

ISSN 1213-810X

Indexed in EMBASE /Excerpta Medica

STUDIA

79

6

PROSINEC

2019

PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA



Časopis

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



Vydává

Česká pneumologická a ftizeologická společnost



ISSN 1213-810X
ČÍSLO 6

STUDIA PNEUMOLOGICA ET PHTHISEOLOGICA

PROSINEC 2019
ROČNÍK 79

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., Tábořská 31, 140 00 Praha 4

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

Objednávky předplatného přijímá redakce časopisu

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

RUKOPISY ZASÍLEJTE NA ADRESU REDAKCE
NEVYŽÁDANÉ RUKOPISY SE NEVRACEJÍ

Obsah

Úvodník	203
S. Genzor, V. Kolek, J. Prasko, J. Vanek: Příčiny úmrtí pacientů s obstrukční spánkovou apnoí léčených pozitivním přetlakem	208
M. Svatoň, L. Jakubíková, M. Hrnčiarik, L. Koubková, O. Fischer, H. Čoupková, M. Černovská, Z. Dlouhá, J. Krejčí, T. Vlášek, D. Doležal, T. Tůzová, M. Šafanda, K. Hurdálková, M. Bařinová: Vliv klinických parametrů na výsledky léčby erlotinibem ve 2. a 3. linii léčby pacientů bez prokázané EGFR mutace s pokročilým NSCLC	214
J. Havran, J. Lenz, J. Kervitzer: Plicní kapilární hemangiomatóza – velmi vzácná příčina plicní hypertenze: popis případu a přehled literatury	223
E. Králíková: Léčba závislosti na tabáku – priorita pro kuřáky v programu časného zachytu karcinomu plic	229
M. Sova, M. Poruba, P. Jakubec, J. Zatloukal, S. Genzor, K. Urbánek, A. G. Asswad, V. Kolek: Srovnání užití analgetik během léčby iatrogenního pneumotoraxu za použití ambulantního zařízení a hrudního drénu – pilotní studie	234
Ediční plán 2020	239

Contents

Editorial	203
S. Genzor, V. Kolek, J. Prasko, J. Vanek: Causes of death in sleep apnoea patients treated with positive airway pressure	208
M. Svatoň, L. Jakubíková, M. Hrnčiarik, L. Koubková, O. Fischer, H. Čoupková, M. Černovská, Z. Dlouhá, J. Krejčí, T. Vlášek, D. Doležal, T. Tůzová, M. Šafanda, K. Hurdálková, M. Bařinová: Effect of clinical parameters on second- and third-line erlotinib treatment of EGFR wild type patients with advanced NSCLC	214
J. Havran, J. Lenz, J. Kervitzer: Pulmonary capillary hemangiomatosis – a very rare cause of pulmonary hypertension: a case report and literature review	223
E. Králíková: Tobacco dependence treatment – a priority for smokers in a program for early detection of lung cancer	229
M. Sova, M. Poruba, P. Jakubec, J. Zatloukal, S. Genzor, K. Urbánek, A. G. Asswad, V. Kolek: Comparison of analgesic use during iatrogenic pneumothorax treatment using an ambulatory device and a chest tube – a pilot study	234
Publishing plan for 2020	239

Vážení čtenáři našeho časopisu *Studia pneumologica et phthiseologica*,

místo obvyklého úvodníku, jaký jste zvyklí nalézat na začátku každého čísla, jsme se tentokrát v posledním čísle 79. ročníku rozhodli místo toho uveřejnit zpověď Davida Crosbyho. Ten se po transplantaci plic dostal do takové formy, že 20 měsíců po ní uběhl Newyorský maraton. Jeho zpověď, kterou zveřejňujeme s jeho svolením, lze brát jako důkaz, že současné léčebné možnosti, dříve neřešitelných plicních nemocí, jsou úspěšné. Je jasné, že bez skvělé spolupráce a obrovské vůle Davida Crosbyho by k tomu nikdy nedošlo.

Jsme rádi, že takový příběh existuje. Věříme, že pro všechny pneumology je to důkaz, že naše práce má smysl.

Pozitivních signálů není nikdy dost, jsou potřeba stále, a možná že nejvíce při vstupu do nového roku 2020.

Vážení čtenáři, milé kolegyně a kolegové, přátelé, děkujeme vám za přízeň, přejeme vám vše dobré do příštích dnů, měsíců i let, pevné zdraví, spokojenost doma i v práci. Současně se těšíme na vaše příspěvky k publikaci v našich „Studiích“. Na konci tohoto čísla naleznete ediční plán SPP pro rok 2020.

S úctou

Prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.,
šéfredaktor SPP

Milí čtenáři,

přejeme Vám, aby pro Vás rok 2020 byl radostný a úspěšný. Nechť se Vám daří ve Vaší práci i v osobním životě.

Redakce

PF 2020

Jmenuji se David Crosby, žiji v Kingscourtu v hrabství Cavan v Irsku. Jsem ženatý, otec tří malých dětí a je mi 43 let. Jsem nejstarší z 5 dětí a vyrůstal jsem s vědomím toho, že je potřeba si život užít co nejvíc, protože jsem v dětství ztratil tři sourozence na vzácné onemocnění plic. Miluji sport a můj největší úspěch v mládí byl, když jsem byl členem Meath minor panelu v roce 1993 a dostal se do irského finále, a proto díky své kondici jsem neměl problémy se zdravím.

V srpnu 2015 jsem měl neustávající kašel, který nereagoval na antibiotika, a tak jsem byl poslán na rentgen. Na základě snímků byla vyžádána další vyšetření. Podstoupil jsem biopsii plic ve Fa-

kultní nemocnici Mater Misericordiae v Dublinu. 29. září 2015 jsem obdržel zdrcující výsledky.

Byla mi diagnostikována idiopatická plicní fibróza (IPF), která znamená jizvení a tuhnutí plic. Je to progresivní a neléčitelná nemoc. Doktoři v nejlepším případě doufali, že léky nemoc zpomalí, abych získal víc času. Byl to den, na který já ani moje rodina nikdy nezapomeneme. O čtyři týdny později jsem dostával kyslík 24 hodin denně. V polovině prosince jsem byl znovu hospitalizován kvůli zhoršení stavu. Bohužel se moje nemoc zhoršovala a bylo rozhodnuto, že budu potřebovat co nejdříve dvojitou transplantaci plic, aby lékaři prodloužili můj život. Po sérii testů jsem byl považován za

vhodného kandidáta, pokud snížím svoji váhu. Začal jsem okamžitě s dietou, aby moje váha nebyla důvodem, který by zabránil dostat se na seznam transplantací a přijít o šanci na přežití. Během následujících osmi týdnů se mi podařilo překážku zdolat a zhubl jsem téměř 16 kilo.

Byl jsem na seznamu teprve tři dny, když jsem v únoru 2016 měl telefonát, že lékaři zkoumají možnou shodu pro transplantaci. K té bohužel nedošlo a byl jsem poslán domů, abych počkal na další výzvu. Byli jsme v naprostém zmatku a mysleli si, že naše šance je pryč. Snažili jsme se být stateční kvůli našemu dětem a pokračovali v našem novém způsobu života. Čekání a doufání. O několik dní později jsem dostal druhou výzvu ohledně další možné shody. Po předchozí zkušenosti jsme byli opatrní, abychom opět nebyli zklamaní. Po sedmi hodinách čekání v nemocnici bylo potvrzeno, že plíce jsou vhodné a transplantace se může provést. Šlo to hladce, rekonvalescence šla rychle a po třinácti dnech jsem z nemocnice odešel.

Ten pozoruhodný den mě přivádí k tomu, že můj život byl zachráněn někým, s kým se nikdy nesetkám. Můj neznámý hrdina a jeho rodina se odvážně rozhodli darovat orgány. Ale je to víc než to, je to dar života, druhá šance a bez nich bych tu nebyl. Dárce a jeho rodina procházeli tím, co muselo být těžké a obtížné, a přesto našli sílu pomáhat druhým. Myslím na ně každý den, ve věcech, které dělám a říkám. Inspirují mě k tomu, abych se soustředil na důležité věci. Těmi jsou pro mě moje rodina a ostatní blízcí lidé. Snažím se jim vrátit jejich podporu, která mi v té náročné době pomohla.

Dal jsem si čtyři výzvy. A to běh na 5 mil, běh na 10 km, půlmaraton a mým posledním cílem bylo dokončit Newyorský maraton 20 měsíců po transplantaci. Všechno jsem to dělal pro to, abych se udržel v kondici a pokusil se pomoci lidem, kteří se necítí dobře, a přesto se nevzdávají. Chtěl jsem jim ukázat, že nejtěžší věc pro udržení kondice je zvednout se z gauče a jít ven a vždy si pamatovat, že se budou cítit lépe, až se projdou nebo si zabě-

hají. Moje žena řekla, že by to ráda dělala se mnou a moje matka také by mě v tom chtěla podpořit. Nakonec jsem měl tým 14 lidí. Zeptal jsem se na běhání fyzioterapeutů v nemocnici Mater a oni mi řekli, že pokud půjdu na procházku nebo uběhnu míli a příště zjistím, že toho nejsem schopen, pak je to pro mě příliš velká zátěž. Tak jsem začal kousek po kousku chodit a běhat. Svou první výzvu jsem uskutečnil 8 měsíců po transplantaci, což byl běh na 5 kilometrů v Clontarf. Doufal jsem, že uběhnu Clontarf za hodinu, což se mi podařilo. Moje další výzva byl běh na 10 km asi rok po transplantaci. Připravoval jsem se a můj tým vytvořil skupiny pro pěší, pro běh na 5 km a na 10 km, aby se mohli účastnit i lidé z místní komunity. Devět týdnů každé úterý a čtvrtek jsme společně trénovali a užili si při tom zábavu. Bylo to vždy velmi emotivní. Cítil jsem se dobře, věděl jsem, že dělám správnou věc pro sebe a na počest svého dárce. Od tohoto okamžiku jsem začal s týmem zvyšovat tréninkový plán na poloviční a plné maratony. Nejdůležitější součástí přípravy na maratony je dostat do nohou tolik kilometrů, kolik jen je možné a dávat si pozor na stravu. V této době jsem se také intenzivně angažoval ve svém místním GAA klubu jako trenér. To vše mě udržovalo velmi zaneprázdněného, a navíc jsem chodil na pravidelné kontroly do nemocnice Mater, abych se ujistil, že je vše v pořádku a hladiny v krvi jsou konzistentní. Vzhledem k mému věku a skutečnosti, že moje nemoc znovu nepropukla, jsem cítil, že jsem dost silný na to, abych splnil svá předsevzetí. Naučil jsem se pozorně poslouchat své tělo a věděl jsem, kdy zpomalit a kdy na něj zatlačit. Také jsem zjistil, že moje zotavení je mnohem pomalejší než u lidí bez transplantace. S tím vším na paměti jsem trénoval. Moje třetí výzva byl Rock 'n' Roll půlmaraton v srpnu 2016. Začal jsem chodit a běhat delší vzdálenosti, abych týdně zvládl 15 až 20 mil. Někdy 5 mil třikrát týdně, jindy 8 mil a dvakrát čtyři míle. Asi dva a půl týdne před půlmaratonem jsem zaběhl 12 mil, a pak jsem ubíral. Dokončil jsem tento půlmaraton za 2 hodiny a 52 minut. Bylo to těžké, ale když jsem to zvládl, cítil jsem se skvěle.

Trvalo dva týdny, než se moje tělo zotavilo. Pak jsem znovu začal běhat a přidávat míle. Mezitím si můj fotbalový tým na mistrovství vedl dobře, takže se toho dělo moc. Znovu jsem tedy zintenzivnil trénink a také jsem začal přidávat i další cviky, jako například dřepy a kopy, abych posílil nohy a nezpůsobil si zranění, když jsem asi 3 týdny před Newyorským maratonem zaběhl 19 mil. To bylo velmi těžké. Můj tým mezitím vyhrál šampionát, což pro mě bylo velmi důležité a emotivní, protože jsem kdysi slíbil svému bratru Ciaranovi, že ho jednou vyhraje. Všichni jsme byli připraveni na poslední výzvu a v pátek nás čekala ta velká událost. Musel jsem se dostat do města rychle, protože jsem byl vybrán jako irský vlajkonoš při slavnostním zahájení maratonu. Bylo to velké privilegium. Slavnost trvala dlouho a hodně se postáva-



lo. Nohy mi stáním ztěžkly, a ještě jsem si natáhl sval na paži, jak jsem dlouho držel vlnku. V sobotu jsem si musel vyzvednout svoje pořadové číslo na maraton, což byl další dlouhý den strávený na nohou.

Maratonský den mi začal už ve 4 hodiny ráno, kdy jsem se probudil a čekal do 6 hodin, než mi zazvoní budík. Náš tým plánoval, že společně pojedeme stejným autobusem na start, ale moje matka a bratranec se od nás oddělili a jeli jiným autobusem. Náš autobus zamířil přes New Jersey a po několika kilometrech bylo zřejmé, že se náš řidič ztratil kvůli nějaké objížďce. V tom okamžiku jsem si pomyslel, že nemůžeme přijet včas a pokusím se o maraton znovu příští rok. Naštěstí jsme přijeli včas. Museli jsme projít velkou bezpečnostní kontrolou. Půl hodiny před začátkem závodu jsme stále nemohli najít ani moji matku, ani bratrance. Asi 5 minut před startem jsme je našli. Matka byla velmi rozrušená, protože se bála, že přes všechno plánování nebudeme moci odstartovat maraton společně.

Pak zazněl výstřel, který signalizoval začátek mé poslední výzvy – Newyorského maratonu. Někteří z týmu šli dopředu, protože se snažili zaběhnout dobré časy, ale moje manželka, matka a zbytek našeho týmu vyběhl na trať společně. Jak už jsem zmiňoval dříve, musel jsem poslouchat své tělo, jak běžet. Obvykle to znamenalo uběhnout tři čtvrtě míle, pak si odpočinout, dál pokračovat a neběžet do kopce příliš rychle. První 2 míle vedly po mostě Verrazano-Narrows, který je jeden kilometr nahoru a jeden kilometr dolů. Ovlivnila mě atmosféra maratonu a běžel jsem 2 a půl míle bez zastávky, což nebylo původně součástí mé strategie. V tomto okamžiku většina mého týmu šla svým vlastním tempem, ale dva jeho členové zůstali se mnou – David McNally (lékárník) a Andy O'Brien (instruktor fitnessu). Mohli běžet rychleji, ale vzdali se svých časů, aby zůstali se mnou. David McNally měl go-pro kameru a zaznamenal každou míli, kterou jsem zdolal. Na desáté míli jsem pocítil trochu nevolnost, David McNally mi řekl, že potřebuji něco teplého do žaludku, tak šel a sehnal mi šálek čaje (nejsem si jistý, co v tom bylo), ale žaludek mi to zklidnilo. Atmosféra mě udržovala v pohybu, všude bylo plno fanoušků, tak jsem říkal oběma chlapcům, že to je neuvěřitelné, jak nás podporují.

Když jsem uběhl 12 a půl míle, začal jsem pociťovat trochu únavu. Ale jakmile jsme minuli značku označující polovinu maratonu a setkal jsem se s rodinou a přáteli, kteří nás přišli podpořit, opravdu mi to pomohlo. Nyní jsme odpočítávali míle, které nám ještě zbývaly. Běželi jsme Queensem, což byla pro mě zvláštní část maratonu, protože jsem tam kdysi žil. Zdolali jsme patnáctou míli a opět jsem pocítil únavu, když jsme běželi přes Most 59. ulice, který opět vedl do kopce a opravdu namohl moje lýtka. Andy na Facebooku začal na živo přenášet náš běh, když jsme běželi Manhatta-

nem, což mě přinutilo běžet déle. Další fanoušci nás povzbuzovali na First Avenue, a tak do nás vli-li další energii. Začal jsem přemýšlet o veškeré tvrdé práci, kterou jsem tomu v průběhu roku věnoval, a přinutilo mě to pokračovat dál. Když jsme míjeli 80. nebo 90. ulici, David McNally se mě zep-tal, jak se cítím. Odpověděl jsem mu, že mě nohy už dost bolí a přestávám je cítit. Doporučil mi, abych se zastavil a dal si přestávku. Plánoval jsem dát si pauzu později, tak jsem s tím nesouhlasil, ale přemluvil mě. Sundal mi boty a ponožky a začal mi chladivým gelem masírovat nohy. Což mi velmi pomohlo. Když jsem chtěl pokračovat, začalo mi tuhnout koleno, ale David mi ho obvázal a mohl jsem dál běžet. Dostali jsme se až do Bronxu, což byl opět nezapomenutelný zážitek. Počasí bylo pro maraton ideální, podle předpovědi nemělo být větrno, ale začalo mrholit, takže ulice začaly být mokré a tvořily se louže. To nám běh ztížilo, ale už zbývalo jen pět mil, které začínaly ubíhat rychleji.

Když jsme doběhli do Central Parku, Andy mě chtěl motivovat a začal mě povzbuzovat stylem fotbalových trenérů. Už jsem věděl, že zvládnou maraton doběhnout, tak jsem mu řekl, ať to nepřehání. Když už zbývaly poslední dvě míle, tak mi David McNally řekl, že pokud mi docházejí síly, tak má pro mě povzbuzující zprávy od mých dětí, pro případ, kdy bych už nemohl dál pokračovat. Odpověděl jsem mu, že jsem v pořádku, přestože to nebyla pravda, ve skutečnosti jsem byl už na pokraji svých sil. Řekl jsem mu, že kdybych si je teď přečetl, tak by mě to rozrušilo natolik, že bych už nemohl dál pokračovat. On proto navrhl, abych si je vzal do ruky a měl je u sebe, až budu probíhat cílem. Po půl míli jsem si to rozmyslel a přečetl si je. Byly tak krásné, že mě nabily novou energií. Pak jsem se podíval na svůj čas a řekl jsem si, že jsem skoro v cíli, a pokud se budu snažit, dosáhnou svého času 6 hodin a 4 minuty. Opřel jsem se do posledního úseku tak, že se mnou kluci sotva drželi krok. Pak jsem ale zjistil, že to byl úsek předposlední a že mám před sebou ještě zhruba míli. Tu trochu sil, kterou jsem si nechával na finiš, jsem již spotřeboval a nebyl jsem si jistý, jestli vydržím do cíle. A najednou mě Andy začal přenášet naživo na Facebooku. Když jsem si uvědomil, kolik mě sleduje lidí a přátel, tak už jsem to nemohl a nechtěl vzdát. Ovládly mě emoce, vzpomínka na dárce a jeho rodinu, bratry a sestry, které naše rodina ztratila, na ten krásný rok, který jsem zažil se všemi přáteli při výhře šampionátu, na všechny, kteří mě podporovali – slovy i finančně, a samozřejmě na moji rodinu, sestru v Abú Dhabi, rodiče, děti, které se mnou toho tolik prožily, moji ženu, která mě tak podporovala v dosažení mého cíle i tohoto maratonu.

Přestože přišlo, dal jsem si na oči sluneční brýle, abych zakryl slzy z toho obrovského množství emocí, a nakonec jsem proběhl cílem. Do mého času mi sice pár minut chybělo, ale na tom vůbec nezáleželo. Na chvíli jsem obrátil oči k nebi a pak

jsem popadl svou ženu a dlouze jsme se objali. Potom i s maminkou. Když jsme dostávali medaile, David McNally mi začal masírovat chladivým gelem nohy, a sám si zapomněl dojít pro vlastní medaili – tak oddaně se o mě staral. Samozřejmě jsme mu ji vyzvedli později.

Cesta zpátky metrem byla dost těžká. V hotelu jsem si dal ledovou koupel na zotavení. Pak se náš celý tým sešel v lobby hotelu, kde mě zpovídal americký reportér. Rozhovor se dokonce dostal do večerních sportovních zpráv. Pronajal jsem nám dvacetimístnou limuzínu, která nás vzala na zaslouženou projížďku ulicemi New Yorku. Byla to úžasná oslava.

Druhý den bylo celé tělo unavené, ale takovým příjemným způsobem. Přestože jsme všichni byli bolaví, cítil jsem se naprosto normálně, i když to tak nebylo. Šli jsme na večeři na Time Square s ostatními irskými běžci a během večera jsem zasluchl, že někdo z nich získal Super Six medaili,

kterou má na světě jen velmi málo lidí, a pokud vím, nikdo z nich nemá transplantaci obou plic.

A tak jsem si stanovil nový cíl, získat medaili Abbotts Super Six Series. Zatím jsem zvládl Newyorský maraton v roce 2017, Berlínský maraton 2018 a Londýnský maraton 2019. Příští bude v Tokiu 2020, další pak v Bostonu na začátku roku 2021 a, pokud se to podaří, nakonec v Chicagu v říjnu 2021.

Maratony běhám, abych lidem ukázal, kam nás může dostat pozitivní myšlení, a že když chce člověk něco dokázat, s pozitivním myšlením a pomocí tvrdé práce toho dosáhne. Chci také vyzdvihnout význam dárcovství orgánů. Pokud dokážete tuto mou výzvu poslat do světa, budu velmi a navždy vděčný.

David Crosby

Causes of death in sleep apnoea patients treated with positive airway pressure

S. Genzor¹, V. Kolek¹, J. Prasko², J. Vanek²

¹Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc;

²Department of Psychiatry, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University Olomouc

SUMMARY

Background: According to numerous studies, there is shorter life expectancy and higher all-cause mortality in obstructive sleep apnoea (OSA) patients. The death causes in patients with OSA are not profoundly known.

Methods: The study period was January 2002 to June 2017; the subjects were patients of the Sleep Laboratory of the Department of Respiratory Medicine in Olomouc, Czech Republic. The inclusion criteria were OSA and positive airway pressure therapy; the exclusion criteria were the presence of a motor neuron disease and contraindication to airway pressure therapy. The information about causes of death was acquired from medical documentation.

Results: Over the analyzed interval, 71 patients treated with positive airway pressure died. Eleven patients were excluded (six patients due to a motor neuron disease, five due to global respiratory insufficiency) without OSA; the remaining 60 subjects were included in the analysis. The mean length of life was 65.6 years; the mean duration of therapy was 3.29 years; the mean BMI was 36.10 and the mean apnoea-hypopnoea index was 49.02.

The most common death cause was pulmonary disease (32.8 %), followed by malignancies (26.2 %), cardiac failure with or without myocardial infarction (21.3 %); in three patients, the cause could not be identified. The most common comorbidity was arterial hypertension (73.3 %).

Conclusion: Our patients treated with positive airway pressure died almost 10 years earlier than the general population in the Czech Republic. OSA is a serious disorder with comorbidities leading to premature death.

Keywords: obstructive sleep apnoea, treatment with PAP, treatment efficacy, length of life, comorbidities of OSA

SOUHRN

Příčiny úmrtí pacientů s obstrukční spánkovou apnoí léčených pozitivním přetlakem

Úvod: Dle četných studií mají pacienti s obstrukční spánkovou apnoí (OSA) kratší délku života a vyšší úmrtnost ze všech příčin. Příčiny úmrtí u pacientů s OSA nejsou zcela známy.

Metody: Studie probíhala od ledna 2002 do června 2017. Účastníky byli pacienti Spánkové laboratoře Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc. Kritérii pro zařazení byly OSA a léčba pozitivním přetlakem, kritérii vylučujícími zařazení byly přítomnost onemocnění motorického neuronu a kontraindikace pro léčbu pozitivním přetlakem. Informace o příčinách úmrtí byly získány ze zdravotnické dokumentace.

Výsledky: Během sledovaného období zemřelo 71 pacientů léčených pozitivním přetlakem. Jedenáct pacientů bylo vyřazeno (šest kvůli onemocnění motorického neuronu, pět kvůli hypoxicko-hyperkapnické respirační insuficienci bez současné OSA). Zbývajících 60 subjektů bylo zařazeno do analýzy. Průměrná délka života byla 65,6 let, průměrná doba trvání léčby byla 3,29 let. Průměrný BMI byl 36,10 a průměrný index apnoe-hypopnoe byl 49,02.

Nejčastější příčinou úmrtí bylo onemocnění plic (32,8 %), následovaly zhoubné nádory (26,2 %) a srdeční selhání s infarktem myokardu nebo bez něj (21,3 %). U tří pacientů nebylo možné příčinu určit. Nejčastější komorbiditou byla arteriální hypertenze (73,3 %).

Závěr: Naši pacienti léčení pozitivním přetlakem umírali o téměř 10 let dříve než běžná populace v ČR. OSA je závažná porucha s komorbiditami, které vedou k předčasným úmrtím.

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe, léčba pozitivním přetlakem, účinnost léčby, délka života, komorbidita OSA

INTRODUCTION

One of the most common sleep disorders is obstructive sleep apnoea (OSA). Patients with OSA have repetitive cessations or reductions of airflow during their sleep, leading to oxygen desaturation and arousals. Although the most characteristic patient complaint is daytime sleepiness, much more important is the impact of OSA on the cardiovascular system.

The most common causes of death in OSA patients are probably similar to those in the general population, that is, cardiovascular diseases, malignant tumours and infections [4], with a higher prevalence of cardiovascular morbidity. A higher incidence of malignancies has been shown in some studies [5,18]. The majority of patients with OSA are obese males [1]. According to numerous studies, there is shorter life expectancy and higher all-cause mortality in OSA patients [2,3]. It remains

Table 1: The main causes of death and their distribution by gender

Main cause of death	Number of patients	%	Males of males	%	Females of females	%	P-value (chi-squared)
Pulmonary diseases	19	32.8	12	27.2	7	43.8	0.3948
Cardiac failure	17	21.3	14	31.8	3	18.8	0.4460
Malignancy	16	26.2	12	27.2	4	25.0	0.8920
Other causes	5	8.2	4	9.1	1	6.3	–
Cause not found	3	4.9	2	4.5	1	6.3	–
Total	60	100.0	44	100.0	16	100.0	–

Table 2: The mean length of life (LL) with regard to gender, death cause and compliance with PAP (years)

	LL – all death causes	Compliance	LL – pulmonary disease	LL – cardiac failure	LL – malignancy compliance	LL – poor CPAP compliance	LL – good CPAP
Overall	65.60	75 %	65.36	69.12	65.49	68.63	64.64
Males	65.17	75 %	66.82	67.00	64.73	67.22	64.60
Females	66.70	75 %	62.86	79.00	67.75	72.50	64.75
P-value (t-test)	0.347	–	0.295	0.159	0.202	0.218	0.473

Table 3: Comorbidities and their distribution by gender

Comorbidity	Number of patients	%	Males	% of males	Females	% of females	P-value (chi-squared)
Arterial hypertension	44	73.3	34	75.0	10	62.5	0.647
Ischemic heart disease	28	46.7	22	50.0	6	37.5	0.597
Pulmonary diseases	25	41.7	20	45.5	5	31.3	0.516
Diabetes mellitus	24	40.0	18	40.9	6	37.5	0.875
Atrial fibrillation	9	15.0	10	22.7	5	31.5	0.607

Figure 1: Scatter plot diagram – the body mass index (BMI) and length of life. The Pearson correlation coefficient is -0.44 ($p < 0.001$)

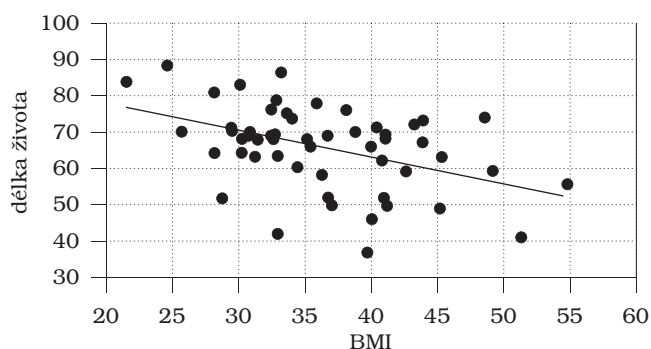
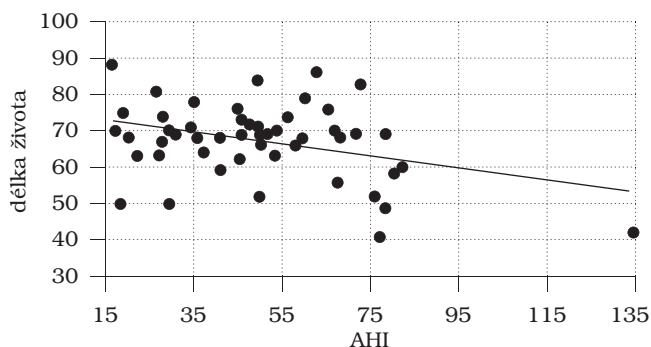


Figure 2: Scatter plot diagram – the apnoea-hypopnoea index (AHI) and length of life. The Pearson correlation coefficient is -0.36 ($p < 0.05$)



unclear whether higher morbidity and mortality are caused mostly by sleep apnoea, or whether the influence of obesity is more important [6,7].

The benefits of positive air pressure (PAP) therapy to the quality of life have been proven in many studies [8,9,10], but it is not clear if there are real benefits regarding lifespan expectancy, cardiovascular morbidity and mortality [11,12] or all-cause mortality [13,14]. On the other side, more prominent is the effect of weight loss on all the above [15]. Therefore, patients with OSA should be encouraged to reduce their weight if obese.

The objectives of the study were to identify the causes of death in OSA patients and to analyse their data. Another aim was to assess the life expectancy of OSA patients treated with PAP therapy.

METHODS

The study analyzed patients who were treated in the Sleep Laboratory of the Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc, and

died between January 2002 and June 2017. The inclusion criterion was OSA treated with PAP therapy. According to the Czech criteria for indicating PAP therapy (more than 15 apnoeas or hypopnoeas in one hour), those were patients with moderate to severe OSA. PAP therapy was started after initial evaluation. The optimum therapy pressure was titrated using automatic PAP for three nights during which the patient was hospitalized as an inpatient. Regular PAP therapy was initiated after finding the optimum pressure.

The exclusion criteria were the presence of a motor neuron disease and contraindications to PAP (dementia or other psychiatric disorders; chronic sinusitis; PAP intolerance, cerebrospinal fluid leak). Good compliance with the therapy was defined as more than four hours of PAP use per night. The information about causes of death was acquired from our medical documentation, documentation of general practitioners or hospitals where the patients had died. According to the available documentation, autopsy had been performed in only five patients; the causes of death of the remaining patients were determined by their physicians.

The software Prism (GraphPad Prism v. 5.0; <http://www.graphpad.com/prism/prism.htm>), Microsoft Excel 2016 and SPSS v. 24.0 were used for the statistical evaluation of the results. Pearson correlation coefficient was calculated for establishing a possible link between the apnoea-hypopnoea index (AHI), obesity and the length of life. Student's t-test was used to compare the mean values in different groups (e.g. males/females or compliant/non-compliant patients); a chi-squared test was used to compare the numbers of patients in different groups (e.g. death causes or comorbidities).

Backward stepwise regression tested the significance of each correlation between others. All statistical tests were considered significant at a 5% level of statistical significance. The research was conducted in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki and recommendations for good clinical practice (EMA 2002).

RESULTS

Out of 2030 patients registered in the Sleep Laboratory, 71 patients died while being treated with positive airway pressure in the analyzed interval. Eleven patients were excluded; six because of having a motor neuron disease and five because of global respiratory insufficiency with the absence of OSA.

The analysed sample comprised 60 patients: two treated with bilevel positive airway pressure (BiPAP) and 58 with continuous positive airway pressure (CPAP). There were 44 males (73.3 %) and 16 females (26.7 %). Sufficient compliance (more than four hours of average therapy use per night) was documented in 45 patients (75 %).

The mean length of life was 65.6 years (range, 37–88; median, 68; mean for males, 65.17; mean for females, 66.70). The mean duration of therapy was 3.29 years (range, 0.2–10.0; median, 3; mean for males, 2.88; mean for females, 4.19). The mean BMI was 36.10 (range, 24.4–54.8; median, 35.15; mean for males 37.06; mean for females, 34.11). The mean AHI was 49.02 (range, 16.5–134.3; median, 49.3; mean for males, 49.10; mean for females, 48.94). The mean percentage of nocturnal time below 90% oxygen saturation (t90) was 40.54 % (range, 0–95.8%; median, 36.20 %; mean for males, 41.81 %; mean for females, 36.23 %).

The main causes of death were as follows (Table 1): pulmonary diseases 31.7 %, malignancies 26.2 % and cardiac failure with or without myocardial infarction 21.3 %; other causes were reported in five patients (pulmonary embolism, stroke, complications of metabolic syndrome); in three patients, the cause could not be identified.

The most common pulmonary cause of death was chronic obstructive pulmonary disease (seven patients); four patients with comorbid heart failure), followed by interstitial lung disease (seven patients; idiopathic pulmonary fibrosis, extrinsic allergic alveolitis and others), pneumonia (two patients), bronchial asthma exacerbation, tracheal

dyskinesia with respiratory failure and aspiration. The most common malignancy was colorectal carcinoma (three patients); two patients each died from lung, pancreatic or kidney cancer; two patients had myeloproliferative disease. Other cancers (gastric, breast, brain cancer and gastrointestinal carcinoma not otherwise specified) were the cause of death in one patient each. One patient died due to respiratory failure after surgery of vocal cord carcinoma.

The mean length of life was 64.64 years and 68.63 years in the PAP-compliant group and in the group with poor PAP compliance, respectively. The difference was not statistically significant (t-test; $p = 0.111$). The mean AHI in the PAP-compliant group was 50.75, compared to 46.33 in the group with poor PAP compliance. Once again, this was not statistically significant (t-test; $p = 0.174$).

There were no statistically significant differences between males and females in the mean length of life, compliance and length of life with regard to specific death causes (Table 2).

Comorbidities are listed in Table 3. The most frequent was arterial hypertension (73.3 %), followed by ischemic heart disease (45.9 %), diabetes mellitus (39.3 %), chronic obstructive pulmonary disease (24.6 %) and atrial fibrillation (13 %). There

Table 4: The tobacco smoking and alcohol drinking status and the mean length of life

Smoking/alcohol status	Number of patients	%	Mean length of life	t-test (P-value, compared to the mean length of life)
Smokers	12	20.0 %	63.25	0.224
Alcohol drinkers (more than one standard drink/day)	6	10.0 %	62.50	0.160
Ex-smokers	21	35.0 %	65.50	0.410
Alcohol drinkers (one or less standard drink/day)	40	66.7 %	67.15	0.760
Non-smokers	27	45.0 %	62.29	0.270
Alcohol abstainers	14	23.3 %	64.57	0.380

Table 5: Multiple regression analysis of the length of life as a dependent variable

	Regressors	B	SE	β	t	Significance
AHI		-0.119	0.058	-0.279	-2.053	0.046
BMI		-0.433	0.203	-0.290	-2.130	0.039
ANOVA: F = 5.257 df = 47; $p < 0.001$ Adjusted r squared = 0.189						

SE = standard error

were no statistically significant differences between males and females in the prevalence of comorbidities.

There were positive correlations between the length of life and BMI ($r = -0.44$; $p < 0.001$; see Figure 1) and AHI ($r = -0.36$; $p < 0.05$; see Figure 2). The correlation between the length of life and t90 was not significant ($r = -0.23$; $p = 0.06$).

The tobacco smoking and alcohol drinking status of patients is listed in Table 4. Patients were divided into six groups as follows: alcohol abstainer, non-smoker, smoker, ex-smoker, alcohol drinker – either more than one standard drink per day or one or less standard drink per day. There were no statistically significant differences in the length of life of patients in any of the above groups compared to the mean length of life.

Regression analysis

Because of various factors significantly correlated with the length of life, a multiple regression analysis was completed to detect the most important factors associated with a shorter length of life in the subjects with OSA. The dependent variable was the length of life. The independent variables were gender, duration of PAP, AHI, BMI, t90 and cause of death. All requested variables were entered in the regression analysis. During four steps of backward stepwise regression, AHI and BMI passed with statistical significance (Table 5). These two factors explained the occurrence of earlier death in OSA patients by 18.9 %. The other variables were excluded by regression.

DISCUSSION

The mean length of life, as published in the latest Yearbook of Czech Health Statistics (2014), was 75.23 years; the leading death cause in the general population was cardiovascular diseases (44.8 %), followed by malignancies (26.4 %) and pulmonary diseases (7.1 %) [16]. In the present study, the mean length of life was 11 years shorter (64.64 years), with similar causes of death, but a higher proportion of pulmonary diseases.

However, the study results show that the length of life is correlated with the severity of OSA and BMI; patients with severe OSA and a higher BMI die earlier than less severely ill patients and those with less overweight. These results correspond with outcomes of other studies [6,7]. Reduction of obesity and early initiation of PAP therapy could be the best strategies targeting these factors [15].

A similar study about the Czech population has not been published so far.

Limitations

The major disadvantages of the study are that the source of information about the cause of death was patient documentation and only a minority of

the subjects underwent autopsy. The study also lacks a control group of OSA patients without PAP; this might be included in further and larger studies. The high incidence of pulmonary diseases and lower incidence of cardiovascular mortality were probably caused by patient selection in the Department of Respiratory Medicine.

CONCLUSIONS

The lives of patients with OSA receiving PAP therapy are substantially shorter than those of the general population in the Czech Republic [16]. Obesity is probably one of the leading risk factors in OSA patients and weight reduction should be the strongest recommendation. The compliance with PAP treatment in the analyzed group was similar to that in other studies [17] and poor compliance with PAP was not found to lead to a shorter life. There were no differences in the length of life with regard to the cause of death, PAP compliance and gender.

Obstructive sleep apnoea is a serious disorder with comorbidities leading to premature death.

Supported by RVO: 61989592 and IGA UP: LF_2019_009.

REFERENCES

1. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2(3):349–364.
2. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SRJ, Kniuman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31(8):1079–1085.
3. Jennum P, Tonnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep* 2015; 7:43–50.
4. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, Reybet-Degas O, Humeau-Chapuis MP, Alluin-Aigouy F, Fleury B, Jonquet O, Michard P. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. *Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique. Eur Respir J* 2000; 15(2):326–331.
5. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep apnea and cancer: analysis of a nationwide population sample. *Sleep* 2016; 39(8):1493–1500.
6. Abdelaal M, Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med* 2017; 5(7):161.
7. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea. Implications for treatment. *Chest* 2010; 137(3): 711–719.
8. Hobzova M, Hubackova L, Vanek J, Genzor S, Ociskova M et al. Cognitive function and depressivity before and after CPAP treatment in obstructive sleep apnea patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 38(3):145–153.

9. Campos-Rodriguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, Jurado-Gamez B, Cordero-Guevara J. Continuous positive airway pressure improves quality of life in women with obstructive sleep apnea. A randomized controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(10):1286–1294.
10. Minnis RP, Dodds EB, Johnsen J, Auerbach S, Pyatkevich Y. CPAP treats enuresis in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(10):1209–1212.
11. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou W et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(10):919–931.
12. Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2017; 39(24): 2291–2297 .
13. Fu Y, Xia Y, Yi H, Xu H, Guan J, Yin S. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath* 2017; 21(1):181–189.
14. Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality. *Sleep Med* 2017; 36:62–66.
15. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 359:j4849.
16. Czech Health Statistics Yearbook – year 2013, Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, 2014.
17. Collard P, Pieters T, Aubert G, Delguste P, Rodenstein DO. Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med Rev* 1997; 1(1):33–44.
18. Dreher M, Krüger S, Schulze-Olden S, Keszei A, Storre JH et al. Sleep-disordered breathing in patients with newly diagnosed lung cancer. *BMC Pulm Med* 2018; 18(72): doi:10.1186/s12890-018-0645-1.

Došlo: 6. 5. 2019

Adresa:

MUDr. Samuel Genzor
 Department of Respiratory Medicine
 Faculty of Medicine and Dentistry
 Palacky University Olomouc
 and University Hospital Olomouc
 I. P. Pavlova 6
 779 00 Olomouc
 Czech Republic
 e-mail: samuel.genzor@gmail.com

Vliv klinických parametrů na výsledky léčby erlotinibem ve 2. a 3. linii léčby pacientů bez prokázané EGFR mutace s pokročilým NSCLC

M. Svatoň¹, L. Jakubíková², M. Hrnčiarik³, L. Koubková⁴, O. Fischer⁵,
H. Čoupková⁶, M. Černovská⁷, Z. Dlouhá⁸, J. Krejčí⁹, T. Vlášek¹⁰,
D. Doležal¹¹, T. Tůzová¹², M. Šafanda¹³, K. Hurdálková¹⁴, M. Bařinová¹⁴

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, UK, LF v Plzni; ²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno, Masarykova univerzita v Brně; ³Plicní klinika, FN Hradec Králové, Univerzita Karlova;

⁴Pneumologická klinika, FN Motol, Univerzita Karlova; ⁵Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc, Palackého univerzita; ⁶Masarykův onkologický ústav, Masarykova univerzita v Brně;

⁷Pneumologická klinika, 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Univerzita Karlova;

⁸Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze, Univerzita Karlova;

⁹Plicní klinika, Nemocnice Na Bulovce; ¹⁰Komplexní onkologické centrum, KN Liberec;

¹¹Plicní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem;

¹²Onkologické oddělení, Nemocnice Jihlava; ¹³Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce;

¹⁴Institut biostatistiky a analýz, s. r. o, Brno

SUMMARY

Effect of clinical parameters on second- and third-line erlotinib treatment of EGFR wild type patients with advanced NSCLC

Introduction: Erlotinib treatment in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) patients without EGFR-sensitive mutations is only successful in a minority of patients. Therefore, there have been efforts to find possible predictive markers to determine the efficacy of erlotinib in these patients. The aim of our study was to assess the effect of clinical parameters on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) on the efficacy of erlotinib treatment in this patient group.

Patients and Methods: In our retrospective study of data from (pneumo-)oncology centers in the Czech Republic, we evaluated records of 2 700 patients from the TULUNG registry who did not have an EGFR mutation and were treated with erlotinib as second-/third-line treatment for advanced NSCLC. The influence of age (under/above 65 years), gender, performance status (ECOG PS), smoking (ex-/smokers vs. non-smokers), disease stages (IIIB vs. IV), histology (adenocarcinoma vs. squamous carcinoma vs. others), EGFR status (negative vs. unknown) and the erlotinib treatment line (second- vs. third-line treatment) on PFS and OS was evaluated. For univariate analysis, Kaplan-Meier curves and the log-rank test were used. Furthermore, multivariate analysis using the Cox model was conducted. The level of statistical significance was set at $\alpha = 0.05$.

Results: In the multivariate analysis, the disease stage, ECOG PS and gender were significantly important factors for OS; all examined parameters had a significant effect on PFS, except for NSCLC histology. The treatment line no longer had a significant effect on either PFS or OS in the univariate analysis.

Conclusion: With respect to the meta-analysis showing better PFS for chemotherapy administered as second-line treatment of EGFR-wt patients in comparison with erlotinib treatment, our important finding is that administration of erlotinib as third-line treatment does not affect PFS. Selected groups of patients may probably benefit more from this treatment; however, our conclusions may be influenced by a considerable group of patients without known EGFR status. Overall, patients with ECOG PS ≥ 2 are the only clinical group in which third-line treatment with erlotinib appears to be unsuitable due to very low PFS.

Keywords: NSCLC, erlotinib, higher treatment lines, predictive factor, prognostic factor

SOUHRN

Úvod: Léčba erlotinibem u pacientů bez EGFR senzitivních mutací ve vyšších liniích léčby nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) je úspěšná pouze u minoritní skupiny pacientů. Je proto vhodné hledat případné prediktivní markery, určující efektivitu podání této léčby. Mezi ně mohou patřit i některé klinické parametry, kterým se věnuje naše práce.

Pacienti a metody: V naší retrospektivní práci z (pneumo-)onkologických center v České republice jsme vyhodnocovali záznamy u 2 700 pacientů z registru TULUNG, kteří neměli prokázanou EGFR mutaci a byli léčeni

erlotinibem ve 2./3. linii léčby pro pokročilý NSCLC. Byl vyhodnocován vliv věku, pohlaví, stavu výkonnosti (ECOG PS), kouření (ex-/kuřáci vs. nekuřáci), stadia onemocnění (IIIB vs. IV), histologie (adenokarcinom vs. skvamózní karcinom vs. ostatní), EGFR stavu (negativní vs. neznámo) a linie léčby erlotinibem (2. vs. 3. linie léčby) na progression-free survival (PFS), resp. overall survival (OS). Pro univariální analýzu byly k tomuto vypracovány Kaplan-Meirovy křivky a log-rank test. Dále byla vypracována multivariální analýza pomocí Coxova modelu. Hladina významnosti byla stanovena na $\alpha = 0.05$.

Výsledky: V multivariální analýze se jako signifikantně významné faktory pro OS jeví stadium onemocnění, ECOG PS a pohlaví pacientů. Všechny námi zkoumané parametry pak měly signifikantní vliv na PFS, vyjma histologie NSCLC. Linie léčby již nevykazovala signifikantní vliv na PFS, resp. OS v univariální analýze.

Závěr: Vzhledem k metaanalýze, prokazující lepší PFS podávané chemoterapie vůči erlotinibu ve 2. linii léčby u EGFR-wt pacientů, je naším důležitým zjištěním, že podávání erlotinibu až ve 3. linii léčby nemá vliv na PFS. Zde mohou patrně vybrané skupiny pacientů profitovat z této léčby více, ale naše závěry mohou být ovlivněny nemalou skupinou nemocných bez známého EGFR stavu. Celkově lze tedy říci, že jediná klinická skupina, ve které se podání erlotinibu ve 3. linii léčby ukazuje jako nevhodné pro velmi nízké PFS, jsou pacienti s horším stavem výkonnosti (ECOG PS ≥ 2).

Klíčová slova: NSCLC, erlotinib, vyšší linie léčby, prediktivní faktor, prognostický faktor

ÚVOD

Plicní karcinom patří mezi vedoucí příčiny s národem spjatých úmrtí ve vyspělých zemích [1,2]. Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) je jeho nejčastěji zastoupeným typem s četností okolo 80 % [3]. Erlotinib je tyrosin-kinázový inhibitor (TKI), který cílí na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) [4]. Senzitivní EGFR mutace představují jasný prediktivní faktor pro užití erlotinibu v první linii léčby [5,6]. Nicméně je známo, že u některých EGFR wild type (wt) pacientů je erlotinib efektivní i ve vyšších liniích léčby [7]. V této indikaci však dosud není v klinické praxi užíván žádný prediktivní parametr. V tomto ohledu byly zkoušeny různé markery (laboratorní nálezy, imunohistochemické parametry, EGFR amplifikace a další), ale žádný z nich se zatím v klinické praxi neujal [8–17].

Cílem této práce je ověřit možný vliv klinických parametrů na účinnost erlotinibu ve vyšších liniích léčby u nemocných bez prokázané EGFR mutace.

PACIENTI A METODY

Pacienti a léčba

V naší studii jsme retrospektivně analyzovali klinická data 2 700 pacientů s histologicky verifikovaným NSCLC stadií IIIB a IV, léčených ve druhé či třetí linii léčby v letech 2008 až 2019 erlotinibem v (pneumo-)onkologických centrech v České republice (mimo FN Ostrava), zapojených do projektu TULUNG. Vyloučení byli nemocní s prokázanými EGFR mutacemi. Erlotinib byl podáván perorálně ve standardní dávce 150 mg/den do progresu onemocnění či limitujících nežádoucích účinků léčby. Přerušeni léčby či redukce dávky v případě nežádoucích účinků bylo povoleno.

Zdroj dat

Zdrojem dat byla databáze TULUNG, shromažďující klinická data o nemocných s NSCLC, léčených centrovou léčbou. Data jsou v registru spravována anonymně, pacienti se vstupem do registru podepsali informovaný souhlas. Všechna zúčastněná centra též poskytla souhlas s anonymním zpracováním dat pro potřebu této studie.

Klinické monitorování

Pacienti během léčby byli monitorováni v jednotlivých centrech ve zvyklých časových úsecích (obvykle 4 týdny, pokud stav nevyžadoval dřívější kontrolu). V těchto časových periodách bylo provedeno fyzické vyšetření nemocných a zhodnocení jejich celkového stavu a dále odebrány rutinní laboratorní testy a proveden skiagram hrudníku. Zhodnocení odpovědi na léčbu bylo prováděno dle RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kritérií [18], v intervalech 2 až 3 měsíců, pomocí CT či PET/CT.

Statistická analýza

Soubor pacientů byl popsán pomocí standardně užívaných parametrů a deskriptivních statistických metod. Progression-free survival (PFS = přežití bez progresu) a overall survival (OS = celkové přežití) byly vyhodnoceny pomocí metody Kaplan-Meier, kdy všechny bodové odhady byly doprovázeny 95% intervaly spolehlivosti. PFS bylo určeno jako doba od zahájení léčby erlotinibem do data první dokumentované progresu (dle RECIST 1.1.) nebo úmrtí. OS bylo určeno jako doba od zahájení léčby erlotinibem do úmrtí nemocného (z jakékoliv příčiny). Pacienti, kteří v době vyhodnocení souboru (červen 2019) nedosáhli PFS či OS, byli cenzorováni k datu poslední známé návštěvy. Statistická významnost pro PFS, resp. OS byla vyhodnocena za užití log-rank testu. Na závěr byl rovněž vypočten multivariální Coxův proporcí-

onální model rizik, k určení efektu všech potenciálních prognostických faktorů na PFS, resp. OS. Hladina statistické významnosti byla stanovena jako $\alpha = 0.05$.

VÝSLEDKY

Charakteristika pacientů

Celkový soubor tvořilo 2 700 nemocných. Jejich charakteristiky jsou přehledně shrnuty v tabulce 1.

Univariační analýza pro PFS, resp. OS

Z určovaných parametrů byly pro PFS signifikantně významné věk, pohlaví, ECOG PS, stadium onemocnění, EGFR status a kouření. Pro OS pak pohlaví, ECOG PS, stadium onemocnění a kouření. Veškeré výsledky jsou přehledně shrnuty v tabulce 2. Kaplan-Meierovy křivky signifikantních

výsledků pro PFS shrnuje obrázek 1 A–F a pro OS obrázek 2 A–D.

Multivariační Coxův model pro PFS, resp. OS

Parametry zahrnuté do Coxova modelu byly všechny signifikantně významné pro PFS, vyjma histologie. Stadium onemocnění, ECOG PS a pohlaví pacientů pak byly signifikantními parametry pro OS (tabulka 3).

DISKUZE

Tato studie poukazuje na možný prognostický i prediktivní potenciál řady klinických parametrů u pacientů léčených erlotinibem ve vyšších liniích léčby. Rovněž díky svému multicentrickému pojetí, s vysokým počtem zařazených pacientů, přináší komplexní pohled na tuto problematiku na území České republiky.

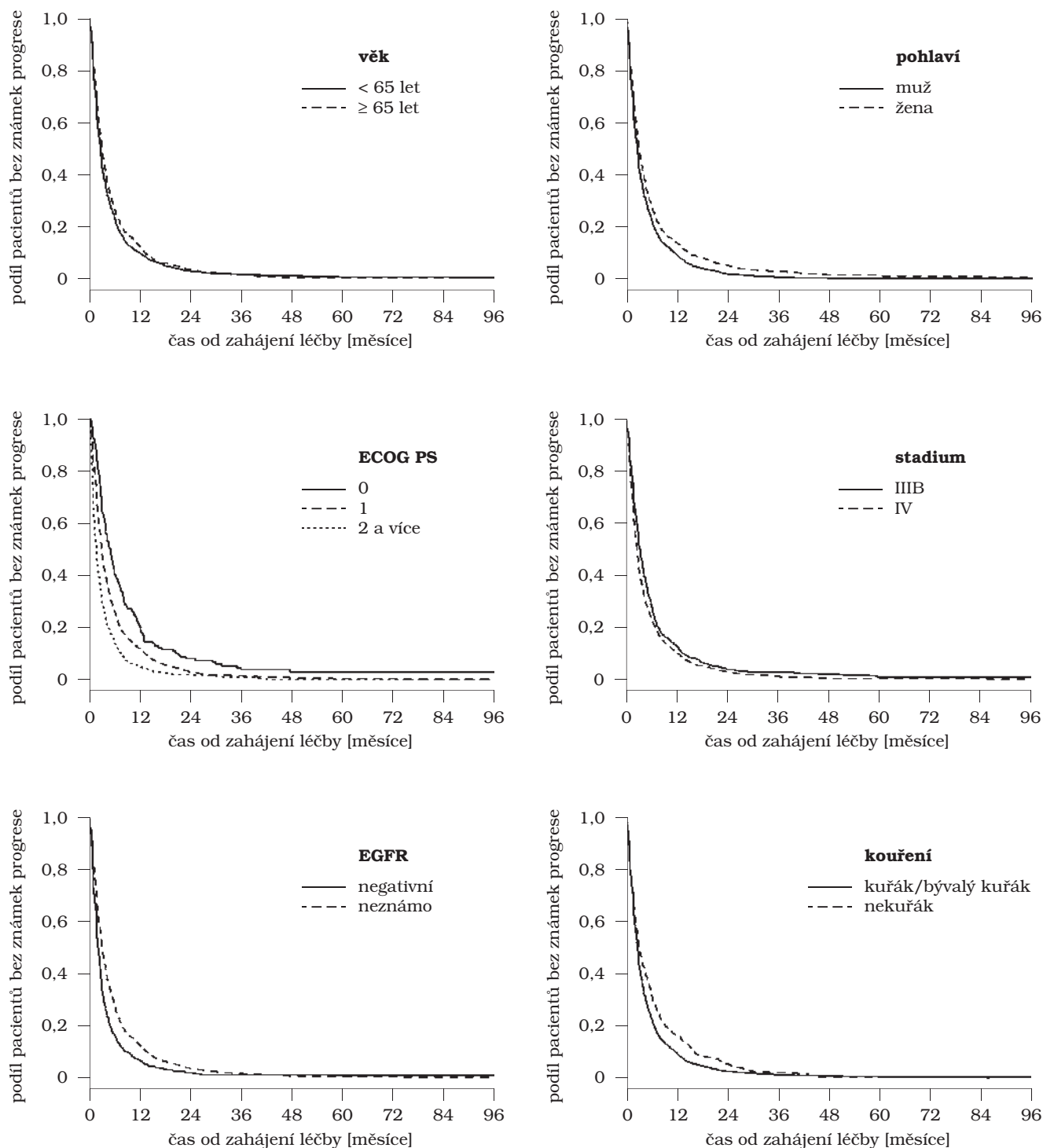
Tabulka 1: Základní charakteristika pacientů

Věk (roky)		
Medián (min–max)	63,0	(24,0–86,0)
< 65 let (%)	1 550	(57,4)
≥ 65 let (%)	1 148	(42,6)
Pohlaví, n (%)		
muži	1 752	(64,9)
ženy	948	(35,1)
ECOG PS při zahájení léčby, n (%)		
0	200	(7,4)
1	1 891	(70,0)
≥ 2	609	(22,6)
Stadium onemocnění při zahájení léčby, n (%)		
IIIB	777	(28,8)
IV	1 923	(71,2)
EGFR mutační stav, n (%)		
negativní	723	(26,8)
neznámo	1 977	(73,2)
Kouření, n (%)		
kuřáci	1 139	(42,2)
exkuřáci	1 080	(40,0)
nekuřáci	481	(17,8)
Linie léčby, n (%)		
druhá linie	1 457	(54,0)
třetí linie	1 243	(46,0)
Histologie, n (%)		
adenokarcinom	1 367	(50,6)
skvamózní karcinom	1 003	(37,1)
ostatní	330	(12,2)

Stran prognostických markerů naše studie prokázala v Coxově modelu signifikantní vliv stadia onemocnění, výkonnostního stavu (ECOG PS)

a pohlaví. Stadium onemocnění i ECOG PS jsou dobře známé prognostické faktory pro NSCLC [19]. Stran věku jsou však práce značně více nekonzis-

Obrázek 1: A–F Vliv signifikantních klinických parametrů na PFS – Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití, A – PFS v závislosti na věku, B – PFS v závislosti na pohlaví, C – PFS v závislosti na ECOG PS, D – PFS v závislosti na stadiu onemocnění (v době zahájení léčby erlotinibem), E – PFS v závislosti na EGFR stavu, F – PFS v závislosti na kouření

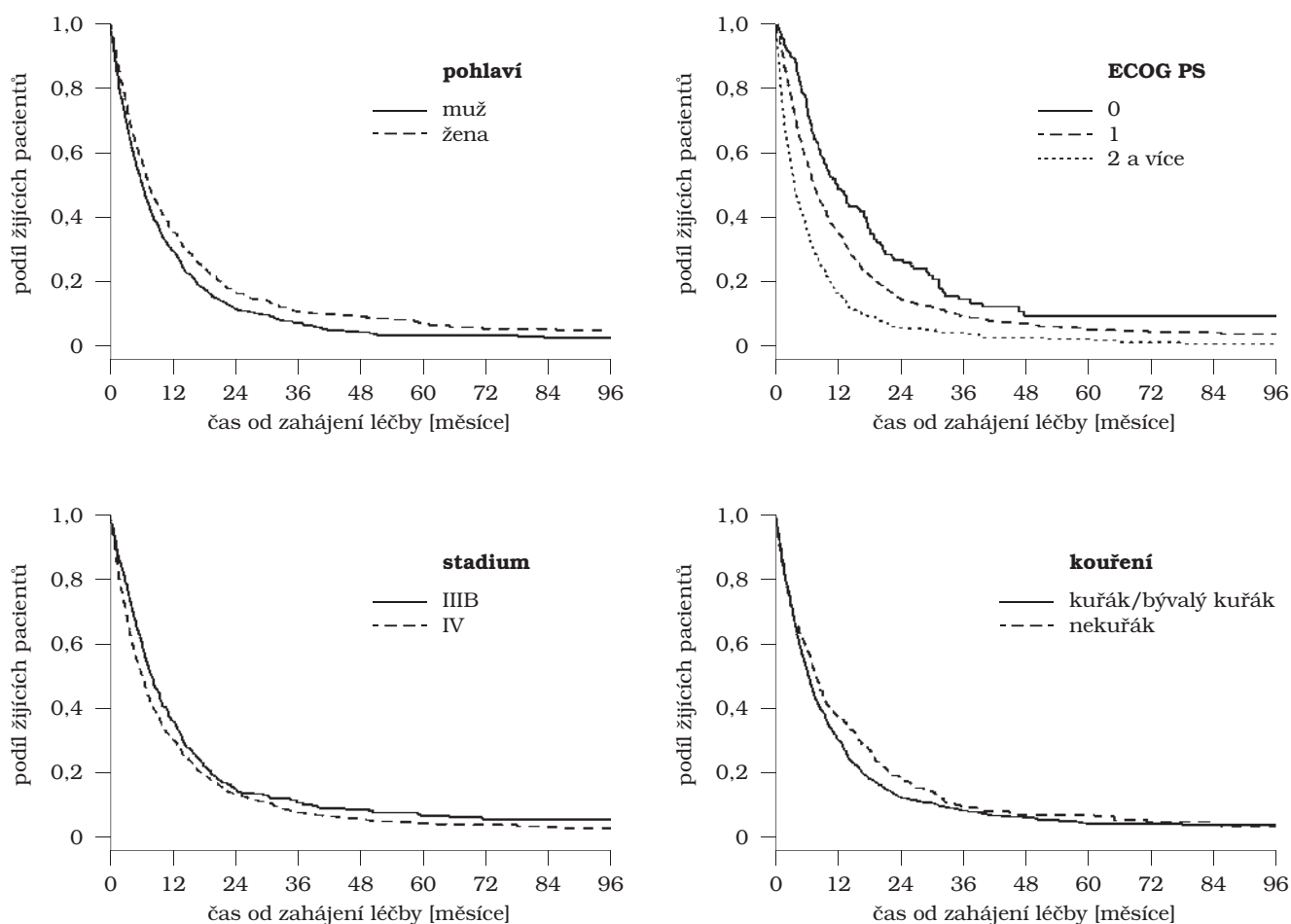


tentní [19]. Naše práce pak odráží výsledek meta-analýzy, která se přiklání k lepšímu přežívání žen vůči mužům [20]. Vzhledem k tomu, že řada prací, z kterých tato metaanalýza vycházela, byla provedena i u radikálně resekovaných nemocných, mohla tento závěr ovlivnit i obecně delší doba přežívání žen v populaci. To však vyvrací práce zaměřující se na toto téma a též naše studie u pokročilých nemocných s nízkou šancí na vyléčení, a tím i působení tohoto fenoménu [21]. Dále je v tomto ohledu nutno zvažovat vliv histologie, kdy adenokarcinomy (častější u žen) jsou někdy též popisovány jako pozitivní prognostický faktor [22]. To ale neodráží výsledky naší studie, kde histologie neměla na prognózu pacientů vliv. Rovněž by mohla roli hrát léčba EGFR mutace, která u žen bývá častější, a užití erlotinibu by mohlo zlepšit prognózu u EGFR mutovaných nemocných [23]. V naší práci jsme ale nezaznamenali vliv EGFR statusu na OS. Přesná příčina lepšího výsledku ženské po-

pulace v naší studii zůstává tedy nejasná. Jistou roli ale patrně hrají i kuřácké návyky, které jsou častější u mužů, a v naší práci v univariační analýze vedly k horšímu OS [24]. To pak patrně odráží (spolu s možnými dalšími vlivy – např. teoretické působení estrogenu) různý genetický profil NSCLC u mužů a žen [25,26]. Vliv pohlaví u vyšších linií léčby erlotinibem na prognózu pacientů dokládá i subanalýza pro užití erlotinibu ve druhé linii léčby ve studii fáze IV TRUST [27].

Většina námi zkoumaných faktorů (mimo histologii a linii léčby) se pak ukázala být potencionálními prediktivními faktory v naší studii. U prediktivního významu kouření a pohlaví nelze vyloučit vliv EGFR mutací, které se u nekuřáků a žen vyskytují častěji, přičemž část našich nemocných měla EGFR neznámý status [28]. Tomu by nasvědčovalo i lepší PFS pro skupinu pacientů s EGFR neznámým statutem oproti pacientům EGFR negativním (po odečtení pacientů se skvamózním karci-

Obrázek 2: A-D Vliv signifikantních klinických parametrů na OS – Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití, A – OS v závislosti na pohlaví, B – OS v závislosti na ECOG PS, C – OS v závislosti na stadiu onemocnění (v době zahájení léčby erlotinibem), D – OS v závislosti na kouření



nomem, kde se EGFR mutace pro nízký výskyt obvykle dle guidelines nevyšetřují, zbývá nadále cca 600 nemocných, kde nelze jejich výskyt vyloučit) [29]. K podobným výsledkům dospěla i subanalýza užití erlotinibu ve druhé linii léčby ve studii TRUST [27]. Zde byl navíc zmiňován i vliv histologie, ale nutno vzít v úvahu ovlivnění asijskou částí populace s častějšími EGFR mutacemi i adenokarcinomy [30]. Jiná práce, zkoumající pouze kavkazskou populaci, toto ve shodě s naší prací nedokládá [31]. Stejně tak i belgická skupina nemocných ve studii TRUST [32]. Absenci vlivu histologie na účinnost erlotinibu u EGFR-wt nemocných dokládá i metaanalýza porovnávající účinnost erlotinibu s chemoterapií u EGFR-wt pacientů, kdy mezi pacienty s adenokarcinomy a skvamózními karcinomy nebyl prakticky žádný rozdíl v dosaženém hazardu (HR) [33]. Na ovlivnění účinnosti erlotinibu kouřením může mít kromě nižšího výskytu EGFR mutací u kuřáků vliv i metabolismus erloti-

nibu interagující s nikotinem [34]. To dokládá i metaanalýza u EGFR mutovaných nemocných (odpadl tedy vliv otázky pozitivitu EGFR genu), kde z erlotinibu rovněž více profitovali nekuřáci [35]. Vliv kouření i u EGFR-wt pacientů dokládá nepřímo studie poukazující na horší PFS při léčbě erlotinibem u nemocných se skvamózním karcinomem při současné CHOPN [36,37]. Jiné práce u skvamózního karcinomu (kde je obvykle většina pacientů EGFR-wt) tuto skutečnost naopak nepotvrzují [38,39]. Jednalo se nicméně o studie s řádově nižším počtem pacientů (do 100), které nemusely mít potřebnou statistickou sílu prokázat tento rozdíl. To ve studii Chianga et al. naznačují i publikované Kaplan-Meierovy křivky s tendencí k oddělení [38]. Námi prokázaný vliv výkonnostního stavu odráží obecně horší odpověď těchto pacientů k léčbě, jak lze pozorovat i ve zmíněné studii TRUST [40]. Ta dokládá ve shodě s námi lepší výsledky i u pacientů ve stadiu IIIB, stejně jako její

Tabulka 2: Univariační analýza pro PFS, resp. OS

Parametr	Medián PFS (měsíce)	p – hodnota	Medián OS (měsíce)	p – hodnota
Věk				
< 65 let	2,8 (95% CI 2,6; 2,9)	0,014	6,8 (95% CI 6,4; 7,3)	0,956
≥ 65 let	3,1 (95% CI 2,8; 3,3)		6,8 (95% CI 6,2; 7,5)	
Pohlaví				
Muži	2,8 (95% CI 2,6; 2,9)	< 0,001	6,4 (95% CI 5,9; 6,9)	< 0,001
Ženy	3,1 (95% CI 2,8; 3,4)		7,5 (95% CI 6,7; 8,3)	
ECOG PS				
0	5,0 (95% CI 4,1; 5,9)	< 0,001	11,9 (95% CI 9,1; 14,8)	< 0,001
1	3,0 (95% CI 2,9; 3,2)		7,4 (95% CI 6,9; 7,9)	
≥ 2	1,8 (95% CI 1,7; 2,0)		3,7 (95% CI 3,2; 4,2)	
Stadium				
IIIB	3,4 (95% CI 3,1; 3,7)	< 0,001	8,2 (95% CI 7,2; 9,1)	< 0,001
IV	2,8 (95% CI 2,6; 2,9)		6,3 (95% CI 5,8; 6,8)	
EGFR				
Neznámo	3,1 (95% CI 2,9; 3,3)	< 0,001	7,0 (95% CI 6,6; 7,4)	0,299
Negativní	2,2 (95% CI 2,0; 2,4)		6,0 (95% CI 5,2; 6,8)	
Kouření				
Nekuřák	3,3 (95% CI 2,8; 3,8)	< 0,001	8,0 (95% CI 7,0; 9,0)	0,012
Ex-/kuřák	2,9 (95% CI 2,7; 3,0)		6,6 (95% CI 6,2; 7,0)	
Linie léčby				
2. linie	3,0 (95% CI 2,7; 3,2)	0,981	6,7 (95% CI 6,1; 7,2)	0,503
3. linie	2,9 (95% CI 2,7; 3,0)		7,0 (95% CI 6,5; 7,5)	
Histologie				
Adenokarcinom	2,8 (95% CI 2,6; 2,9)	0,552	6,7 (95% CI 6,1; 7,3)	0,917
Skvamózní ca	3,0 (95% CI 2,7; 3,2)		7,0 (95% CI 6,5; 7,5)	
Ostatní	3,1 (95% CI 2,7; 3,4)		6,8 (95% CI 5,9; 7,8)	

Tabulka 3: Multivariační Coxův model pro PFS, resp. OS

Parametr	PFS			OS		
	HR (95% CI)		P	HR (95% CI)		p
Věk	0,992	(0,987; 0,996)	< 0,001	0,996	(0,991; 1,001)	0,11
ECOG PS	1,578	(1,461; 1,705)	< 0,001	1,715	(1,571; 1,872)	< 0,001
Kouření	1,162	(1,041; 1,297)	0,007	1,089	(0,964; 1,231)	0,17
Pohlaví	1,218	(1,114; 1,332)	< 0,001	1,244	(1,124; 1,376)	< 0,001
Stadium	1,233	(1,127; 1,350)	< 0,001	1,253	(1,129; 1,391)	< 0,001
EGFR	1,414	(1,289; 1,550)	< 0,001	1,057	(0,952; 1,173)	0,3
Histologie						
ADC	RK		0,83	RK		0,32
SQC	1,003	(0,912; 1,102)	0,96	0,943	(0,846; 1,050)	0,28
Ostatní	1,040	(0,913; 1,184)	0,56	1,051	(0,908; 1,217)	0,51

Porovnáváné skupiny: Stejně jako v tabulce II; ADC = adenokarcinom; SQC = skvamózní karcinom; RK = referenční kategorie

subanalýza pouze pro pacienty léčené ve 2. linii léčby [28,41].

Z našeho pohledu důležitějším přínosem této práce je prokázání absence vlivu linie léčby erlotinibem (druhá vs. třetí linie) na PFS a též lepší účinnost erlotinibu ve skupině starších nemocných. Vliv linie léčby též nebyl potvrzen v belgické subanalýze studie TRUST [32]. Tento výsledek podporují i další práce [31,38]. Není tedy třeba mít obavy z léčby erlotinibem až jako poslední léčebné možnosti. Ačkoliv některé práce (včetně studie TRUST) naznačují horší PFS pro starší nemocné, naše studie ukázala zcela opačný výsledek [36,40]. Belgická subanalýza studie TRUST negativní trend vyššího věku nepotvrdila, dalo by se tedy spekulovat, zda zde opět hrají roli geografické vlivy [32]. Další belgická práce, která dokonce ve shodě s naší prací prokázala příznivý vliv vyššího věku na léčbu erlotinibem, by tomu mohla též nasvědčovat [41]. Tomu ovšem neodpovídá tchajwanská práce, kde lze též pozorovat lepší trend v PFS pro starší nemocné [38]. Nejasnosti se proto pokusily zodpovědět práce cílící přímo na léčbu erlotinibem u starších nemocných [42,43]. První z nich byla metaanalýza porovnávací účinnost EGFR-TKI u EGFR mutovaných mladších vs. starších pacientů, druhá se pak zabývala přímo vlivem věku na účinnost erlotinibu, v rozsáhlé japonské studii s nemocnými zejména ve vyšších liniích léčby. Obě tyto práce pak dokládají, ve shodě s naší studií, lepší účinnost EGFR-TKI u starších nemocných. Vezmeme-li však v úvahu možný selekční tlak u těchto pacientů, je pravděpodobné přinejmenším to, že u starších nemocných se nemusíme nasazení této léčby obávat pro neúčinnost.

Limitací naší studie je její retrospektivní charakter, kdy zejména nelze zpětně určit EGFR status u všech pacientů. Tato negativa ale dle našeho názoru převyšuje skutečnost, že se podařilo zpracovat data prakticky všech nemocných bez známé EGFR mutace, léčených erlotinibem v České republice ve vyšších liniích léčby. To dokládá i početní velikost souboru, který svým rozsahem předčí snad jen studie TRUST, kde však byli zařazeni i nemocní EGFR pozitivní a netýkala se jen vyšších linií léčby [40].

ZÁVĚR

Vzhledem k metaanalýze prokazující lepší PFS podávané chemoterapie ve 2. linii léčby EGFR-wt pacientů vůči erlotinibu, je důležitým zjištěním, že podávání erlotinibu až ve 3. linii léčby nemá vliv na PFS [25]. Rovněž se stran účinnosti není třeba obávat podání erlotinibu u starších pacientů. Vybrané skupiny pacientů mohou patrně představovat jistý prediktivní potenciál pro léčbu erlotinibem ve vyšších liniích léčby, ale naše závěry mohou být ovlivněny nemalou skupinou nemocných bez známého EGFR stavu. Celkově lze tedy říci, že jediná klinická skupina, ve které se podání erlotinibu ve 3. linii léčby jeví spíše jako nevhodné pro velmi nízké PFS, jsou pacienti s ECOG PS ≥ 2 .

Tento projekt byl podpořen grantem AZV (grant No. 17-307484).

LITERATURA

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. *CA Cancer. J Clin* 2011; 61(2):69–90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46(4):765–781.
3. Brambilla E, Travis WD, Colby TV et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18(6):1059–1068.
4. Steins M, Thomas M, Geißler M. Erlotinib. *Recent Results Cancer Res* 2018; 211:1–17.
5. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):239–246.
6. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Comparison of EGFR-TKI and chemotherapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation-positive NSCLC. *Neoplasma* 2013; 60(4):425–431.
7. Tagliamento M, Genova C, Rijavec E et al. Afatinib and Erlotinib in the treatment of squamous-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(18):2055–2062.
8. Svaton M, Fiala O, Pesek M et al. Predictive and prognostic significance of sodium levels in patients with NSCLC treated by erlotinib. *Anticancer Res* 2014; 34(12):7461–7465.
9. Nakahara Y, Hosomi Y, Saito M et al. Predictive significance of thyroid transcription factor-1 expression in patients with non-squamous non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor treated with erlotinib. *Mol Clin Oncol* 2016; 5(1):14–18.
10. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res* 2016; 36(1):455–460.
11. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. The dominant role of G12C over other KRAS mutation types in the negative prediction of efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet* 2013; 206(1–2):26–31.
12. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Predictive Role of CEA and CYFRA 21-1 in Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res* 2013; 34(6):3205–3210.
13. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. The Role of Neuron-specific Enolase (NSE) and Thymidine Kinase (TK) Levels in Prediction of Efficacy of EGFR-TKIs in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res* 2014; 34(9):5193–5198.
14. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. High serum level of C-reactive protein is associated with worse outcome of patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib. *Tumour Biol* 2015; 36(12):9215–9222.
15. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Change in Serum Lactate Dehydrogenase Is Associated with Outcome of Patients with Advanced-stage NSCLC Treated with Erlotinib. *Anticancer Res* 2016; 36(5):2459–2465.
16. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Serum albumin is a strong predictor of survival in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Neoplasma* 2016; 63(3):471–476.
17. Fiala O, Pešek M, Brůha F, Minárik M. Analýza pacientů s pokročilým NSCLC s dlouhodobým přežitím bez progresu při léčbě EGFR tyrozinkinázovými inhibitory. *Stud Pneumol Phthiseol* 2011; 71(3):100–104.
18. Therasse P, Arbus SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205–216.
19. Carter GC, Barrett AM, Kaye JA et al. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 2014; 6:437–449.
20. Nakamura H, Ando K, Shinmyo T et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(5):469–480.
21. Båtevik R, Grong K, Segadal L, Stangeland L. The female gender has a positive effect on survival independent of background life expectancy following surgical resection of primary non-small cell lung cancer: a study of absolute and relative survival over 15 years. *Lung Cancer* 2005; 47(2):173–181.
22. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. *J Thorac Oncol* 2008; 3(12):1468–1481.
23. Planchard S, Popat K, Kerr S et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl 4):iv192–iv237.
24. Statistiky Státního zdravotního ústavu 2017 – dostupné na: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani_tabaku_2017.pdf
25. Rodriguez-Lara V, Hernandez-Martinez JM, Arrieta O et al. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *J Thorac Dis* 2018; 10(1):482–497.
26. Mah VH. Non-Small Cell Lung Cancers in Women and Men: Differences in Biology, Behavior, and Outcomes. *Crit Rev Oncog* 2015; 20(5–6):349–355.
27. Heigener DF, Wu YL, van Zandwijk N et al. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: subgroup analyses from the TRUST study. *Lung Cancer* 2011; 74(2):274–279.
28. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48):78985–78993.
29. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(6):828–860.
30. Mok T, Wu YL, Au JS, et al. Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10):1609–1615.
31. Faehling M, Eckert R, Kuom S et al. Benefit of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer is related to smoking status, gender, skin rash and radiological response but not to histology and treatment line. *Oncology* 2010; 78(3–4):249–258.
32. Van Meerbeeck J, Galdermans D, Bustin F et al. Survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib: expanded access programme data from Belgium (the TRUST study). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014; 23(3):370–379.
33. Garassino MC, Kawaguchi T, Gregorc V et al. Chemotherapy versus erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer and wild-type epidermal growth factor receptor: an individual patient data (IPD) analysis. *ESMO Open* 2018; 3(6):e000327.
34. SPC Tarceva (z doby 6/2019) – dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0025420&tab=texts>
35. Hasegawa Y, Ando M, Maemondo M et al. The role of smoking status on the progression-free survival of non-small cell lung cancer patients harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations receiving first-line

- EGFR tyrosine kinase inhibitor versus platinum doublet chemotherapy: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Oncologist* 2015; 20(3):307–315.
36. Monnet I, Audigier-Valette C, Girard N et al. Real-life effectiveness of erlotinib as second-line treatment of stage IIIB/IV squamous non-small cell lung cancer: Results of the PEPiTA observational study. *Lung Cancer* 2016; 98: 84–90.
 37. Chiang CL, Tsai CM, Chou TY et al. Erlotinib in patients with advanced lung squamous-cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71(1):203–208.
 38. Fiala O, Pesek M, Finek J et al. Erlotinib in the treatment of advanced squamous-cell NSCLC. *Neoplasma* 2013; 60(6):676–682.
 39. Germonpré P, Van den Wyngaert T. Second-line erlotinib after failure of pemetrexed-containing chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Real-world effectiveness, safety and tolerability. *PLoS One* 2019; 14(4):e0215135.
 40. Reck M, van Zandwijk N, Gridelli C et al. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *J Thorac Oncol* 2010; 5(10):1616–1622.
 41. Hirai F, Edagawa M, Shimamatsu S et al. Evaluation of erlotinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor wild-type. *Oncol Lett* 2017; 14(1):306–312.
 42. Roviello G, Zanutti L, Cappelletti MR et al. Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer? *Clin Exp Med* 2018; 18(1):15–20.
 43. Yoshioka H, Komuta K, Imamura F et al. Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLAR-STAR surveillance study of Japanese patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 86(2):201–206.

Došlo: 7. 8. 2019

Adresa:

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

Plicní kapilární hemangiomatóza – velmi vzácná příčina plicní hypertenze: popis případu a přehled literatury

J. Havran¹, J. Lenz^{1,2,3}, J. Kervitzer⁴

¹Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Znojmo; ²Cytohisto, s. r. o., Břeclav;

³Ústav anatomie, histologie a embryologie, Fakulta veterinárního lékařství,

Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno; ⁴Plicní oddělení, Nemocnice Znojmo

SUMMARY

Pulmonary capillary hemangiomatosis – a very rare cause of pulmonary hypertension: a case report and literature review

Pulmonary capillary hemangiomatosis is a benign, locally aggressive, vascular neoplasm characterized by proliferation of numerous cytologically bland capillaries in the pulmonary interstitium. Similar to pulmonary veno-occlusive disease, it is a very rare idiopathic condition, clinically manifested as pulmonary arterial hypertension. Because of their similarity and rarity, they form a separate subgroup (1) within the arterial hypertension category in the updated classification of pulmonary hypertension. The incidence is rare and prostacyclin therapy, widely used in other types of pulmonary arterial hypertension, may in this case lead to rapid development of pulmonary edema and thus directly threaten the patient's life. The only effective therapy is a lung transplant. Presented is a case of a female patient with advanced pulmonary capillary hemangiomatosis who died in our hospital and an overview of the available literature.

Keywords: pulmonary capillary hemangiomatosis, pulmonary arterial hypertension, vasodilator therapy, imatinib, lung transplant

SOUHRN

Plicní kapilární hemangiomatóza je benigní, lokálně agresivní, vaskulární neoplazie, charakterizovaná proliferací četných cytologicky blandních kapilár v plicním intersticiu. Spolu s pulmonální venookluzivní chorobou jde o dvě podobné, velmi vzácné idiopatické choroby, které se klinicky manifestují nespecificky jako plicní arteriální hypertenze. Pro jejich podobu a neobvyklost tvoří v recentní klasifikaci plicních hypertenzí samostatnou podskupinu 1' v rámci skupiny arteriálních hypertenzí. Výskyt choroby je raritní a léčba prostacykliny, široce používaná u jiných typů plicní arteriální hypertenze, může v tomto případě vést k rychlému rozvoji plicního edému, a tím přímo ohrožovat pacienta na životě. Jedinou účinnou léčbu představuje transplantace plic. Prezentujeme případ pacientky zemřelé v naší nemocnici, s pokročilou plicní kapilární hemangiomatózou, a přehled dostupné literatury.

Klíčová slova: plicní kapilární hemangiomatóza, plicní arteriální hypertenze, vazodilatační terapie, imatinib, transplantace plic

ÚVOD

Plicní hypertenze je hemodynamický stav definovaný zvýšenou hodnotou středního tlaku v plicnici na 25 mmHg a více [1,2]. Dle patofyziologie, klinické manifestace a podobné léčby rozlišuje recentní klasifikace plicních hypertenzí 5 hlavních skupin. První velkou skupinu představuje plicní arteriální hypertenze (PAH), v rámci které byla vyčleněna samostatná podskupina 1' obsahující dvě vzácné,

klinicky i morfologicky podobné jednotky – plicní venookluzivní nemoc (PVOD) a plicní kapilární hemangiomatózu (PCH) [2].

Plicní kapilární hemangiomatóza je obvykle bilaterální plicní onemocnění, které se chová jako multicentrická low-grade nemetastazující vaskulární neoplazie, destruující plicní parenchym [3,4]. Naproti tomu pro plicní venookluzivní nemoc je charakteristická obstrukce malých žil, způsobená

fibrózním zesílením intimy, a následná kapilární proliferace. V důsledku pak obě tyto léze způsobují postupné zvyšování plicní vaskulární rezistence a rozvoj PAH, která časem vede k pravostrannému srdečnímu selhání [5].

Od prvních popsaných případů PVOD i PCH probíhá diskuze, zda se vůbec jedná o dvě odlišná onemocnění. Současné studie podporují myšlenku, že obě diagnózy představují spíše odlišné manifestace téhož onemocnění. Tato koncepce byla posílena nedávným objevem genu **EIF2AK4** (eukaryotický translační iniciační faktor 2 alfa kináza 4), jehož produkt náleží do rodiny kináz regulujících angiogenezi. Mutace tohoto genu jsou zodpovědné za dědičné varianty obou chorob [6,7,8]. Také srovnání více případů naznačuje, že PCH často představuje sekundární angioproliferativní proces, způsobený postkapilární obstrukcí, spíše než samostatné onemocnění [9]. Příčina a podrobná patogenese procesu však zůstává nadále nejasná.

Popis případu

72letá žena, hypertonička a diabetička 2. typu, byla přijata do nemocnice pro 3 měsíce narůstající dušnost, hemoptýzu a váhový úbytek. Rentgenový snímek hrudníku (RTG) ukázal zmnoženou retikulonodulární kresbu až drobné infiltráty (obr. 1). Na výpočetní tomografii s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) pak byly popsány mnohočetné opacity typu mléčného skla s distribucí převážně centrilobulární (obr. 2, 3). Pomocí echokardiografie byla diagnostikována plicní hypertenze s odhadem systolického tlaku krve v plicnici 51 mmHg. Plicní embolie byla vyloučena perfuzní scintigrafií. Celá škála dalších vyšetření, včetně bronchoskopie, ne-

zjistila žádnou patologii, a byla tedy provedena plicní biopsie cestou video-asistované thorakoskopie. Ta ukázala obraz pulmonální kapilární hemangiomatózy se syndromem alveolární hemoragie. Stav pacientky nadále rychle progredoval, k preexistujícím chorobám se rozvinula renální insuficience a klostridiová kolitida. Pacientka zemřela po dvouměsíční hospitalizaci pod obrazem pneumonie.

Při pitvě byly obě plice difúzně silně edematózní, místy rezavě zbarvené, disperzně s mnohočetnými, dobře ohraničenými noduly tmavě červené až černé barvy, velikosti do 3 mm (obr. 4). Mikroskopicky byly tyto noduly tvořeny back-to-back agregovanými kapilárami ve vazivovém stromatu, expandující alveolární septa (obr. 5, 6). Obraz dokreslovaly pulmoragie, intersticiální fibróza, hemosideróza a mikroskopické známky plicní hypertenze. Dále bylo sekčně zjištěno dekompenzované chronické plicní srdce a levostranná fibrinózní pleuritida s hemoragickým pleurálním výpotkem.

DISKUZE

Epidemiologie

Prevalence celé skupiny PAH je udávána v rozmezí 15–50 případů na milion obyvatel, z toho PVOD tvoří přibližně 1–2 případy na milion obyvatel, s roční incidencí 0,1–0,5 na milion obyvatel [5,7,10]. Výskyt samotné PCH bývá udáván jako raritní [1]. Poprvé byla popsána v roce 1978 Wagenvoortem a kolegy u 71leté ženy s progresivní dušností, hemoptýzou a hemoragickými pleurálními výpotky [11]. Od té doby bylo popsáno jen kolem stovky případů [2,3,12]. Tyto údaje bohužel pocházejí z nepřímých odhadů, neboť klinický obraz je téměř neodlišitelný od idiopatické PAH a dia-

Obrázek 1: RTG hrudníku

V plicním parenchymu oboustranně patrná zmnožená retikulonodulární kresba až drobné infiltráty



Obrázek 2: HRCT hrudníku v transverzální a frontální rovině

Bilaterálně difúzně patrné opacity vzhledu mléčného skla a nodulární zesílení interlobulárních sept



gnóza není možná bez bioptického vyšetření. Také podobnost obou chorob způsobuje, že často bývá PCH diagnostikována jako PVOD a naopak [9].

Klinický obraz

Diagnostika PCH/PVOD je obecně obtížná jednak vlivem extrémně nízké prevalence, jednak pro jejich nespecifický klinický obraz, sdílející mnoho podobností s dalšími formami plicní hypertenze [3].

Věkové rozmezí postižených pacientů je široké. Literatura udává první manifestaci od prvního roku života do 71 let, s průměrným věkem 30 let [3,5,13]. Popsány jsou ale i případy úmrtí do 5. měsíce života, či vrozená PCH u plodu potraceného v 15. týdnu gravidity [14]. Frekvence je u obou pohlaví stejná a medián přežití kolem 3 let, smrt však může nastat i několik měsíců od prvních příznaků [3,7,13]. V literatuře lze také narazit na vzácné, pravděpodobně sekundární (reaktivní) případy PCH asociované se systémovými chorobami pojivové tkáně – sklerodermií, Stillovou chorobou, CREST syndromem nebo Scimitar syndromem (anomální vyústění pravostranných plicních žil do pravé síně) [12,15–17]. V roce 2003 byl dokonce popsán případ PCH vzniklé de novo po transplantaci plic u pacientky s deficiencí alfa1-antitrypsinu [18].

Nejčastějším klinickým příznakem je progresivní námahová dušnost. Mezi další symptomy patří kašel, bolesti na hrudi a únava. Tyto příznaky jsou však nespecifické na rozdíl od hemoptýzy, která je pro PCH do jisté míry typická a může být potenciálně užitečná v diferenciální diagnóze jak vůči ostatním typům PAH, tak vůči PVOD [3–5]. Je považována za výsledek krvácení do alveolárních prostorů, není však příznakem konstantním a vyskytuje se zhruba u třetiny nemocných. Podobně hemoragické pleurální výpotky bývají pozorovány spíše u PCH než PVOD [13]. S progresí choroby dochází k přetížení pravé komory a známám pravostranného srdečního selhávání.

DIAGNOSTIKA

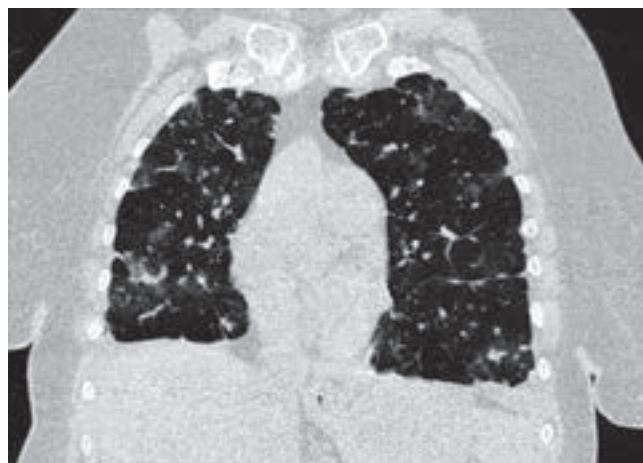
Elektrokardiogram (EKG) obvykle ukazuje hypertrofii pravé komory a deviaci srdeční osy doprava. Echokardiografie pak odhalí další známky PAH a pomůže vyloučit přenesené levostranné srdeční selhávání, vlastní PCH ale neodhalí [5,13]. Důležitě bývá posouzení hemodynamiky pomocí pravostranné srdeční katetrizace. Pro PCH (i pro PVOD) je typické zvýšení středního arteriálního plicního tlaku v kombinaci s normálními hodnotami tlaku v zaklínění.

Radiologický obraz choroby je bohužel také nespecifický, v diferenciální diagnostice však představuje jeden z nejdůležitějších nástrojů. Prostý snímek hrudníku má malou diagnostickou hodnotu a zahrnuje změny v souladu s plicní hypertenzí,

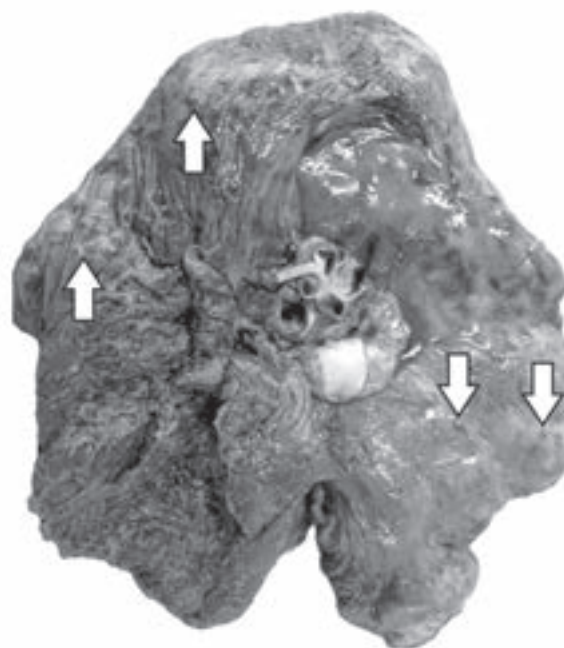
tj. dilataci pravostranných srdečních oddílů a dilataci plicní tepny, dále v závislosti na rozsahu choroby mohou být přítomny difúzní retikulonodulární nebo mikronodulární oblasti opacit. Naproti tomu CT, a zejména HRCT se v posledních letech

Obrázek 3: HRCT hrudníku v transverzální a frontální rovině

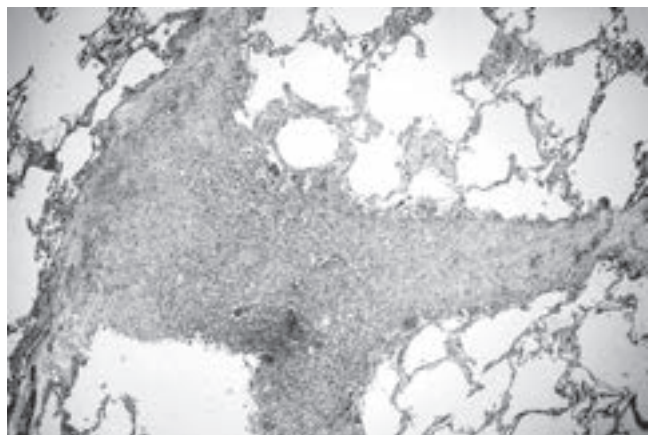
Bilaterálně difúzně patrné opacity vzhledu mléčného skla a nodulární zesílení interlobulárních sept



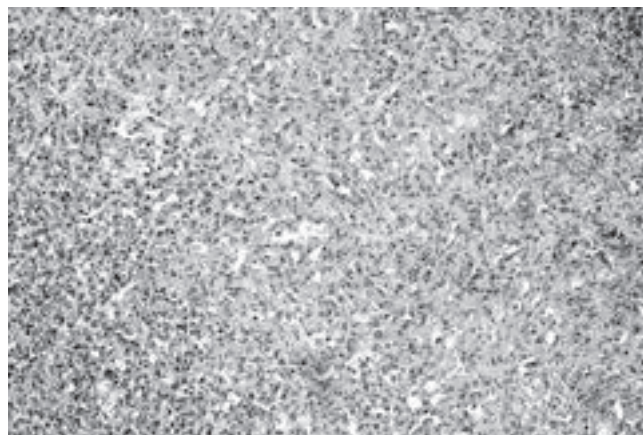
Obrázek 4: Makroskopický pitevní nález
Mediastinální plocha levostranné plíce disperzně s četnými tmavě červenými až černými noduly, vlevo dole patrná fibrinózní pleuritida



Obrázek 5: Ložisko PCH v přehledném zvětšení
Plicní parenchym s rozšířeným alveolárním septem, neoplastickou infiltrací s drobnou hemoragií, v nepostižených septech patrný sekundární vaskulární změny (barvení hematoxylin-eosin, zvětšení 40×)



Obrázek 6: Detail ložiska PCH
Ložisko plicní kapilární hemangiomatózy tvořené blandními back-to-back agregovanými kapilárami s erytrocyty v lumen, v nehojném, místy akcentovanějším vazivovém stromatu (barvení hematoxylin-eosin, zvětšení 200×)



ukázala jako neinvazivní diagnostický nástroj volby. Charakteristickým znakem rozvinuté choroby jsou difuzní centrilobulární nodulární opacity vzhledu mléčného skla („ground-glass“), které pravděpodobně odrážejí zvýšenou perfuzi v neoplastické hemangiomatózní tkáni. Distribuce lézí je typicky bilaterální a zahrnuje všechny laloky. Dále mohou být patrná zesílení a nodularita interlobulárních i intralobulárních sept [3–5,13].

Další vyšetření zůstávají spíše doplňková. Bronchoskopie může pomoci k vyloučení zdroje krvácení u pacienta s hemoptýzou, obecně ale k diagnostice příliš nepřispívá. Transbronchiální biopsie u pacientů s podezřením na PCH indikována není, je spojena s vysokým rizikem krvácení, přičemž pravděpodobnost získání správné diagnózy je nízká [5]. Také plicní ventilačně-perfuzní scintigrafie nebývá specifická a slouží spíše k vyloučení chronické trombembolické nemoci [19].

Definitivní diagnózu lze provést pouze histologicky. Nejvýraznější histologický rys PCH je proliferace kapilár v alveolární stěně. V přehledném zvětšení jsou patrné dobře ohraničené parenchymální léze v časných stadiích, tvořené několika řadami kapilár podél alveolárních stěn [3–5,12,20]. Za spolehlivé histologické kritérium je považována přítomnost nejméně dvou kapilár po obou stranách alveolární stěny [3]. Tento obraz přechází v pokročilých lézích do uzlů a ploch back-to-back nahloučených kapilár v řídkém fibrózním stromatu. Buněčné atypie a mitózy chybějí. Další mikroskopické nálezy mohou zahrnovat intersticiální fibrózu, alveolární hemoragie, parenchymální hemosiderózu a vaskulární změny způsobené plicní arteriální hypertenzí [20].

LÉČBA A PROGNOZA

Léčba PCH vychází z postupů obecně používaných pro léčbu PAH, tedy široké škály možností od režimových opatření (šetrná fyzická zátěž, očkování proti chřipce apod.), přes léčbu nefarmakologickou (např. transplantace) až po léčbu farmakologickou. Tu lze dále rozdělit na léčbu konvenční/podpůrnou (oxygenoterapie, antikoagulace, léčba srdečního selhávání) a léčbu specifickou (vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, prostacykliny, antagonisty endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy-5) [1,2,10,21]. V dalším textu se zaměříme pouze na specifika farmakoterapie spojené s PCH/PVOD.

Dlouhodobá antikoagulační léčba zlepšuje prognózu u některých skupin PAH středně těžkého až těžkého stupně [1,5]. Vzhledem k tomu, že pacienti s PCH mají vysoké riziko výskytu alveolárního krvácení, antikoagulace u těchto pacientů nemá doporučení, je indikována oxygenoterapie a transplantace plic.

Co se týká vazodilatační terapie, nebyly doposud provedeny žádné randomizované klinické studie, zkoumající bezpečnost a účinnost farmakologických přípravků při léčbě pacientů s PCH či PVOD, a údaje jsou k dispozici pouze ve formě jednotlivých popsaných případů [5,13]. Např. Ogawa se spolupracovníky v roce 2018 analyzovali 20 případů PCH/PVOD a uvádí, že vazodilátory sice mohou zlepšit výkonnost a přežití u některých pacientů, ale léčba je v mnoha případech zatížena rizikem vzniku plicního edému. Konkrétně v jejich souboru došlo ke vzniku edému v 15 případech, a to s nástupem příznaků v širokém rozmezí od 71 minut

do 4 let, některé případy ale byly letální [21–23]. Pro specifickou vazodilatační léčbu tedy chybí opora v datech z randomizovaných klinických studií a její případná indikace je zatížena rizikem rozvoje plicního edému.

Další farmakologickou možností diskutovanou v posledních letech je imatinib. Růstový faktor z destiček (PDGF) a jeho receptor (PDGFR) se podílí na abnormální proliferaci a migraci buněk hladkého svalstva, což je důležitým patogenetickým faktorem, přispívajícím ke zvýšení plicní cévní rezistence [24,25]. Inhibitor tyrosinkinázy imatinib jako antagonist PDGFR může být účinný při léčbě PCH kvůli svému silnému antiproliferativnímu účinku. Literatura uvádí, že imatinib významně snížil střední arteriální plicní tlak, a navíc se neprokázalo zhoršení plicního edému, na rozdíl od epoprostenolu, který způsobuje plicní edém v závislosti na zvyšující se dávce. Ukázalo se, že imatinib zlepšil hemodynamiku a přežití u pacientů s PCH i PVOD, a tudíž může prodloužit přežití do doby transplantace plic [24,26]. Prognóza onemocnění přesto zůstává nadále špatná a nutno konstatovat, že v případě PCH má farmakologická léčba jen velmi omezený úspěch.

Jedinou definitivně účinnou léčbou PCH zůstává pouze transplantace plic [3–5,13,25,26]. Vzhledem k relativně pozdní diagnostice a poměrně variabilní progresi choroby se bohužel mnoho pacientů transplantace plic nedožije.

ZÁVĚR

Plicní kapilární hemangiomatóza je velmi vzácná, bilaterální plicní choroba, neznámé etiologie, charakterizovaná variabilním klinickým průběhem se známkami plicní arteriální hypertenze a často hemoptýzou. Vyskytuje se v každém věku a klinicky je obtížně odlišitelná od jiných forem plicní arteriální hypertenze. Projevy nemoci jsou nespecifické, důležitým diagnostickým nástrojem je HRCT a hemodynamické parametry. Definitivní diagnózu je možné stanovit pouze histologicky. Léčba je stejná jako u jiných forem plicní arteriální hypertenze, pozor je třeba dávat při nasazení vazodilatační terapie. Zejména prostacykliny mohou v závislosti na dávce způsobit až fatální edém plic. Jedinou definitivní léčbou zůstává transplantace plic.

LITERATURA

- Jansa P, Ambrož D, Poláček P, Marešová J, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A. Plicní arteriální hypertenze. *Interní Med* 2009; 11(10):438–445.
- Aschermann M et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2016; 58:e129–e152.
- O'Keefe MC, Post MD. Pulmonary Capillary Hemangiomatosis: A Rare Cause of Pulmonary Hypertension. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139(2):274–277.
- Eltorky MA, Headley AS, Winer-Muram H, Garrett HE Jr, Griffin JP. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(3):772–776.
- Ortiz-Bautista C, Hernández-González I, Escobedo-Su-bías P. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Med Clin (Barc)* 2017; 148:265–270.
- Best DH, Sumner KL, Austin ED et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2014; 145:231–236.
- Ma L, Bao R. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a focus on the EIF2AK4 mutation in onset and pathogenesis. *Appl Clin Genet* 2015; 8:181–188.
- Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46:65–69.
- Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:850–857.
- Hutyra M, Preček J. Plicní arteriální hypertenze – současné možnosti diagnostiky a léčby. *Interv Akut Kardiolog* 2017; 16(2):63–68.
- Wagenvoort CA, Beetsla A, Spijker J. Capillary haemangiomatosis of the lungs. *Histopathology* 1978; 2:401–406.
- Diao XL, Mu XD, Jin ML. Pulmonary Capillary Hemangiomatosis Associated with CREST Syndrome: A Challenge of Diagnosis and Treatment. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130:2645–2646.
- Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, Ozbudak IH, Galvin JR. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics* 2007; 27(3):867–882.
- Wirbelauer J, Hebestreit H, Marx A, Mark EJ, Speer CP. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis early in life. *Case Rep Pulmonol* 2011; 2011:827591.
- McGuire F, Kennelly T, Tillack T, Robbins M. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with CREST syndrome: A case report and review of the literature. *Respiration* 2010; 80:435–438.
- Odrionic SI, Narula T, Budev M, Farver C. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with connective tissue disease: a report of 4 cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19(3):149–153.
- Güttinger E, Vrugt B, Speich R, Ulrich S, Schwitz F, Arriago M, Huber LC. Reactive pulmonary capillary hemangiomatosis and pulmonary veno-occlusive disease in a patient with repaired scimitar syndrome. *Case Rep Cardiol* 2016; 9384126.
- de Perrot M, Waddell TK, Chamberlain D, Hutcheon M, Keshavjee S. De novo pulmonary capillary hemangiomatosis occurring rapidly after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(6):698–700.
- Carmona S, Loureiro MJ, Santos J, Oliveira A, Camacho R, Santos AI. Lung ventilation/perfusion scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomatosis: A pattern to consider. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013; 32(2):98–101.
- Dello Russo P, Franzoni A, Baldan F et al. A 16q deletion involving FOXF1 enhancer is associated to pulmonary capillary hemangiomatosis. *BMC Med Genet* 2015; 16:94.
- Ogawa A, Sakao S, Tanabe N, Matsubara H, Tatsumi K. Use of vasodilators for the treatment of pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: A systematic review. *Respir Investig* 2019; 57(2):183–190.
- Akagi S, Nakamura K, Matsubara H et al. Epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Acta Med Okayama* 2015; 69:129–136.
- Ogawa A, Miyaji K, Yamadori I et al. Safety and efficacy of epoprostenol therapy in pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Circ J* 2012; 76:1729–1736.

24. Nayyar D, Muthiah K, Kumarasinghe G et al. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Pulm Circ* 2014; 4(2): 342–345.
25. Assaad AM, Kawut SM, Arcasoy SM et al. Platelet-derived growth factor is increased in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest* 2007; 131(3):850–855.
26. Ogawa A, Miyaji K, Matsubara H. Efficacy and safety of long-term imatinib therapy for patients with pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Respiratory Medicine* 2017; 131:215–219.

Došlo: 18. 7. 2019

Adresa:

MUDr. Jan Havran
Patologicko-anatomické oddělení
Nemocnice Znojmo, příspěvková organizace
MUDr. Jana Janského 11
669 02 Znojmo
Česká republika
e-mail: jhavran83@gmail.com

Léčba závislosti na tabáku – priorita pro kuřáky v programu časného zachytu karcinomu plic

E. Králíková^{1,2}

¹Centrum pro závislé na tabáku, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN;

²Ústav hygieny a epidemiologie, 1. LF UK a VFN

SUMMARY

Tobacco dependence treatment – a priority for smokers in a program for early detection of lung cancer

For over half a century, there has been no doubt about a causal relationship between smoking and lung cancer. In the vast majority of cases, unfortunately, the disease is diagnosed at an advanced stage. Screening with low-dose computed tomography (LDCT) allows us to detect earlier stages and thus reduce the mortality. Logically, however, it is necessary to take an interest in the cause for the increased risk and indications for this screening, namely smoking. Combining lung LDCT with individualized and suitable treatment for tobacco dependence will considerably increase not only the impact on health but also the cost-effectiveness of lung LDCT.

Keywords: Smoking, lung cancer, low-dose CT, tobacco dependence treatment, early detection

SOUHRN

Již více než půl století není pochyb o kauzalitě vztahu kouření a rakoviny (ca) plic. Bohužel bývá v naprosté většině případů diagnostikována v pokročilém stadiu. Nízkodávkové CT (LDCT) umožňuje zachytit časnější stadia, a snížit tak mortalitu na tuto nemoc. Logicky se však nabízí potřeba zajímat se o příčinu zvýšeného rizika a vlastní indikace k tomuto vyšetření, totiž o kouření. Právě spojení tohoto programu s nabídkou individualizované a vhodné formy léčby závislosti na tabáku významně zvýší nejen vliv na zdraví, ale i efektivitu LDCT plic s ohledem na vynaložené náklady.

Klíčová slova: kouření, rakovina plic, low-dose CT, léčba závislosti na tabáku, časný záchyt

ČASNÝ ZÁCHYT RAKOVINY PLIC A KOUŘENÍ

Vyšetření pro časný záchyt rakoviny (ca) plic metodou LDCT (low-dose computed tomography) je určeno rizikové skupině, totiž kuřákům ve vyšším věku, s určitým počtem vykouřených cigaret za život – v ČR se definitivní podoba projednává.

V USA 5. 2. 2017 rozhodly Medicare a Medicaid o implementaci LDCT vyšetření s každoroční opakovanou kontrolou pro kuřáky s historií 30 a více balíčkoroků, ve věku 55–(77)80 let, kteří buď stále kouří, nebo přestali kouřit před méně než 15 lety [2,10].

Doporučení tohoto vyšetření plic budí potřebu intervence a nabídky léčby jeho podstatného důvodu, totiž závislosti na tabáku (ZNT). Pozvánka na LDCT vyšetření představuje možnost snížení morbidit a mortality na rakovinu plic až o 20 % ve srovnání s rtg plic [5] a benefit může být významně znásoben nabídkou této léčby. Ačkoli nejsou zatím

k dispozici širší výsledky léčby ZNT v této souvislosti, rozhodně to neznamená, že by neměla být nabízena. V létě 2019 nacházíme v Pub Med přes 700 publikací po zadání „lung cancer screening“ a „smoking cessation“.

TEACHABLE MOMENT

Tento výraz je definován jako přirozeně se vyskytující životní nebo zdravotní zlomové události motivující ke spontánní změně chování ve smyslu snížení rizika [11]. Taková událost by měla splňovat 3 kritéria:

- 1) vést ke zvýšenému vnímání osobního rizika,
- 2) vyvolat emocionální reakci a
- 3) vést ke změně představy o sobě samém [3,8,13]. Vyšetření LDCT plic nepochybně takový moment může představovat, i když ne nutně samo o sobě.

PRO KOHO JE LÉČBA ZNT URČENA?

Jednoznačně pro všechny, kdo toto cílené vyšetření LDCT plic podstupují – anamnéza intenzivního kouření je jeho indikací. I když by se jednalo o kuřáka, který již kouřit přestal, intervence by měla být zaměřena na význam a udržení abstinence a prevenci relapsu. Jsou to každopádně letití kuřáci, velmi pravděpodobně s mnohočetnými pokusy přestat. Toho lze využít dotazem na předchozí zkušenosti – co fungovalo, nebo naopak co vedlo k relapsu.

Realistický přístup jistě musí zohlednit i nedostatek personálu či infrastruktury a další bariéry, jako např. obavy z expozice radiaci.

JAK INFORMOVAT O EXPOZICI RADIACI?

Obavu z expozice radiaci je možné využít pozitivně motivováním kuřáků k abstinenci, totiž upozorněním, že jsou radiaci vystaveni především právě vdechováním cigaretového kouře. Zdrojem je jak tabák samotný – způsob a místo pěstování, používá hnojiva a herbicidy, tak i způsob jeho zpracování. Tabákový průmysl o přítomnosti zdrojů radioaktivity v tabákových listech věděl nejméně od roku 1959, dokonce se zabýval výpočty kumulativních dávek a s nimi spojeným prokancerogenním rizikem. Dlouhodobá dávka absorpce radiace v plicích, rad (radiation absorption dose), je příčinou 120–138 úmrtí na ca plic na 1 000 pravidelných kuřáků [1].

Jedná se zejména o alfa radiaci z polonia²¹⁰. Přitom již v roce 1980 znali výrobci cigaret možnost, jak účinně polonium²¹⁰ odstranit z tabákových listů, např. kyselými látkami (acid wash). Přesto však nikdy tuto metodu neaplikovali, protože se obávali, že nikotin by byl v kyselém prostředí ionizován do méně a pomaleji vstřebatelné formy, čímž by se snížil žádaný peak dopaminu v nukleus accumbens, podstatný aspekt nikotinové závislosti [7]. Dávka alfa záření pro plíce kuřáka bývá odhadována různě, například 75 rad v případě kouření dvou balíčků denně za 25 let.

JAKOU FORMOU INFORMACE POSKYTOVAT?

Podání tištěných informací spolu s velmi krátkým doporučením přestat kouřit a předáním kontaktů na další léčbu se jeví jako dobrá forma pro všechny. Některé kuřáky by mohlo povinné spojení LDCT vyšetření s delší intervencí od účasti na tomto vyšetření odradit, uvedlo to např. 14 % dotázaných ve studii se 459 respondenty [12]. Pro všechny kuřáky by však měl být k dispozici kontakt na intenzivní léčbu ZNT v případě jejich zájmu, k němuž by měli být motivováni. Mohou se také rozhodnout využít tento kontakt později.

Brožurky připravené cíleně pro kuřáky zvané na LDCT vyšetření byly testovány na základě focus groups a strukturovaných rozhovorů a podle nich specificky upraveny. Měly by být pacientům dávány v den vyšetření, ještě před oznámením výsledku, a znamenají pro personál jen minimální časovou ztrátu [9].

JAKÉ INFORMACE POSKYTOVAT?

Někteří autoři řeší otázku, zda poskytovat informace pouze o ca plic, nebo i o jiných onkologických rizicích kouření, případně o zcela jiných zdravotních souvislostech kouření (kardiovaskulární, respirační, endokrinní...). Jako přijatelná se jeví forma oddělených brožurek/letáků, aby personál mohl předat adekvátní z nich. Další přídatnou či podpůrnou oblastí může být nabídka informací o dietě, hmotnosti či fyzické aktivitě [6,12].

CÍLENĚ MODIFIKOVANÁ INTERVENCE

Kuřáci zvaní na LDCT vyšetření se liší od účastníků klinických studií zaměřených na léčbu ZNT, není tedy vhodné jen automaticky aplikovat obecná doporučení. Specifitu této skupiny kuřáků popsal 8 klinických studií v USA, na jejichž základě vzniklo doporučení SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening). Zohledňuje klinický provoz, kritéria způsobilosti, indikaci screeningu (první nebo opakovaný), obsah intervence, motivaci k odvykání, čas, způsob a intenzitu intervence, což všechno ovlivňuje výsledek léčby ZNT. Zdůrazňuje využití „teachable“ momentu, jakým screening ca plic je, i to, jak v souvislosti s dalším kouřením interpretovat negativní či pozitivní výsledky. Měla by být úzká spolupráce mezi pracovištěm screeningu a nejbližší možností léčby ZNT [6].

SPECIFICKÁ DOPORUČENÍ?

Doporučené postupy nabídky léčby ZNT nejsou zcela jednotné, ale v tom, že je to nabídka potřebná, se jasně shodují všechny velké odborné společnosti, které LDCT screening podpořily.

Významu a implementaci léčby závislosti na tabáku do systému včasného zachytu ca plic LDCT se věnovala Society for Research on Nicotine and Tobacco (WWW.SRNT.ORG) spolu s Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence (WWW.ATTUD.ORG). Autoři se zabývali: 1.) vlivem odvykání kouření na riziko ca plic a zdraví ve věku 55–77 let, 2.) motivací k abstinenci od kouření u osob podstupujících tento screening, 3.) vlivem screeningu ca plic na kuřácký návyk, 4.) účinností propojení léčby ZNT se screeningem ca plic a 5.) účinností léčby ZNT ve věku 55–77 let. Násle-

dující popis těchto pěti témat vychází z uvedené publikace, kde jsou i citace k jednotlivým údajům [4].

Ad 1.) Vliv odvykání kouření na riziko ca plic a obecně zdraví ve věku 55–77 let

„V mém věku už nemá smysl přestávat“, slýcháme často. Odložení cigaret má ale smysl i ve vyšším věku, tedy ve věku vyšetřovaných kuřáků či exkuřáků. Přestat kouřit významně snižuje mortalitu z celkových příčin nejen ve věku nad 60 let, ale i nad 80. Například odložení cigaret mezi 55 a 64 lety znamená prodloužení života o 4 roky. Potvrzuje se, že přestat kouřit má smysl v každém věku, i to, že každá cigareta poškozuje.

Pokud jde specificky o ca plic, kauzalita je jasná. Po odložení cigaret klesá riziko ca plic až po 5 letech, ale pak se stále snižuje. Abstinence od kouření zlepšuje prognózu i přežití po diagnóze ca plic. Pacienti s časným stadiem ca plic, kteří po diagnóze dále kouří, mají o 86 % vyšší riziko rekurence oproti těm, kteří přestali. Pětileté přežití pacientů nad 65 let s nemalobuněčným nádorem plic je 70 % oproti 33 % u těch, kteří v kouření pokračují, v případě malobuněčného karcinomu to je 63 % versus 29 %. Kouření snižuje účinnost chemoterapie, radioterapie či chirurgické léčby. V rámci National Lung Cancer Screening Trial znamenala 7letá abstinence snížení mortality na ca plic srovnatelné s efektem každoročního screeningu LDCT – nejlepší je ovšem právě kombinace obou.

Ad 2.) Motivace k nekuřáctví u osob podstupujících screening ca plic

Práce o motivaci starších kuřáků k abstinenci jsou kontroverzní a některé naznačují motivaci s vyšším věkem klesající. Kolem 60 % kuřáků přicházejících na screening ca plic však udává přání přestat kouřit. Více než polovina dlouhodobých pacientů s ca plic jsou kuřáci, ke kouření se více vrací s prodlužujícím se časem od diagnózy.

Pokud screening podstupuje exkuřák, intervence by měla být zaměřena na význam setrvání v abstinenci a prevenci relapsu. Rovněž je důležité zdůraznit potřebu abstinence i v případě negativního výsledku screeningu, který rozhodně neznamená nulové riziko ca plic.

Ad 3.) Vliv screeningu ca plic na kouření

Obecně zřejmě screening ca plic sám o sobě (bez nabídky léčby ZNT) významně kuřácký návyk neovlivňuje, ale pacienti s pozitivním výsledkem mají vyšší úspěšnost. Faktory, které zvyšují pravděpodobnost abstinence, zahrnují dále vyšší věk, snížené plicní funkce, nižší míru závislosti na cigaretách a nižší počet balíčkoroků, vyšší motivaci, méně příznaků ca plic, či větší chápání benefitů abstinence. V zásadě opět podporují individuálně cílenou intervenci.

Ad 4.) Účinnost propojení léčby ZNT se screeningem ca plic

V literatuře není mnoho prací na toto téma, kromě omezeného počtu zdrojů se jedná většinou o studie malé, bez kontrolních skupin. Pokud jde o načasování intervence, zdá se, že před LDCT může být až dvojnásob úspěšná v porovnání s intervencí po vyšetření. Úspěšnost celkem pochopitelně roste s počtem návštěv/mírou intervence. Důležité je, že propojení screeningu ca plic s nabídkou léčby ZNT významně zvyšuje efektivitu LDCT s ohledem na náklady.

Ad 5.) Účinnost léčby ZNT ve vyšším věku

Psychobehaviorální intervence i farmakoterapie ZNT jsou účinné i ve vyšším věku, tedy ve věku screenovaných kuřáků. To by jim mělo být zdůrazněno. Jákýkoli klinický pracovník může aplikovat krátkou intervenci (od několika desítek vteřin do 10 minut) a doporučit další intenzivní léčbu podle nejbližších možností.

JAK INTERVENOVAT V BĚŽNÉM PROVOZU?

Jako nejsnadnější se v pilotních studiích, zejména z USA, jeví krátká intervence, včetně motivace v den screeningu, doplněná nabídkou následné intenzivní léčby závislosti na tabáku, včetně předání různorodých informací a kontaktů (osobní kontakt, telefonní linka, mobilní aplikace...), případně základní plán dalšího postupu a kontrol. Zdůraznit bychom měli zvýšené riziko pokračování v kouření i v případě negativního výsledku LDCT, či význam abstinence u těch kuřáků, kteří již kouřit přestali, diskutovat prevenci relapsu.

KRÁTKÁ INTERVENCE

Intervenovat může jakýkoli zdravotník po krátkém výškolení. Lze využít sítě několika set lékařů, sester, farmaceutů a dalších zdravotníků v rámci Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT). Krátkou intervencí se rozumí doba od cca 30 vteřin do 10 minut. Následovat by mělo doporučení intenzivní léčby v případě zájmu pacienta, nebo motivace v případě, že pacient přestat kouřit nechce.

Celostátní program včasného zachytu by měl počítat s důstojným zajištěním této intervence časově i personálně.

DOPORUČENÍ DALŠÍ LÉČBY ZNT

Odeslání kuřáka k intenzivní léčbě ZNT je možné s využitím kontaktů na WWW.SLZT.CZ – přes 40 Center pro závislé na tabáku, přes 200 vyškolených ambulantních lékařů, kolem 150 lékáren po-

skytujících poradenství, linka pro odvykání kouření 800 350 000, mobilní aplikace „QUITNOW!“ ke stažení zdarma v češtině (využilo více než 40 000 českých kuřáků), další informace na www.koureni-zabiji.cz.

Léčba ZNT by také měla být nabízena a dostupná ve všech komplexních onkologických centrech – je nepochybně standardní součástí kvalitní onkologické péče.

NYNĚJŠÍ MOŽNOSTI VYKAZOVÁNÍ LÉČBY ZNT V ČR

Intenzivní léčbu závislosti na tabáku je možné vykazovat výkonem 25501 (vstupní intervence, 60 minut) a 25503 (kontrolní návštěva, 30 minut). Kromě pneumologů mohou tyto výkony vykazovat lékaři 8 dalších odborností: 101-všeobecné lékařství, 002-praktické lékařství pro děti a dorost, 001-všeobecné praktické lékařství, 308-návykové nemoci, 107-kardiologie, 301-dětské lékařství, 603-gynekologie a porodnictví a 305-psychiatrie.

Bylo by vhodné vytvořit i výkon krátké intervence (do 10 minut), zejména pro praktické lékaře.

CO BY MĚLI KUŘÁCI PŘI VYŠETŘENÍ LDCT DOSTAT

1. Informace o různých klinických souvislostech/komorbidity ZNT, nejlépe formou dělených brožurek/letáků podle jednotlivých témat, aby si mohli vybrat.
2. Svépomocné materiály o principu a možnostech léčby ZNT, včetně uvedených kontaktů na možnosti podpory odvykání kouření.
3. Zprávu o doporučené léčbě ZNT pro praktického/ošetřujícího lékaře, navazující kontroly, v případě nezájmu o abstinenci zprávu o způsobu motivace (předané materiály, viz bod 1).

ZÁVĚR

- Krátká intervence do 10 minut v den vyšetření, před sdělením výsledků, s předáním písemných materiálů a doporučení léčby ZNT včetně kontaktů by byla únosná v běžném provozu.
- Plán včasného zachytu ca plic (časový i finanční) by měl počítat s podporou klinického pracovníka (nejpravděpodobněji sestra) v této činnosti (výškolení, čas).
- Intenzivní léčba ZNT by měla být na navazujících pracovištích hrazena.
- Měly by být připraveny, vytištěny a do screeningových center distribuovány příslušné písemné materiály.
- V mediálních výstupech o programu včasného zachytu ca plic by měla být vždy vhodnou for-

mou podporována motivace k abstinenci od kouření a zmiňována možnost využití tohoto vyšetření k léčbě ZNT.

ZKRATKY

- ATTUD – Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence
ca – rakovina
LDCT – low-dose computed tomography
SLZT – Společnost pro léčbu závislosti na tabáku
SRNT – Society for Research on Nicotine and Tobacco
ZNT – závislost na tabáku
Balíčekorok – kouření 20 cigaret denně po dobu jednoho roku, například 10 cigaret/den po dobu 4 let = 2 balíčekoroky

Podpořeno projektem PROGRES Q25/LF1.

LITERATURA

1. Cancer Research UK: Radioactive polonium in cigarette smoke, 2009. <https://scienceblog.cancerresearchuk.org/2008/08/29/radioactive-polonium-in-cigarette-smoke/>
2. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Decision memo for screening for lung cancer with low-dose computed tomography (LDCT) (CAG-00439N) Baltimore: CMS; 2015. <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=274>.
3. Fisher B, Dowding D, Pickett KE, Fylan F. Health promotion at NHS breast cancer screening clinics in the UK. *Health Promot Int* 2007; 22(2):137–145.
4. Fucito LM, Czabafy S, Hendricks PS, Kotsen C, Richardson D, Toll BA. Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence/Society for Research on Nicotine and tobacco Synergy Committee. Pairing smoking-cessation services with lung cancer screening: A clinical guideline from the Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence and the Society for Research on Nicotine and Tobacco. *Cancer* 2016; 122(8):1150–1159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=lung+cancer+screening+srnt+attud>
5. Hoffman RM, Sanchez R. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am* 2017; 101(4):769–785. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577626>
6. Joseph AM, Rothman AJ, Almirall D, Begnaud A, Chiles C, Cinciripini PM, Fu SS, Graham AL, Lindgren BR, Melzer AC, Ostroff JS, Seaman EL, Taylor KL, Toll BA, Zeliadt SB, Vock DM. Lung Cancer Screening and Smoking Cessation Clinical Trials. SCALE (Smoking Cessation within the Context of Lung Cancer Screening) Collaboration. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(2):172–182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28977754>
7. Karagueuzian HS, White C, Sayre J, Norman A. Cigarette smoke radioactivity and lung cancer risk. *Nicotine Tob Res* 2012; 14(1):79–90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956761>
8. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Educ Res* 2003; 18:156–170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729175>

9. Meltzer LR, Unrod M, Simmons VN, Brandon KO, Piñeiro B, Palmer AM, Brandon TH. Capitalizing on a teachable moment: Development of a targeted self-help smoking cessation intervention for patients receiving lung cancer screening. *Lung Cancer* 2019; 130:121–127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30885332>
10. Sox HC. Implementing lung cancer screening under Medicare: the last chance to get it right? *JAMA* 2014; 312:1206–1207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247515>
11. Stevens C, Vrinten C, Smith SG, Waller J, Beeken RJ. Determinants of willingness to receive healthy lifestyle advice in the context of cancer screening. *Br J Cancer* 2018; 119(2):251–257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29991698>
12. Stevens C, Smith SG, Quaife SL, Vrinten C, Waller J, Beeken RJ. Interest in lifestyle advice at lung cancer screening: Determinants and preferences. *Lung Cancer* 2019; 128: 1–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642439>
13. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer* 2007; 56:125–134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196298>

Došlo: 19. 7. 2019

Adresa:

Prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.
Centrum pro závislé na tabáku
III. interní klinika, 1. LF UK a VFN
Studničkova 7
128 00 Praha 2
Česká republika
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

Comparison of analgesic use during iatrogenic pneumothorax treatment using an ambulatory device and a chest tube – a pilot study

M. Sova¹, M. Poruba², P. Jakubec¹, J. Zatloukal¹, S. Genzor¹,
K. Urbánek², A. G. Asswad³, V. Kolek¹

¹Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc;

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc;

³Palacky University Olomouc

SOUHRN

Srovnání užití analgetik během léčby iatrogenního pneumotoraxu za použití ambulantního zařízení a hrudního drénu – pilotní studie

Úvod: Pneumotorax je běžný stav obvykle vyžadující invazivní léčbu. Nyní jsou na trhu dostupné Heimlichovy chlopně a zařízení pro léčbu pneumotoraxu. Poskytují plnou pohyblivost a vyšší úroveň pohodlí. Není však dosud jasné, zda je tento přístup méně bolestivý oproti tradičnímu hrudnímu drénu, přičemž pacienti následně vyžadují nižší dávky analgetik. Cílem této pilotní studie bylo porovnat zařízení Pleural VentTM a hrudní drény se středním kalibrem (16/18F) z hlediska množství analgetik užitých během léčby iatrogenního pneumotoraxu.

Metody: Jedná se o prospektivní nerandomizovanou studii, do které bylo zařazeno 36 subjektů (30 mužů). Osmnáct subjektů bylo léčeno pomocí Pleural VentTM a 18 zavedením hrudního drénu. Cílová úroveň anestezie byla nastavena na < 3 na vizuální analogové stupnici bolesti (Visual Analog Scale, VAS; 0–10). Bylo vypočteno celkové množství podaných analgetik a data byla statisticky vyhodnocena.

Výsledky: Skupiny se významně nelišily s ohledem na pohlaví, věk, tělesnou hmotnost a etiologii pneumotoraxu. Statisticky významný rozdíl byl zjištěn u definované denní dávky analgetik potřebné k dosažení požadované úrovně analgezie ($p = 0,037$).

Závěry: Tato pilotní studie zjistila, že pacienti s iatrogenním pneumotoraxem léčeným systémem Pleural VentTM vyžadují méně analgetik než při použití hrudního drénu. Podle provedené analýzy síly testu jsou v současné době nabíráni další pacienti pro připravované statistické zhodnocení.

Klíčová slova: pneumotorax, Pleural VentTM, hrudní drén, použití analgetik

SUMMARY

Background: Pneumothorax is a common condition usually requiring invasive treatment. Nowadays, Heimlich valves and pneumothorax devices are available on the market. They offer full mobility and a higher level of comfort. It is however not yet known whether this approach is less painful in comparison with a classical chest tube with patients subsequently requiring lower doses of analgesia. The aim of this pilot study was to compare the Pleural VentTM device and large-bore chest drainage (16/18F) in terms of the amount of analgesia used during the treatment of iatrogenic pneumothorax.

Methods: This is a prospective non-randomized trial to which, 36 subjects (30 males) with iatrogenic pneumothorax were enrolled. 18 subjects were treated with Pleural VentTM and 18 by chest tube insertion. The target level of analgesia was set at < 3 on the VAS (Visual Analog Scale; 0–10). The total amount of analgesia administered was calculated and the data statistically evaluated.

Results: The groups did not differ significantly with regards to gender, age, body weight and pneumothorax aetiology. A statistically significant difference was found between the Defined Daily Doses of analgesics needed to obtain the required level of analgesia ($p = 0.037$).

Conclusions: This pilot study found that patients with iatrogenic pneumothorax treated with the Pleural VentTM system required less analgesia in comparison with a chest tube. In accordance with a power analysis performed, more patients are currently being enrolled for future statistical evaluations.

Keywords: pneumothorax, Pleural VentTM, chest tube, analgesic use

INTRODUCTION

Classical treatment methods of pneumothorax include needle aspiration (14–16 G needles) and chest tube insertion (16+ F catheters) [1]. A third option is the insertion of small-bore catheters (<16F), which seems equivalent according to some studies [2,3]. Small-bore catheters have the same success rate and according to some studies, this treatment is less painful for patients [4,5]. Heimlich valves, developed by the American thoracic surgeon Henry Heimlich in 1965 [6], were designed for use as a drainage tool to avoid the need for intrapleural suction. These valves were used as an outpatient treatment for pneumothorax in different types of patients [7] and for the treatment of pneumothorax in wounded soldiers in different armed conflicts [8]. The biggest advantage in comparison with underwater seal drainage, is the full mobility of patients and the small size of these devices. However, there is still a need for the insertion of a classic chest tube, thus the development of systems that combine small bore catheters and Heimlich valves into one compact device are now available and are now part of advanced medical interventions in pleural diseases (according to the European Respiratory Review) [9]. Valves are designed for easy insertion (typically in the 2nd intercostal space in the midclavicular line) by puncture technique and they offer the possibility of full out-

patient treatment. As it contains an 8F catheter (together with the aforementioned puncture technique without the need of tube channel preparation), we could assume less trauma to the intercostal soft tissue and subsequently higher patient tolerability and less pain. However, as there is currently no data available in literature to support this statement and due to the higher costs of this treatment (approximately 10 times higher), it is necessary to provide data as evidence of the advantages of these ambulatory devices for national healthcare system authorities. This study was designed as a pilot study for future evaluation of analgesic use during pneumothorax treatment using the Pleural Vent™ device and classical chest tube (16/18F catheter).

As the sensation of pain is highly individual, it is hard to compare different treatment approaches, thus a comparison of the overall usage of analgesics was adopted in the pilot study. When wanting to compare two groups, in terms of analgesic use, the defined daily dose (DDD) system should be used. DDD is a usual dose of an analgesic drug for adults. However, this system does not compare the efficacy of the analgesics used [10]. The fact that distinct types of analgesics could be equally effective in pleural interventions can be demonstrated by the study by Rahman et al. [11] where similar pain scores were found in patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opi-

Table 1: Pneumothorax aetiology

Pneumothorax Aetiology	Pleural Vent™		Chest tube		Fisher s exact test (p)
	Number	%	Number	%	
CryoTBB	6	33.3	3	16.7	0.797
Thoracocentesis	2	11.1	3	16.7	
ICD implantation	2	11.1	2	11.1	
TBB	5	27.8	8	44.4	
TPP	3	16.7	2	11.1	

CryoTBB - transbronchial lung biopsy using cryoprobe

ICD – implantable cardioverter-defibrillator; TBB – transbronchial lung biopsy using forceps; TPP – transparietal lung biopsy under computed tomography guidance

Table 2: Anthropometric parameters

Parameter	Pleural Vent™ (mean ± SD)	Chest tube (mean ± SD)	Mann- Whitney U test (p)
Age	66.6 ± 13.6	67.3 ± 11.8	0.886
Weight	80.8 ± 16.6	79.4 ± 18.1	0.887
BMI	27.2 ± 6.2	27.2 ± 5.1	0.975

SD -- standard deviation; BMI – body mass index

oids after pleurodesis as a part of the treatment of malignant pleural effusions.

MATERIAL AND METHODS

A total of 18 subjects (15 males) with iatrogenic pneumothorax that underwent treatment with Pleural Vent™ (Rocket Medical, Watford, United Kingdom) were enrolled in this study. The aetiologies of pneumothorax are listed in Table 1.

As a control group, we retrospectively chose 18 patients (15 males) with a similar cause of pneumothorax. Both groups were matched for gender, age and body weight and did not differ in a statistically significant way. The anthropometric data is listed in Table 2. The control group was treated with chest tubes (15 patients-16F and 3 patients-18F) as this is the standard therapy in the country of origin.

Both Pleural Vent™ and chest tube (16/18F) were inserted into the 2nd intercostal space in the midclavicular line after local anaesthesia using 10ml of 1% trimecaine solution. Identical sites of insertion are needed to avoid influencing pain outcomes. In patients with an implanted ICD, an alternative site of insertion was used (5th intercostal space, anterior axillary line). Both systems were fixed using a cutaneous stitch.

The correct insertion of devices was confirmed using a chest X-ray (standard posteroanterior and lateral projections).

In patients in the chest tube group, negative airway pressure (according to patient's tolerance, usually -100 to -150 mBar) was applied.

A second X-ray was performed after 3 days of therapy and if no signs of pneumothorax were present, the system was extracted. Otherwise, treatment continued, and the same procedure was performed every other day (exceptions were only due to holidays and weekends when X-ray availability is limited). In the Pleuralvent™ group, classic chest tube insertion was planned if the lung would not be reexpanded after 10 days of treatment (non-applicable in chest tube group as these were subjects retrospectively selected from clinic's dataset of patients with successfully treated iatrogenic pneumothorax).

All patients were allowed to dose analgesics as necessary to reduce pain to below a VAS of 3 (Visual Analogue Scale, 0–10, where 10 is excruciating pain). The VAS reading was performed 3 times a day. Due to patients' preferences and possible allergies in some subjects, we did not restrict any analgesics. If patients were using chronic analgesic therapy, the doses and drugs were taken into account and subtracted in future calculations. After Pleural Vent™/catheter extraction, overall analgesic use was calculated according to the different drugs used. For the comparison of analgesic consumption, the Defined Daily Doses were used. The consumption of analgesics was calculated using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD) international system. DDD is the assumed daily dose of a drug for its primary indication in adults [7].

The data was statistically evaluated using IBM SPSS Statistics V22.0 with the normality of the data distribution being verified using the Shapiro-

Table 3: Duration of treatment

Treatment duration (days)	Pleural Vent™		Chest tube		Mann-Whitney
	Mean ± SD	Median (Min–Max)	Mean ± SD	Median (Min–Max)	U test (p)
	3.9 ± 0.12	4.0 (2.00–6.00)	5.5 ± 1.6	6.0 (3.00–8.00)	0.005

SD – standard deviation

Table 4: Defined Daily Doses/patient/day

DDD/patient/day	Pleural Vent™		Chest tube		Mann-Whitney
	Mean ± SD	Median (Min–Max)	Mean ± SD	Median (Min–Max)	U test (p)
	0.26 ± 0.50	0.11 (0.00–2.17)	0.46 ± 0.50	0.31 (0.00–1.98)	0.037

SD – standard deviation

Wilk test. All tests were performed at a 0.05 level of significance.

Power analysis was performed with the following parameters: Significance level (alpha) 5%, Power 80%.

This study does not fall under the scope of the Medical Research Involving Human Subjects Act. Therefore, the approval of an ethics committee was not needed.

RESULTS

The mean duration of both treatment and hospitalization was almost a third longer in patients treated with a standard chest tube (16/18F catheter) than in those treated with the Pleural Vent™ device. This difference was statistically significant ($p = 0.005$).

A comparison of treatment duration is shown in Table 3.

The main goal of this study was to compare the analgesic consumption during the two different pneumothorax treatments. The analgesic consumption was modified according to the Defined Daily Dose of each analgesic used and calculated as per patient per day in the patients treated using Pleural Vent™ or chest tube insertion. The mean DDD consumption of analgesic drugs was found to be 44% lower in patients treated by Pleural Vent™. The results of the Defined Daily Doses/patient/day are presented in Table 4.

DISCUSSION

The Pleural Vent™ device is currently available on the market however, there is not much data regarding its efficacy, cost effectivity and overall tolerability available. Its efficacy was proven in some small cohorts [12] and case studies with patients being currently recruited into a randomized control trial for the treatment of spontaneous pneumothorax [13].

According to available literature, this is the first study comparing the use of analgesia in patients with iatrogenic pneumothorax treated with Pleural Vent™ or chest tube.

A significant difference in analgesic use has been found between these two different treatment approaches. Due to the small sample size and different allergies and intolerances, the types of analgesics used to obtain target pain relief were not restricted. As the different types of analgesics used could have differing effects, Defined Daily Doses calculated for per day of system insertion were used. As this is a pilot study this approach was felt to be reasonable, however, there is an awareness that in further studies more definitive restrictions will need to be placed regarding the different types of analgesics used.

Another point of consideration for subsequent studies will be the inclusion or exclusion of patients on chronic analgesic therapy. This was another aspect overlooked in the pilot study owing to the limited number of patients available for analysis. Steps were however taken to limit their effect on the results with the chronic analgesic use being taken into account and subtracted from the DDD in order to just compare the amount of analgesia needed following treatment initiation.

The pain reduction is probably caused by smaller catheter size (8F vs 16/18F) as the similar effect was observed in some studies [4,5]. Also, some effect could have a higher level of comfort and full mobility which was reported by some patients.

In this study we have compared standard of care (16/18F chest tube+ negative pressure) of patient with pneumothorax which is accepted by national health care system with new approach of pneumothorax treatment. Results are important for health care payers because they partially justifies more expensive way of treatment.

Patients with iatrogenic causes of pneumothorax were enrolled in this study due to this being the most common aetiology of pneumothoraces treated at the Department of Respiratory Medicine, University Hospital Olomouc. Patients with spontaneous pneumothorax, where none of the pain can be attributable to various medical interventions, would have made ideal participants for the study, however, due to their rarity at the department it would have been an impractical consideration. Thus excluding patients with spontaneous pneumothorax, offers some homogeneity to the sample. Similar iatrogenic causes of pneumothorax were also selected for both groups, further increasing the homogeneity of the sample as well as reducing possible bias in which the pain was as a consequence of the medical intervention causing the pneumothorax (e.g. diagnostic transbronchial biopsy), rather than the drainage device used in its treatment.

Interestingly, the duration of treatment was also significantly shorter in the Pleural Vent™ group. This proves the efficacy of this system, though to definitively prove a shorter treatment duration, more data is needed.

Although the Pleural Vent™ device is more expensive than a standard chest tube, the reduction in analgesic consumption, as well as shorter hospitalizations, bring about significant savings in healthcare.

There are no conflicts of interest to declare in this study. It was financed solely from the department's budget, receiving no financial support from manufacturers or distributors.

The most important limitation of this study is its small sample size. This is owing to the relative rarity of pneumothorax as a complication of the different diagnostic methods used at the department (e.g. the rate of pneumothorax needing to be inva-

sively treated as a complication of transbronchial lung cryobiopsy is as low as 3%).

This study is considered as a pilot study for a planned future randomized control trial and for necessary power analysis.

CONCLUSION

According to this pilot study, patients with iatrogenic pneumothorax treated with the Pleural Vent™ device required less analgesia during treatment in comparison with the chest tube group.

REFERENCES

1. MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65 Suppl 2:ii18–31.
2. Funaki B. Pneumothorax treated by small-bore chest tube. *Seminars in interventional radiology* 2007; 24(2):272–276.
3. Horsley A, Jones L, White J et al. Efficacy and complications of small-bore, wire-guided chest drains. *Chest* 2006; 130(6):1857–1863.
4. Akowuah E, Ho EC, George R, et al. Less pain with flexible fluted silicone chest drains than with conventional rigid chest tubes after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;124(5):1027–1028.
5. Vedam H, Barnes DJ. Comparison of large- and small-bore intercostal catheters in the management of spontaneous pneumothorax. *Int Med J* 2003; 33(11):495–499.
6. Gogakos A, Barbetakis N, Lazaridis G, et al. Heimlich valve and pneumothorax. *Annals of translational medicine* 2015; 3(4):54.
7. Edenborough FP, Hussain I, Stableforth DE. Use of a Heimlich flutter valve for pneumothorax in cystic fibrosis. *Thorax* 1994; 49(11):1178–1179.
8. Fox B. Use of the Heimlich flutter valve for chest drainage in battle casualties. *The Australian and New Zealand journal of surgery* 1967; 37(2):145–147.
9. Bhatnagar R, Corcoran JP, Maldonado F, et al. Advanced medical interventions in pleural disease. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2016; 25(141):199–213.
10. World Health Organization. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics; 2019.
11. Rahman NM, Pepperell J, Rehal S et al. Effect of Opioids vs NSAIDs and Larger vs Smaller Chest Tube Size on Pain Control and Pleurodesis Efficacy Among Patients With Malignant Pleural Effusion: The TIME1 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015; 314(24):2641–2653.
12. Jones L, Johnston R, Aujayeb A. Ambulatory management of pneumothorax using a novel device: Rocket Pleural Vent. *BMJ case reports* 2019; 12(5).
13. Hallifax R, Laskawiec-Szkonter M, Dobson M et al. Randomised Ambulatory Management of Primary Pneumothorax (RAMPP): protocol of an open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1):e000403-e.

Došlo: 21. 8. 2019

Adresa:
Martin Poruba
Department of Pharmacology,
Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University Olomouc
Hnevotinska 3
775 15 Olomouc
Czech Republic
e-mail: martin.poruba@upol.cz

Ediční plán SPP 2020

1. TBC – úvodník Doc. MUDr. Václava Bártů, PhD., Praha

Změny v hlášení TBC, nutnost izolace nemocných s TBC, co nového v epidemiologii TBC, léčba multidrug rezistentní TB, vakcinace; problematika kalmetizačních center v ČR, pneumonie a jiné plicní infekce, novinky v léčbě pneumonií

Datum vydání: 28. 2. 2020

Datum odevzdání do DTP studia 23. 1. 2020

Deadline pro články: 16. 1. 2020

2. CHOPN – úvodník – MUDr. Jaromír Zatloukal, PhD., Olomouc

Nové možnosti léčby, výsledky posledních klinických studií, screening CHOPN, CHOPN a zvláštní situace, triple terapie, sleep apnoe syndrom, problematika patientských organizací

Datum vydání: 30. 4. 2020

Datum odevzdání do DTP studia: 15. 3. 2020

Deadline pro články: 20. 2. 2020

3. BCA, diagnostika, novinky v léčbě – úvodník – prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., Plzeň

Epidemiologie, diagnostické vyšetřovací metody, bronchologické novinky, výsledky našich i zahraničních klinických studií, biologická léčba plicního karcinomu, imunoterapie, novinky v chemoterapii a radioterapii, screening BCA

Datum vydání: 30. 6. 2020

Datum odevzdání do DTP studia: 18. 5. 2020

Deadline pro články: 15. 4. 2020

4. Astma – úvodník – prim. MUDr Viktor Kašák, Praha

Nové možnosti léčby asthma bronchiale – biologická léčba, astma a sport, novinky v diagnostice astmatu bronchiálního, OLA, klinické studie, problematika úhrad biologické léčby, centra pro těžké refrakterní astma

Datum vydání: 31. 8. 2020

Datum odevzdání do DTP studia: 20. 7. 2020

Deadline pro články: 17. 6. 2020

5. Plicní fibrózy, IPP – úvodník – MUDr. Vladimír Bartoš, Hradec Králové

Novinky v klasifikaci a léčbě IPP, plicní hypertenze, sarkoidóza, centra pro dgn. a léčbu IPP, možnosti dif. diagnostiky, nové antifibrotické léky, diagnostika oportunní infekce, antibiotika a jejich kombinace, stav mikrobiální rezistence v ČR a v zahraničí, úhrada léků pro IPP

Datum vydání: 30. 10. 2020

Datum odevzdání do DTP studia: 21. 9. 2020

Deadline pro články: 20. 8. 2020

6. Spolupráce pneumologa a hrudního chirurga – úvodník – MUDr. Pavol Pobeha, Košice
Problematica pneumoonkochirurgických center, operabilita plicního karcinomu, transplantace plic, chirurgické vyšetřovací metody v pneumologii, novinky v pleurologii, spolupráce hrudních chirurgů a pneumologů

Datum vydání: 31. 12. 2020

Datum odevzdání do DTP studia: 16. 11. 2020

Deadline pro články: 20. 10. 2020

Pokyny autorům

Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině nebo v angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopisu *Studia Pneumologica et Phthiseologica* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Uveřejněná práce se stává majetkem časopisu a přetisknout její část přesahující rozsah abstraktu lze jen se souhlasem vydavatele. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbořem a závěry. Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora (autorů). Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uveďte navíc číslo telefonu, faxu, rodné číslo, a pokud je možné i e-mailovou adresu.

Nebude-li článek přijat, budou všechny zasláné materiály vráceny na adresu hlavního autora. Bude-li přijat, zůstanou všechny materiály v redakci, vráceny budou jen na vyžádání autorů.

Jestliže je zasláný text dílem více autorů, bude redakce komunikovat jen s jedním z nich (zpravidla prvním uvedeným). Tento autor pošle redakci čestné prohlášení, že zastupuje celý autorský kolektiv a má plnou moc jednat jeho jménem. Autorské výtky se posílají hlavnímu autorovi.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována jedním či dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí textu. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). U přehledných článků, původních prací a krátkých sdělení žádá redakce již vyřazený text autorovi k poslední korektuře. Neodpoví-li autor do stanovené lhůty (obvykle do 7 dnů), bude text považován za schválený.

Z důvodů právní ochrany nelze příspěvky, zejména titulní stranu s prohlášením autorů, zasílat redakci pouze elektronickou poštou ani jinými elektronickými prostředky pro přenos dat. Při jakémkoli právním řízení se lze odvolávat jen na originály na papíru.

Formální náležitosti příspěvků:

Rukopis zasílejte na adresu redakce spolu s CD nebo je možné text zaslat redakci elektronicky. Přílohy (diapozitivy, fotografie, obrázky) stačí poslat v jediném provedení, které musí být reprodukovatelné. Texty je nutné zasílat pouze ve formátu MS Word. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzn. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Pro míry, váhy a další fyzikální a chemické veličiny je nutné užívat SI normu. Pouze hodnoty pulzové a dechové frekvence, krevního tlaku a teploty je možné uvádět v jednotkách obvyklých v praxi.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratkou více, je alternativní možností připojit seznam použitých zkratek jako zvláštní přílohu.

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců a černobílých obrázků, případně černobílých diapozitivů nebo fotografií. Barevné fotografie budou v časopise uveřejněny v černobílém provedení. Případná publikace barevných obrázků nebo fotografií bude možná jen výjimečně, po individuální domluvě s redakcí.

Přílohy připojte volně na konec rukopisu, každou zvlášť, v pořadí podle odkazů v textu (znovu upozorňujeme: tabulky, schémata a grafy nekládejte do textu!). Všechny přílohy je třeba na zadní straně označit pořadovým číslem, jménem prvního autora a názvem práce (stačí zkráceným).

Titulní strana všech typů příspěvků s výjimkou dopisů redakci obsahuje název práce, jména autorů a jejich imprimatur. Název práce musí být stručný a výstižný, bez použití zkratek. Jména autorů budou uvedena včetně titulů a vědeckých hodností i doplněna názvy jejich pracovišť.

Literatura může být uvedena buď podle pořadí, v němž je poprvé citována v textu, nebo v abecedním pořadí podle jmen prvních autorů. Jednotlivé položky budou očíslovány, odkazy budou v textu vyznačeny pomocí příslušných čísel uvedených v hranatých závorkách.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech.

Obecně se uvádějí příjmení a zkratky jmen prvních čtyř autorů; je-li autorů pět a více, uvádí se jen první tři a zkratka „et al.“. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce, event. podnázev práce v jazyce originálu, název časopisu uznanou zkratkou, popř. v plném znění, ročník, rok vydání, číslo svazku a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok vydání, ročník a stránky se píše čárka, středník a dělá mezeru.

Příklady:

1. Gelb AF, Zamel N. Lung recoil and density dependence of maximum expiratory flow in emphysema. *Bull Eur Physiopathol respir* 1981; 17: 793–798.
2. Hyatt RE, Mead J, Rodarte JR, Wilson TA. Changes in lung mechanics. Flow-volume relationships. In: Macklem PT, Permutt S, Eds. *The lung in transition between health and disease*. New York, Dekker, 1979; pp 73–112.

Redakce přijímá texty podle následujících kategorií:

- **Původní sdělení** (Original articles): Obvykle jde o výsledky retrospektivních či prospektivních klinických studií nebo studií laboratorních. Patří sem i metodické práce. Při hodnocení těchto textů klade redakce důraz na vhodnost použitých metod, správnost interpretace získaných výsledků (včetně statistického zpracování) a srozumitelnost. Počet tabulek, grafů a schémat musí být přiměřený rozsahu a významu sdělení (obvykle nepřestoupí deset). Rozsah: 7–10 stran, maximálně 20 literárních citací.
- **Přehledné články** (Reviews): Podávají souborný výklad určité problematiky. Při hodnocení se posuzuje zejména vyváženost a srozumitelnost textu, objektivita a aktuálnost zpracování. Optimální počet citací je 25–35, minimálně třetina by měla pocházet z doby posledních 5 let. Maximálně 15 stran textu.
- **Krátká sdělení** (Short communications): Jsou to zprávy z praxe, klinické i laboratorní. Může se jednat o kazuistické sdělení, informace o zajímavých pozorováních nebo i anotace výzkumných úkolů. Sdělení tohoto typu mají omezený rozsah (do 6 stran normovaného textu včetně souhrnu a literatury) a procházejí jen omezenou recenzí.
- **Dopisy redakci** (Letters to the editor): Znamenají polemiku na stránkách časopisu. Obvykle se jedná o reakce na dříve otištěné články, podle okolností se k nim připojuje odpověď autora původního sdělení nebo komentář redakce.
- **Zprávy** (Reports): U recenzí knih a společenských zpráv předpokládáme délku 1 normostrany. Zprávy ze sjezdů a konferencí se svým charakterem a redakčním zpracováním podobají krátkým sdělením. Žádáme uceleně prezentované informace, zabývající se pokud možno jednou problematikou. Výchozími akcemi mohou být monograficky zaměřené sjezdy, ale i zajímavá sympozia nebo workshopy.

Etické aspekty:

Sdělení (psaný text, tabulky ani obrazová část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani inicialy nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod. Pokud se jedná o výsledky klinické studie, je nutno redakci zaslat ještě čestné prohlášení, že studie proběhla podle zásad správné klinické praxe; toto prohlášení musí být opatřeno datem a podpisem hlavního autora. Analogické čestné prohlášení je třeba připojit i v případě pokusů na zvířatech. Text rukopisu nesmí obsahovat skrytou reklamu.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Redakce časopisu
Studia Pneumologica et Phthiseologica
TRIOS, s. r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563