: Školenie rómskych asistentov ochrany zdravia – po teoretickej príprave (NÚTPCH a HCH Vyšné Hágy, 2017)



Obrázok 5: Školenie rómskych asistentov ochrany zdravia – exkurzia do diagnostických a vyšetrovacích pracovísk (NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy, 2017)



lôžu zomrelo 15 pacientov a nebol hlásený ani jeden prípad koinfekcie mykobakteriôzy a HIV infekcie. Podľa geografického rozloženia bol v roku 2017 najvyšší výskyt tohto ochorenia na východnom Slovensku a najnižší v Trnavskom kraji. V roku 2017 bolo na Slovensku 12 pacientov infikovaných multirezistentnými kmeňmi tuberkulózných mykobaktérií a traja pacienti s X liekovo rezistentnými formami [7].

Graf 2 nám znázorňuje výskyt TBC podľa veku a pohlavia. Prerušovanou čiarou je znázornený výskyt TBC u mužov. Najvyšší výskyt sledujeme vo vekovej skupine mužov od 40. roku života so stúpajúcou tendenciou do 65. roku života. U žien, ktoré sú graficky znázornené plnou čiarou, je výskyt TBC vyšší ako u mužov vo vekovom rozpätí od 5 do 24 rokov a následne vo vekom rozpätí medzi 75 a viac rokov života. Globálne sú muži výrazne viac vystavení riziku vzniku TBC než ženy. V roku 2015 takmer 6 miliónov dospelých mužov ochorelo na TBC celosvetovo a z toho bolo zaznamenaných viac ako milión úmrtí.

Obrázok 4: Školenie rómskych asistentov ochrany zdravia – exkurzia na zatvorenom oddelení pre liečbu aktívnej a multirezistentnej TBC (NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy, 2017)



Obrázok 6: Školenie rómskych asistentov ochrany zdravia – edukačné materiály (NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy, 2017)



ZAPOJENIE KLÚČOVÝCH PARTNEROV – SLOVENSKÁ REPUBLIKA JE VZOROM V PROGRAME ELIMINÁCIE TUBERKULÓZY

Nevyhovujúce hygienické podmienky, škodlivé zvyklosti a nezáujem rómskej populácie o vlastné zdravie. Náprava by mohla nastať zmenou sociálneho správania, vzdelávaním a posilnením motivácie k prijatiu zmien. To by sa malo uskutočniť v celej rómskej populácii, ale aj u väčšiny obyvateľov. Jedným z najúčinnějších spôsobov by mohlo byť zavedenie zdravotných sprostredkovateľov pre prvý kontakt medzi zdravotníckymi pracovníkmi (lekári, zdravotné sestry a zdravotnícki asistenti) a jednotlivcami v rómskych komunitách. Plynulejšia komunikácia bez jazykovej a kultúrnej prekážky môže hrať kľúčovú úlohu v prevencii a liečbe TBC. Medzi Rómami sa vyskytlo veľa prípadov TBC u obyvateľov žijúcich v znevýhodnených osadách na východe a na juhu stredného Slovenska. V roku 2014 predstavovala z celkového počtu hlásených prípadov u dospelých Rómov TBC 25 %,

u detí až 84 % z celkového počtu všetkých prípadov. Zlepšit spoluprácu s rómskou komunitou a Rómami pomohol vyriešiť program asistentov osvedy zdravia, ktorý bol určený na identifikáciu kľúčových ľudí v komunite, aby následne slúžili ako sprostredkovatelia. Rómski asistenti osvedy zdravia sú komunitní pracovníci, ktorí žijú v sídle, ktoré pokrývajú. Monitorujú pacientovu liečbu, sledujú kontakty, sprevádzajú pacienta na plánované lekárske vyšetrenie, zabezpečujú, aby sa k pacientovi dostali jeho lieky a zaznamenávajú všetky činnosti a intervencie. Vďaka programu rómskych asistentov ochrany zdravia je viac než 80 % dospelých Rómov s TBC na Slovensku úspešne liečených. Okrem toho objavené lokálne epidémie TBC boli rýchlo identifikované a zabezpečené, vrátane identifikácie prípadov medzi deťmi.

Problém rómskej komunity sa dostáva cez hranice Slovenska. Každá európska krajina musí riešiť podobné problémy v oblasti zdravotných problé-

mov týchto komunit. Rada Európy prijala Výborom ministrov dňa 12. júla 2006 na 971. zasadnutí ministrov poslancov odporúčanie Rec 10, v ktorých jeden z najdôležitejších úloh pre zdravotnú starostlivosť je zasvätená účasť na zdravotnú starostlivosť o Rómov a migrantov. Všade tam, kde je to vhodné, miestne zdravotnícke služby by mali zabezpečiť, aby boli zavedené osobitné služby, ako je rovnosť žien a mužov, poradcovia a sprostredkovatelia zdravia, splnenie hygienických potrieb týchto komunit. Členovia rómskej komunity a migranti prípadne by sa mali podieľať na rozvoji týchto služieb, a ak je to možné, zdravotníci by mali byť prijatí z ich komunity. Takýto prístup bol úspešne vykonaný v prípade projektu školenia asistentov osvedy zdravia, ktorý sa realizoval v spolupráci s Národným ústavom tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy a organizáciou Zdravé regióny. Činnosť tejto príspevkovej organizácie Ministerstva zdravotníctva SR je

Tabuľka 1: Program „POST TB 2015“ strategický rámec na zastavenie tuberkulózy [6]

Vízia	Svet bez tuberkulózy • Žiadne úmrtia, chorobnosť a utrpenie v dôsledku TBC;
Cieľ	Ukončenie globálnej epidémie TBC;
Medzníky pre rok 2025	75 % zníženie úmrtnosti na TBC (v porovnaní s rokom 2015); 50 % zníženie výskytu TBC (menej ako 55 prípadov TBC na 100 000 obyvateľov); • Žiadne postihnuté rodiny, ktoré čelia katastrofálnym nákladom v dôsledku TBC.
Cieľ pre rok 2035	95 % zníženie úmrtí na TBC (v porovnaní s rokom 2015); 90 % zníženie výskytu TBC (menej ako 10 prípadov TBC na 100 000 obyvateľov); • Žiadne postihnuté rodiny, ktoré čelia katastrofálnym nákladom v dôsledku TBC.
Zásady	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zodpovednosť vlády v oblasti monitorovania a hodnotenia. 2. Silná koalícia s organizáciami a komunitami občianskej spoločnosti. 3. Ochrana a podpora ľudských práv, etiky a spravodlivosti. 4. Prispôsobenie stratégie a cieľov na úrovni krajín s globálnou spoluprácou.
PILIERE A KOMPONENTY	
1. INTEGROVANÁ STAROSTLIVOSŤ A PREVENCIA ZAMERANÁ NA PACIENTA	
<ol style="list-style-type: none"> A. Včasná diagnostika TBC vrátane všeobecného testovania citlivosti na lieky a systematické vyhľadávanie kontaktov z vysoko rizikových skupín. B. Liečba všetkých ľudí s TBC vrátane TBC rezistentnej voči liekom a podpora pacientov. C. Podporné TBC/HIV aktivity a manažment komorbídít. D. Preventívna liečba osôb s vysokým rizikom a očkovanie proti TBC. 	
2. ODVÁŽNA POLITIKA A PODPORNÉ SYSTÉMY	
<ol style="list-style-type: none"> A. Politický záväzok s primeranými zdrojmi na liečbu a prevenciu TBC. B. Zapojenie komunit, organizácií občianskej spoločnosti a poskytovateľov verejnej a súkromnej starostlivosti. C. Všeobecná politika zdravotného poistenia, regulačné rámce pre oznamovanie prípadov, registrácia, kvalita a racionalizácia používania liekov a kontroly infekcií. D. Sociálna ochrana, zmiernenie chudoby a opatrenia týkajúce sa iných determinantov TBC. 	
3. INTENZÍVNY VÝSKUM A INOVÁCIA	
<ol style="list-style-type: none"> A. Výskum, vývoj a rýchle využívanie nových nástrojov, zásahov a stratégií. B. Výskum s cieľom optimalizovať implementáciu a dosah a podporiť inovácie. 	

zameraná na sociálne determinanty zdravia, medzi ktoré patrí so zdravým súvisiace správanie, materiálne podmienky, psycho-sociálne faktory, bariéry v prístupe k zdravotnej starostlivosti, zdravotná gramotnosť a štrukturálne obmedzenia – napr. diskriminácia, rasizmus, nízka úroveň vzdelania, súvisiaca legislatíva...).

Cielovými skupinami aktivít sú príslušníci a obyvatelia marginalizovaných rómskych komunít (MRK) a asistentky osvedy zdravia/asistenti osvedy zdravia.

Cieľom spoločného projektu, ktorý bol realizovaný na pôde vysokošpecializovaného Národného ústavu bolo:

- zníženie bariér v prístupe k zdravotnej starostlivosti (vrátane zvýšenia dostupnosti služieb zdravotnej starostlivosti a informovanosti obyvateľov MRK v oblasti zdravotnej starostlivosti a prevencie);
- zvýšenie zdravotnej gramotnosti (vrátane zvýšenia miery povedomia v oblasti zdravotnej starostlivosti obyvateľov MRK);
- zlepšenie zdravotného uvedomenia (predovšetkým zníženie rizikovosti životného štýlu).

Víziou je realizovať opatrenia a programy, ktoré budú mať zásadný vplyv na znižovanie rozdielov v zdraví a súčasne prinesú výrazné zlepšenie v oblasti prístupu k zdravotným službám, informáciám, prispievajú k zvýšeniu zdravotnej gramotnosti a zodpovednosti jednotlivcov za svoje zdravie a taktiež prispievajú k integrácii vylúčených skupín obyvateľstva do spoločnosti. Za účelom eliminácie TBC a zefektívnenia liečby bola nadviazaná úzka spolupráca s Národným ústavom tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie. V Národnom ústave bolo v roku 2017 vyškolených celkom 95 terénnych pracovníkov (viď obr. 1, 2, 3) z regiónov celého Slovenska. Terénni pracovníci získali komplexné informácie o liečbe a prevencii, prostredníctvom návštevy laboratórií, praktických ukážok a diskusií s profesionálmi získali prehľad o potrebách liečebného zariadenia pre úspešné vyliečenie pacientov. Na realizácii školení formou finančnej podpory participovala kancelária Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). Národný ústav disponuje kontaktmi na všetkých zamestnancov organizácie, vďaka čomu je možné zvýšiť efekt domácej liečby u chorých pacientov.

„Prostredníctvom vyškolenia ľudských zdrojov a nadviazania spolupráce sme schopní reflektovať aktuálne potreby expertov z Národného ústavu pri riešení a boji proti TBC.“

Zdravé regióny sa úzkou spolupracou pridávajú k celosvetovému boju proti tejto zákernej chorobe. V roku 2017 sa prostredníctvom organizácie Zdra-

vé regióny pod gesciou Ministerstva zdravotníctva vytvára priestor na realizáciu komplexného, dlhodobého riešenia situácie znevýhodnených skupín v oblasti zdravia na národnej úrovni. Jednou z nosných činností v tomto smere je realizácia NP Zdravé komunity, financovaného z prostriedkov európskych štrukturálnych a investičných fondov. V súčasnosti v organizácii pracuje 184 asistentov osvedy zdravia a 20 koordinátorov a systematicky svojimi aktivitami pokrývajú celkom 202 segregovaných lokalít na celom Slovensku za uplynulý rok bolo evidovaných viac ako 60 000 klientov. V roku 2018 bude v organizácii pôsobiť 288 terénnych pracovníkov a pokrývať budú 314 lokalít v najchudobnejších a najohrozenejších častiach Slovenska.

LITERATÚRA

1. WHO. 2018. World tuberculosis day. [online]. 2018, [cit. 2018-04-02]. Dostupné z: <http://www.who.int/campaigns/tb-day/2018/event/en/>
2. WHO. 2017. Global Tuberculosis Report 2017. [online]. 2018, [cit. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Gončec T, Malík I, Csöllei J, Jampilek J, Stolaříková J, Solovič I, Mikuš P, Keltošová S, Kollár P, O'Mahony J, Coffey A. Synthesis and in Vitro Antimycobacterial Activity of Novel N-Arylpiperazines Containing an Ethane-1,2-diyl Connecting Chain. *Molecules*. 2017; 22(12):2100.
4. Malík I, Čurillová J, Csöllei J, Jampilek J, Zdražilová I, Govender R, O Mahony J, Coffey A, Mikuš P. The synthesis and in vitro screening of the 2-/3-alkoxyphenylcarbamoyl acid derivatives containing a 4'-(2'-fluorophenyl) piperazin-1'-yl moiety against some non-tuberculous mycobacterial strains. *Fresenius Environmental Bulletin* 2017; 26(4):2760-2771.
5. ECDC. 2018. Tuberculosis situation in the EU/EEA, 2018 – 2016 data. [online]. 2018, [cit. 2018-04-02]. Dostupné z: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-situation-eueea-2018-2016-data>
6. WHO. 2014. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015a. [online]. 2018, [cit. 2018-04-02]. Dostupné z: http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
7. Národný register TBC (NRT). [online]. 2018, [cit. 2018-04-02]. Dostupné z: <http://int.vhagy.sk/hagy/?q=analiza-situacie-tbc-na-slovensku>

Došlo: 5. 4. 2018

Adresa:

PhDr. Lukáš Kober, PhD.
Národný ústav TPCH a HCH Vyšné Hágy
059 84 Vysoké Tatry
Slovenská republika
e-mail: lukas.kober@gmail.com

Věkové aspekty sarkoidózy

B. Pastorová¹, V. Kolek¹, M. Žurková¹, E. Voláková¹, T. Tichý¹, E. Kriegová²

¹Klinika plicních nemocí a TBC, FN a LF UP, Olomouc; ²Ústav imunologie, FN a LF UP, Olomouc

SUMMARY

Age-related aspects of sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown cause, most frequently manifested as bilateral hilar lymphadenopathy and/or pulmonary infiltrates. Among patients, non-smokers and females predominate. According to an older definition, the disease usually affects young or middle-aged adults, with females being under 40 years of age. At the Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc, a database of sarcoidosis patients followed up since 1 January 1997 was established and analyzed with regard to patient age. In the study, age-related aspects were also correlated with gender, smoking status, serum markers (sIL2R and neopterin), radiological stage and functional parameters. The sample comprised 502 patients; the mean age was 48 years, 44.6 years for males and 51.3 years for females. The largest female age subgroup was 50–60 years; in males, the disease peaked at 35–39 years of age. Compared to older studies, a gradually increasing age has been documented. Consistently with other recent studies, the present study suggests that the sarcoidosis definition should be changed to state that it mainly affects middle-aged males and elderly females. The reasons have been discussed but not completely elucidated. It has also been found that with older age, the proportions of non-smokers and more advanced stages increase and lung function is reduced. Biomarkers were higher in those older than 70 years.

Keywords: sarcoidosis, age-related aspects, serum biomarkers, spirometry

SOUHRN

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění neznámé příčiny a nejčastěji se projevuje jako oboustranná hilová lymfadenopatie (BHL) a/nebo plicní infiltráty. Mezi nemocnými je převaha nekuřáků a žen. Podle starší definice nemoc obvykle postihuje dospělé pacienty mladého nebo středního věku a ženy bývají mladší 40ti let. Na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc byla vytvořena databáze nemocných se sarkoidózou, sledovaných od 1. 1. 1997 a tato databáze byla podrobena analýze se zaměřením na věk nemocných. Ve studii byly také věkové aspekty korelovány s pohlavím, kuřáckým návykem, sérovými biomarkery (sIL2R a neopterin), radiologickým stadiem nemoci a funkčními parametry. Sledovaný soubor tvořilo 502 nemocných, věkový průměr souboru činil 48 let, u mužů 44,6 let a u žen byl 51,3 let. Nejvíce byly zastoupeny ženy ve věku 50–60 let, mezi muži výskyt onemocnění kulminoval ve věku 35–39 let. Je dokumentován postupně narůstající věk ve srovnání se staršími studiemi a na základě této i jiných novějších studií je konstatováno, že by se měla změnit definice sarkoidózy v tom smyslu, že postihuje především muže středního a ženy staršího věku. Příčiny jsou diskutovány, ale nejsou doposud zcela objasněny. Dále bylo konstatováno, že ve vyšším věku stoupá podíl nekuřáků, rozvinutějších stadií a klesají základní plicní funkce. Biomarkery byly vyšší ve skupině nad 70 let.

Klíčová slova: sarkoidóza, věkové aspekty, sérové biomarkery, spirometrie

ÚVOD

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění neznámé příčiny. Nejčastěji se projevuje jako oboustranná hilová lymfadenopatie (BHL) a plicní infiltráty, dále mohou být oční a kožní léze, zvětšení periferních lymfatických uzlin, ale postiženy mohou být prakticky všechny orgánové systémy. Nemoc má celosvětový výskyt, postihuje častěji ženy a nekuřáky [1]. Má velmi pestré příznaky, ale může být i zcela asymptomatická [2]. Stanove-

ní diagnózy se opírá o klinické a radiologické vyšetření, zhodnocení imunologických biomarkerů, funkčních změn a mělo by být podepřeno histologickým průkazem epitelioidního granulomu. Podle starší, ale stále platné definice sarkoidóza postihuje obvykle dospělé pacienty mladého nebo středního věku a ženy bývají mladší 40ti let [3,4]. Epidemiologické studie hodnotící základní klinické a laboratorní charakteristiky zaznamenaly v poslední době posun ke starším věkovým kategoriím nemocných. Na Klinice plicních nemocí a tuberku-

lůzy v Olomouci jsme vyhodnotili vlastní soubor nemocných se sarkoidózou, hospitalizovaných od 1. 1. 1997 do 31. 1. 2017 s přihlédnutím k věkovým aspektům a jejich ovlivnění dalších klinických a laboratorních parametrů.

MATERIÁL A METODIKA

Na Klinice plicních nemocí a tuberkulózy v Olomouci byla vytvořena databáze všech nemocných se sarkoidózou, hospitalizovaných od 1. 1. 1997 do 31. 1. 2017. Ve studii jsme hodnotili výskyt sarkoidózy v různých věkových skupinách. Věkové aspekty byly korelovány s pohlavím, kuřáckým návykem, sérovými biomarkery (sILR2, neopterin), radiologickým stadiem nemoci a vyšetřením plicních funkcí. Věkový histogram byl sestaven po 5letých intervalech, hodnoty biomarkerů a spirometrických vyšetření byly vyhodnocovány v 10letých věkových intervalech. Korelace byly hodnoceny Spearmanovým korelačním koeficientem a statistické rozdíly log rank testem. Za statisticky významné byly stanoveny výsledky s hodnotami $p < 0,05$. Výsledky byly srovnány s dříve vyhodnocenými klinickými soubory z našeho území i zahraničí.

pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byla prokázána statisticky významná slabá pozitivní korelace mezi věkem a RTG stadiem. V našem souboru bylo nejvíce nemocných ve stadiu II (49 %) a ve stadiu I (34 %). U starších pacientů se častěji vyskytovala pokročilejší RTG stadia nemoci. Nejvíce stadií I bylo ve věku do 40 let (41 %) a nejvíce stadií III bylo u osob nad 50 let (17,5 %) a nejvíce stadií IV pak nad 60 let (2,4 %). Výskyt stadií dle věkových parametrů ukazuje tabulka 2.

U aktivní sarkoidózy bývají nalézány vyšší hodnoty biomarkerů aktivity T lymfocytů a makrofágů, mimo jiné sérové koncentrace solubilního receptoru interleukinu 2 (sIL2R) a koncentrace neopterinu. Při analýze těchto sérových biomarkerů nebyly patrné zásadní změny mezi různými věkovými skupinami. Prokázali jsme jen, že u pacientů starších 70 let jsou statisticky významně vyšší hodnoty neopterinu a sILR2 ve srovnání s pacienty věkové skupiny 51–60 let ($p 0,0024$ pro sIL2R a $0,0012$ pro neopterin) (obr. 4). Nutno však zmínit, že sérové biomarkery byly stanoveny u menšího počtu nemocných. Hodnoty sIL2R byly uváděny v mezinárodních jednotkách [kU/L] s normální hodnotou 158–623, hodnoty neopterinu byly stanoveny v [μg/L] s normální hodnotou 0,18–2,5.

VÝSLEDKY

Sledovaný soubor tvořilo 502 konsekutivních pacientů, z toho 53 % žen a 47 % mužů (tabulka 1).

Průměrný věk nemocných v době diagnózy byl 48 let, nejmladší v souboru byla 14letá dívka, nejstarší pak 81letá žena (obr. 1). Nejčastější výskyt byl mezi 35 a 45 lety života.

Věkový průměr u mužů činil 44 let a u žen 51 let (obr. 1). Nejvíce byli zastoupeni muži ve věku 35–39 let a ženy ve věku od 50 do 54 let. U žen pak zůstával vyšší výskyt i ve starších věkových kategoriích, zatímco u mužů výskyt klesal (obr. 2).

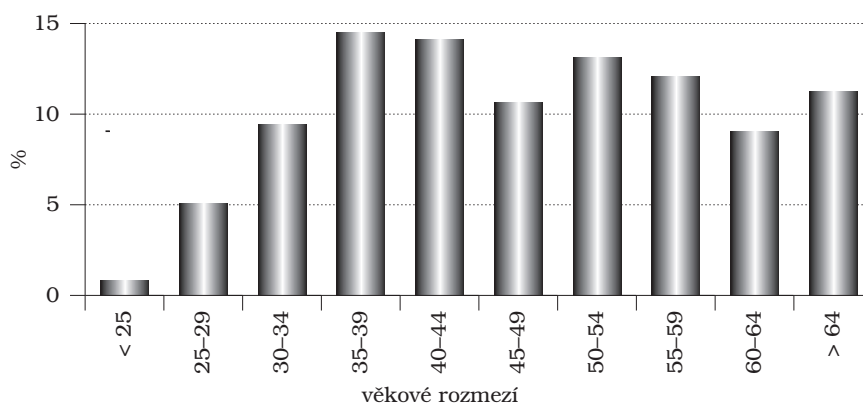
Mezi nemocnými převládali nekuřáci (78 %), aktivní kuřáci tvořili 11 % a exkuřáci také 11 %. Procentuálně vyšší zastoupení kuřáků bylo u mladších pacientů od 20 do 40 let. U pacientů ve věku do 29 bylo více kuřáků než nekuřáků (obr. 3).

Dále jsme hodnotili zastoupení sarkoidózy dle RTG stadií, kdy

Tabulka 1: Charakteristiky souboru

Charakteristika	Absolutní počet	Procento
celý soubor	502	100
muži	236	47
ženy	266	53
nekuřáci	359	78
bývalí kuřáci	53	11
kuřáci	50	11

Obrázek 1: Histogram celého souboru v pětiletých intervalech



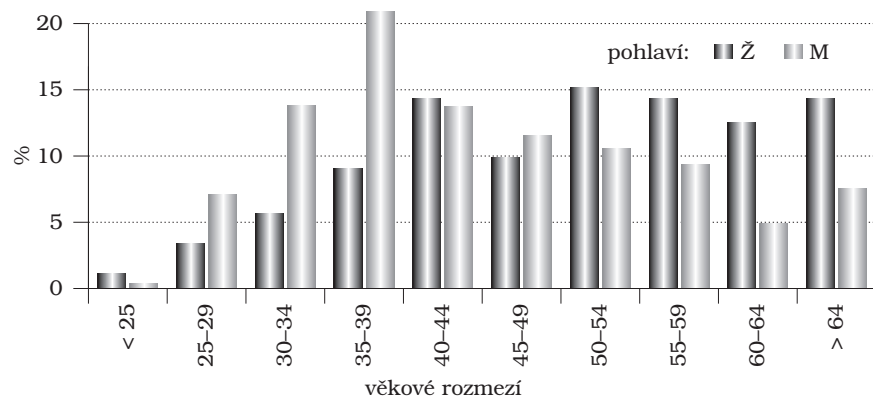
Ventilační parametry (VC, FEV₁) byly dle očekávání nižší u starších pacientů, pokles byl poměrně značný. Mezi 40.–60. rokem věku činil v našem souboru průměrný desetiletý po-kles u FEV₁ 430–560 ml a u VC 450–660 ml.

DISKUZE

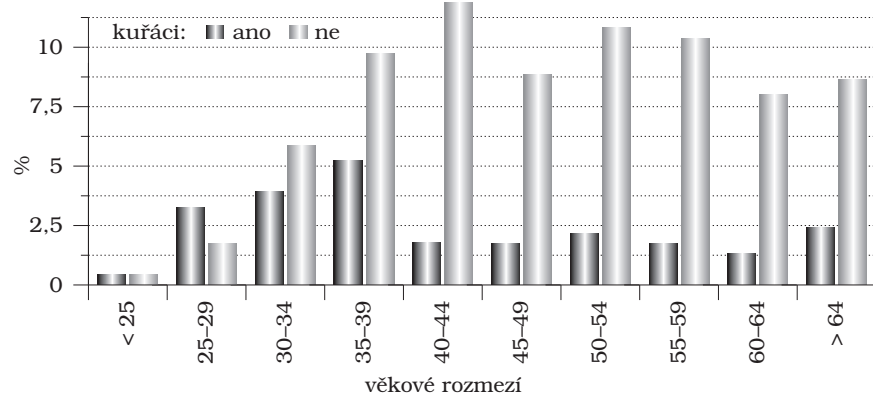
Epidemiologie sarkoidózy a zjišťování věkových parametrů jsou ale problematické hned z několika důvodů: výskyt onemocnění je poměrně vzácný,

neexistují dostatečně specifické a senzitivní diagnostické markery, které by určily začátek onemocnění u chronických forem. V neposlední řadě onemocnění vykazuje fenotypově pestrou klinickou manifestaci, což brání časně diagnostice [3]. Určitou představu o prevalenci sarkoidózy nám poskytla screeningově prováděná plošná radiologická vyšetření (mass radiography) v různých zemích světa v 60. až 80. letech minulého století. Prevalence se mezi jednotlivými státy značně lišila. V Portugalsku činila 0,2/100 000, zatímco ve Finsku 28,2/100 000 a ve Švédsku pak 64/100 000 obyvatel. Charakteristické pro tento typ studií (screeningový skiagram hrudníku) je záchyt asymptomatických mladých jedinců, a naopak mohou unikat jedinci s mimoplicním postižením [4]. Další metodou stanovení výskytu onemocnění je analýza národních registrů a databází. Na severozápadě USA byla v období 1967 až 1987 incidence 4,8/100 000 [5], data z Dánského národního registru mezi roky 1980–1994 hovoří o incidenci 7,2/100 000, přičemž byl rozdíl ve výskytu onemocnění na východě (5,7/100 000) a (8,4/100 000) na západě země [6]. V Japonsku je udávána menší incidence a prevalence oproti západním zemím, častější je ale postižení očí a srdce [4]. V 70. letech minulého století v Japonsku převládal výskyt onemocnění mezi 30–40 lety života. Druhý – menší vrchol výskytu byl pak u žen od 50 do 60 let [7]. V novější práci z roku 2008 se udává incidence 1,01 (0,73 pro muže a 1,28 pro ženy). Autoři prokázali opět bifázický výskyt onemocnění vzhledem k věku, první vrchol výskytu byl mezi 25–34 roky a druhý významný vrchol pak mezi 60–64 roky [8]. V bývalém Východním Německu v 80. letech minu-

Obrázek 2: Histogram nemocných podle pohlaví v pětiletých intervalech

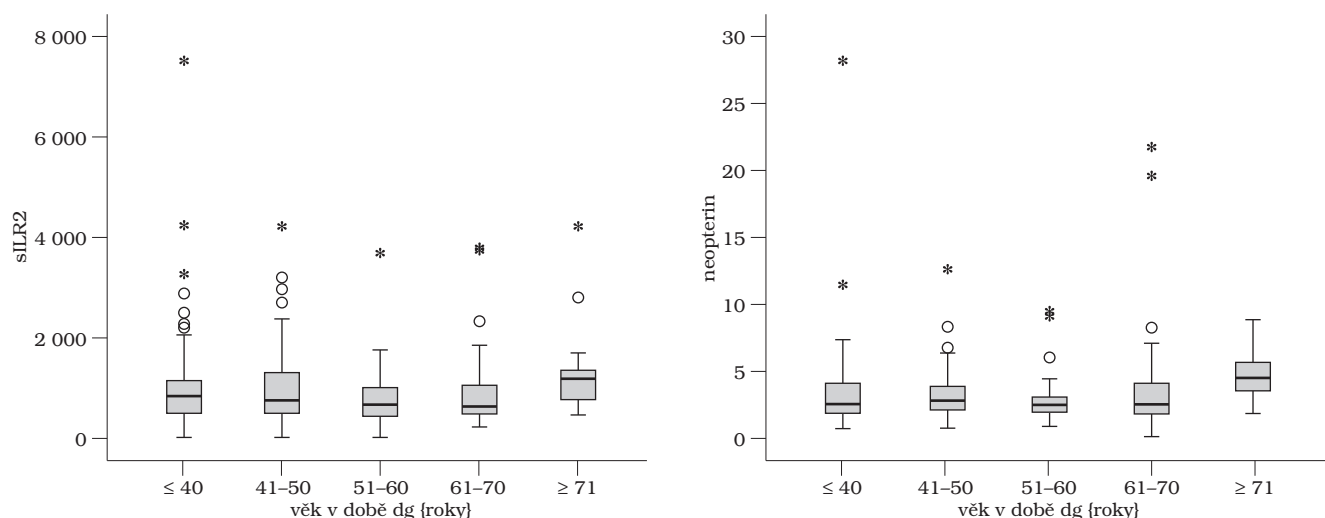
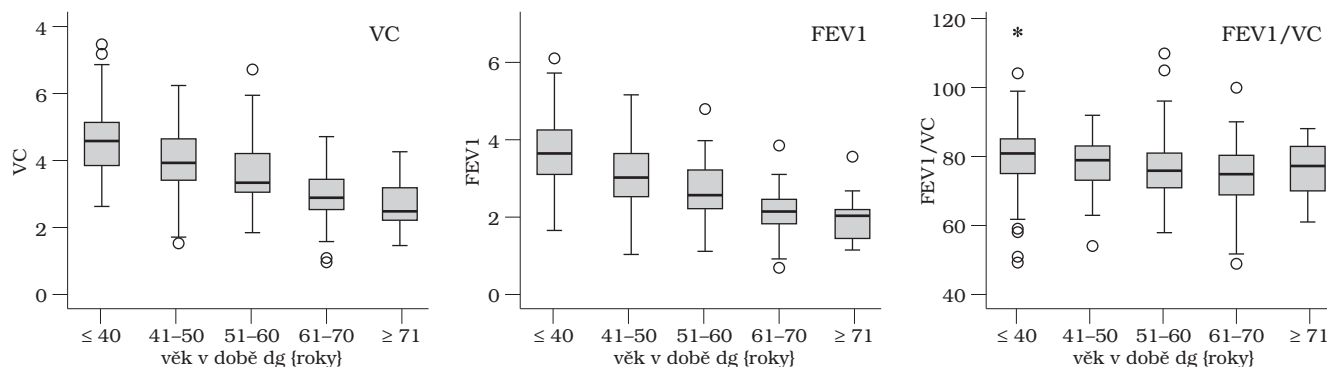


Obrázek 3: Histogram nemocných podle kuřáckých návyků



Tabulka 2: Věk ve vztahu k RTG stadiu

Věk v době dg.		RTG stadium					Celkem
		0	I	II	III	IV	
≤ 40 let	počet	7	59	68	8	2	144
	%	4,9	41,0	47,2	5,6	1,4	100,0
41-50 let	n	2	39	62	14	1	118
	%	1,7	33,1	52,5	11,9	0,8	100,0
51-60 let	n	4	25	55	18	1	103
	%	3,9	24,3	53,4	17,5	1,0	100,0
≥ 61 let	n	2	29	35	14	2	82
	%	2,4	35,4	42,7	17,1	2,4	100,0
total	n	15	152	220	54	6	447
	%	3,4	34,0	49,2	12,1	1,3	100,0

Obrázek 4: Hodnoty sILR2 a neopterinu podle věkových parametrů**Obrázek 5: Vyhodnocení plicních funkcí u sarkoidózy vzhledem k věku**

lého století bylo za pomoci radiologického screenu stanoveno maximum výskytu onemocnění mezi 20.–30. rokem života. Zastoupení nemocných starších 50 let bylo jen 10 % [9]. Reálným výskytem sarkoidózy v USA se zabývala klinická studie ACCES z roku 2001. Práce se 736 pacienty ukázala vrchol výskytu onemocnění mezi 35.–40. rokem života. Starších 50 let bylo jen 23 % pacientů [10]. Ve Velké Británii v roce 2006 byly srovnány věkové aspekty u pacientů se sarkoidózou a IPF na souboru 1 019 pacientů. Nejvyšší průměrný výskyt sarkoidózy byl okolo 47. roku a byla zjištěna incidence 5/100 000. Výskyt IPF byl nejvyšší u pacientů okolo 65. roku a incidence činila 4,6/100 000 [11]. Poslední data lze získat ze studie GenPhenReSa (Genotype–Phenotype Relationship in Sarcoidosis), která zkoumala 2 163 pacientů kavkazoidní populace [12]. Průměrný věk byl podobný jako v britské studii: 47,0 let, u mužů byla nemoc nejčastější ve věku 30–40 let, u žen od 50 do 60 let.

V bývalém Československu měl epidemiologický výzkum sarkoidózy dlouholetou tradici. První údaje pocházejí z celostátní studie z 60. let, kdy se prevalence pohybovala mezi 10,4 až 15,3/100 000 [13]. Na území Moravy proběhly dvě epidemiologické studie. Jedna v letech 1981–1990 a druhá v letech 1991–2001, nazvaná MORSA (multicentrická moravská studie epidemiologických trendů sarkoidózy) [14,15]. V prvním souboru bylo zařazeno 1 485 pacientů a v druhém souboru bylo 1 001 pacientů. První soubor měl 71 % nemocných ve stadiu I, zatímco v druhém souboru to bylo jen 54 % právě následkem zrušení screeningových skiagramů hrudníku. V druhém souboru bylo zastoupeno 64,6 % žen a 35,4 % mužů, průměrný věk byl 46,4 let [15]. V prezentované studii jsme prokázali, že na našem území je v současnosti sarkoidóza spíše onemocnění středního a vyššího věku s průměrným věkem 48 let. Nejvyšší výskyt byl u mužů mezi 35–39 lety a u žen ve věku 50–54 let. Rozdíl v průměrném věku mezi muži a ženami činí 7 let.

Studie opět ukázala vyšší věkový průměr nemocných na našem území, který je však nyní srovnatelný s údaji z jiných evropských zemí [11,12]. Vyšší věk nemocných může být odrazem genetických aspektů, celkového stárnutí populace, nediagnostikovaných asymptomatických RTG stadii I a častějšího záchytu symptomatických vyšších RTG stadií nemoci, která jsou přítomna ve vyšším věku a která se odhalí až po delší době trvání nespécifických projevů. Lze také akceptovat fakt, že klinická pracoviště koncentrují složitější případy u starší populace než pracoviště ambulantní. Tento aspekt ale ovlivňuje většinu publikovaných souborů.

Při sledování dalších věkových aspektů byl prokázán již diskutovaný fakt výskytu vyšších stadií ve vyšším věku a také větší podíl nekuřáků ve vyšším věku. Bylo zjištěno, že hodnoty sérových biomarkerů sILR2 a neopterinu se věkově významně neliší, ale stoupají ve věkové skupině nad 70 let.

Pokles ventilačních funkcí ve věkových skupinách nemocných se sarkoidózou byl významně vyšší než u zdravé populace, u které také dochází k poklesu po dovršení věku 20 let života. Míra meziroční deklinace je, podobně jako náležité hodnoty, závislá na více proměnných (věk, pohlaví, tělesná výška). Dle referenčních náležitých hodnot Evropské respirační společnosti (Global Lung Function Initiative – GLI 2012) je u kavkazské populace meziroční pokles FEV₁ největší mezi 30. až 62. rokem věku, kdy se odhaduje na 32–46 ml za rok [16], což by odpovídalo poklesu 320–460 ml za 10 let. Pokles v dekáдах nemocných sarkoidózou byl tedy o 100 až 200 ml větší, což podporuje teorii, že sarkoidóza patří mezi nemoci s urychlenou deklínací plicních funkcí. Svědčí o tom i některé zahraniční studie a nepřímo i fakt větší mortality nemocných se sarkoidózou ve srovnání se zdravou populací [17,18]. K potvrzení této hypotézy by bylo ale potřeba provést prospektivní studii s tímto zaměřením.

ZÁVĚR

Naší prací jsme prokázali, že sarkoidóza je v evropské populaci onemocnění spíše středního a vyššího věku s průměrným věkem nad 45 let. Věkový průměr u mužů je výrazně nižší. Onemocnění je častější u žen, s věkem přibývá podíl nekuřáků, vyšších rtg stadií a významně klesají plicní funkce. Prokázali jsme, že hodnoty sérových biomarkerů sILR2 a neopterinu jsou významně vyšší ve věkové skupině nad 70 let. Příčiny uvedených zjištění jsou diskutovány, ale nejsou doposud jednoznačně vysvětleny.

LITERATURA

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224–1234.
2. Yamamoto M, Sharma O P, Hosoda Y. The 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9:33–34.
3. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14:735–737.
4. James G. Epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9(2):79–87.
5. Henke CE, Henke G, Elveback LR et al. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol* 1986; 123(5):840–845.
6. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry based on incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996, 13: 20: 46–52.
7. Iwai K, Tachibana T, Hosoda Y et al. Sarcoidosis autopsies in Japan. Frequency and trend in the last 28 years. *Sarcoidosis* 1988;5(1):60–65.
8. Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31(2):372–379.
9. Scharkoff T. Epidemiologie der Sarkoidose. *Z Erkr Atmungsorgane* 1988; 170(3):238–241.
10. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10 Pt 1): 1885–1889.
11. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61(11):980–985.
12. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E et al: Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1700991.
13. Levinský L, Altmann V. Pokus o zjištění prevalence plicní sarkoidózy na území ČSSR. *Rozhl Tuberk* 1964; 24: 220–230.
14. Kolek V. Epidemiology study on sarcoidosis in Moravia and Silesia. *Sarcoidosis* 1994; 12(1):110–112.
15. Kolek V, Hutýrová B, Lošťáková V. MORSA – multicentrická moravská studie epidemiologických trendů sarkoidózy 1991–2000. *Studia pneumol et phthiseol* 2005; 65(1): 17–20.
16. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40(6):1324–1343.
17. Williams J, Alrawaf S, Alsaggaf M et al. Sarcoidosis Progression. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A5377.
18. Rossides M, Kullberg S, Askling J et al. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *European Respiratory Journal* 2018; 51(2):1701815.

Došlo: 2. 5. 2018

Adresa:
MUDr. Barbora Pastorová
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
Česká republika
e-mail: Barbora.Pastorova@fnol.cz

Prim. MUDr. Karel Kozák (2. 10. 1930–30. 5. 2018)

Na konci května nás navždy opustil laskavý a slušný člověk, výborný lékař, pneumolog, pan primář Karel Kozák. Dovolte, abych Vám zprostředkoval informace o panu primáři, jak jsem je získal od jeho dcery Marcely Hejtmánové. Věřím, že Vás zaujmou, stejně jako mne.

Karel Kozák se narodil 2. října 1930 v Liblicích u Českého Brodu. Jeho otec se jmenoval Karel, matka Marta a byl jejich nejstarším synem, měl ještě dva mladší bratry. Na základní školu chodil v Polné, gymnázium ukončil v Litomyšli. Krátce si pohrával s myšlenkou povolání lesníka, pak se ale rozhodl pro medicínu a u té již celý život zůstal. Studoval v Hradci Králové, jeden rok v Brně a nakonec v Praze, kde v roce 1955 promoval. Na umístěnkou, jak to tenkrát bývalo zvykem, se po studiu dostal do Ústeckého kraje, do Krajské tuberkulózní nemocnice na Bukově. Odtud přešel do plicní léčebny Ryjice v severních Čechách. Tam poznal svoji manželku Hedviku, která tam pracovala jako zdravotní sestra. Odtamtud se na počátku 60. let dostal do Prahy na 2. plicní kliniku ve Veleslavíně, kde strávil celý svůj život, nakonec ve funkci primáře. Výjimku v jeho působení ve Veleslavíně tvořily dva pracovní pobyty v zahraničí. Nejprve v Alžírsku, v Annabe, kde od poloviny 60. let do začátku 70. let v rámci pomoci rozvojem zemím vybudoval síť plošné kontroly obyvatelstva pro depistáž TBC. Druhý pobyt byl v Tunisku, kde od konce 70. let do začátku 80. let jednak působil jako lékař v nemocnici ve Sfaxu, ale rovněž přednášel na tamní lékařské fakultě. Z Tunisu se vrátil do Veleslavína, kde působil ve funkci primáře až do uzavření kliniky v roce 2003. Velmi trpěl tím, že pacienti ze spádových mimopražských oblastí se najednou ocitli bez návaznosti a museli



přes celou Prahu až do Krče. Tam potom ještě několik let pan primář působil. V důchodu ještě pracoval v ambulanci na Dlouhém Lánu na Praze 6 a pak v ÚVN. Práce na lůžkovém oddělení mu chyběla a nakonec v 76 letech přestal pracovat. Až do poslední chvíle říkal, že největší chyba byla přestat pracovat... Stále se doma dál vzdělával, četl odborné časopisy a práce mu velice chyběla. Medicína

byla opravdu jeho životní naplní i jeho největším koníčkem. Mimo svoji práci byl vášnivým lyžařem, plavcem a milovníkem tepla, slunce i moře. Rád chodil do restaurace, s bratrem s oblibou navštěvovali hospody, které znali z dob studií, U Pinkasů, U dvou Koček a jiné. Moc rád četl, velmi dbal na svůj zevněšek. Do poslední chvíle musela být košile, kravata a sako. Když už ho nemoc zbavila paměti a zájmu skoro o vše, vyrazit na nákup nového oblečení ho vždy povzbudilo.

Tak na svého otce vzpomíná jeho dcera Marcela.

Za sebe jen mohu dodat, že od začátku mého působení ve Veleslavíně se ke mně, stejně jako ke všem ostatním mladým léka-

řům, choval velmi přátelsky, vše rád vysvětlil a ukázal. Jeho způsob provádění hrudní punkce, kdy dvěma prsty levé ruky zmáčkl měkké části hrudní stěny nad uvažovaným místem vpichu, „vypalpoval“ mezižebříční prostor a následně zavedl punkční jehlu mezi ukazováčkem a prostředníčkem, mne provázel po celý můj další profesní život. A bylo by toho mnohem a mnohem více. Nyní nezbývá než poděkovat za vše...

Čest jeho památce.

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.

Slovo šéfredaktora

Vážené čtenářky, vážení čtenáři, milí přátelé,

rád bych Vás informoval o situaci našeho časopisu Studia pneumologica et phthiseologica. Situace není dobrá, náš časopis se potýká s problémy a nevzkvétá. Naopak, chřadne díky trvalému nedostatku příspěvků od Vás. Na výboru České pneumologické a ftizeologické společnosti jsme diskutovali, jak časopisu pomoci, jak situaci změnit. Shodli jsme se, že jednou z cest je zvýšit počet oceněných i výši odměn za nejlepší články. Proto **vyhlašujeme změnu pravidel**, kterými se budeme řídit již při oceňování nejlepších prací roku 2017 na podzim letošního roku. Po diskuzi všichni členové výboru ČPFSS souhlasili s rozšířením počtu oceňovaných publikací autorů z České republiky ze tří na pět (jak v kategorii originálních článků, tak článků přehledových či jiných sdělení) a se zvýšením odměn, které případnou oceněným, na **20.000, 18.000, 16.000, 14.000 a 12.000 Kč**, jak za článek originální, tak i za oceněný přehledový (nebo jiný) článek.

Věřím, že tato změna přispěje k zvýšenému zájmu publikovat v časopise Studia pneumologica et phthiseologica a pomůže překlenout nynější těžké období.

Prosím sdělte tuto informaci Vaším spolupracovníkům, či známým kolegům, kterým tato zpráva mohla uniknout.

Děkuji, s úctou

Prof. MUDr. Miloslav Mareš, CSc.
Šéfredaktor SPP