

Jan Fanta, Jiří Votruba, Jiří Neuwirth

---

*LVRS*

# CHIRURGICKÁ LÉČBA EMFYZÉMU PLIC



# Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

*Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.*





Copyright © Grada Publishing, a.s.

# Obsah

Seznam použitých zkratek . . . . .	7
Předmluva . . . . .	9
Úvod . . . . .	11

<b>ODDÍL I. CHOPN, emfyzém plic a resekční léčba metodou LVRS . . . . .</b>	<b>13</b>
---	-----------

<b>1 Historie chirurgické léčby emfyzému plic . . . . .</b>	<b>15</b>
<b>2 Definice, epidemiologie, etiopatogeneze CHOPN . . . . .</b>	<b>17</b>
<b>3 Patogeneze . . . . .</b>	<b>19</b>
3.1 Patogeneze CHOPN . . . . .	19
3.2 Patogeneze plicního emfyzému . . . . .	19
3.2.1 Proteinázovo-antiproteinázová teorie . . . . .	19
3.2.1 Teorie vaskulární atrofie . . . . .	21
<b>4 Patofyziologie plicního emfyzému . . . . .</b>	<b>22</b>
<b>5 Diagnostika CHOPN . . . . .</b>	<b>24</b>
5.1 Diagnostika plicního emfyzému . . . . .	24
<b>6 Zobrazovací metody plicního emfyzému ve vztahu k LVRS . . . . .</b>	<b>28</b>
6.1 Prostý snímek hrudníku . . . . .	28
6.2 Výpočetní tomografie (CT) . . . . .	30
6.3 Typické znaky jednotlivých patologických typů emfyzému . . . . .	34
6.4 Vyšetření radioizotopy – perfuzní plicní scintigrafie . . . . .	35
6.5 Vyšetření magnetickou rezonancí (MR) . . . . .	35
6.6 Sledování a dispenzarizace nemocných po LVRS . . . . .	36
6.7 Závěr . . . . .	37

<b>7</b>	<b>Nevyhnutelný průběh onemocnění a prognóza nemocných CHOPN . . . . .</b>	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>Léčba . . . . .</b>	<b>39</b>
8.1	Léčba konzervativní . . . . .	39
8.1.1	Experimentální novinky v léčbě emfyzému – bronchoskopická redukce plicního parenchymu (BLVR) . . . . .	42
8.2	Léčba chirurgická . . . . .	43
8.2.1	Transplantace plic . . . . .	43
8.2.2	LVRS (Lung Volume Reduction Surgery) . . . . .	45
<b>9</b>	<b>Výsledky chirurgické volumredukce . . . . .</b>	<b>63</b>
<b>10</b>	<b>Okrajové problémy LVRS . . . . .</b>	<b>66</b>
10.1	Souběh emfyzému s karcinomem plic . . . . .	66
10.2	Emfyzém a periferní plicní uzly . . . . .	66
10.3	Emfyzém plic a ICHS . . . . .	67
10.4	Stav po chirurgické léčbě s další progresí plicního emfyzému . . . . .	67
<b>11</b>	<b>Současná situace LVRS v Evropě . . . . .</b>	<b>69</b>
<b>12</b>	<b>Současná situace LVRS v ČR . . . . .</b>	<b>70</b>
<b>13</b>	<b>Závěry . . . . .</b>	<b>72</b>

<b>ODDÍL II. Odpovědi na nejčastěji kladené otázky spojené s volumredukční operací . . . . .</b>	<b>75</b>
--	-----------

<b>Literatura . . . . .</b>	<b>83</b>
-----------------------------	-----------

<b>Rejstřík . . . . .</b>	<b>89</b>
---------------------------	-----------

## Seznam použitých zkratek

ARO	anesteziologicko-resuscitační oddělení
ASA	způsob hodnocení operačního rizika
BLVR	Bronchoscopic Lung Volume Reduction (experimentální endoskopická metoda plicní volumredukce)
BMI	hodnocení stavu výživy
CT	výpočetní tomografie
DDOT	dlouhodobá domácí oxygenoterapie
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DLCO	difuzní kapacita CO
FEV <sub>1</sub>	objem vzduchu, vydechnutý s maximálním úsilím v průběhu 1 sekundy
FEV <sub>1</sub> /FVC	podíl jednosekundové vitální kapacity z vydechnuté usilovné vitální kapacity, vyjádřený v %
FVC	usilovná vitální kapacita
HRCT	výpočetní tomografie s vysokým rozlišením
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
KAR	klinika anesteziologie a resuscitace
kPa	kilopascal
LVRS	Lung Volume Reduction Surgery (volumredukční typ operace)
MEF	maximální expirační průtok
MR	magnetická rezonance
MSCT	spirální typ výpočetní tomografie
PaO <sub>2</sub>	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PaCO <sub>2</sub>	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PEEP	pozitivní přetlak v alveolech na konci výdechu
RV	reziduální objem
SaO <sub>2</sub>	saturace hemoglobinu kyslíkem
TFLV	celkový funkční objem plic

TLC	celková plicní kapacita
VATS	videoasistovaná torakoskopie
VC	vitální kapacita
VEGFR	růstový faktor cévního endotelu
VTS	videotorakoskopie

## Předmluva

Emfyzém plic představuje jednu z forem tzv. chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). Pro lékařskou obec ani pro laickou populaci nepředstavuje diagnóza CHOPN mimořádnou výstrahu. Za riziková onemocnění se považují ischemická srdeční choroba s infarktem myokardu nebo zhoubná onemocnění.

Zde je na místě zdůraznit, že případů CHOPN ročně nejen přibývá, ale hlavně v Evropě na jejich komplikace umírá každý třetí nemocný s plicním onemocněním a v USA je CHOPN čtvrtou příčinou úmrtí. V počtu příčin úmrtí následuje CHOPN hned za bronchogenním karcinomem plic. Uvedené skutečnosti by měly být varovným signálem lékařům i veřejnosti.

Tímto souhrnným sdělením chceme upozornit na nové možnosti chirurgické léčby preterminálních stadií emfyzému plic. Jde o kapitolu na pomezí chirurgie a pneumologie, která je celosvětově živě diskutována, ale zatím málo v České republice. Autoři mají vlastní zkušenosti s volumredukčními operacemi na velkém souboru 30 nemocných. Tři úmrtí v prvních dvou letech, kdy jsme operace začali provádět, nás vedla k zavedení přísnějších indikačních kritérií. Poslední tři roky jsme nezaznamenali peroperační mortalitu. Názory uvedené v této publikaci vycházejí z dosavadních sdělení světových pracovišť, ale rovněž ze společné, dnes už pětileté klinické práce. Funkční zlepšení, které nastalo po operaci, zůstává i po pěti letech po LVRS na velmi dobré úrovni. Subjektivní hodnocení pooperačního období našimi pacienty je mimořádně příznivé. Je naprosto zřejmé, že operace zlepšuje kvalitu života nemocných, kteří jsou jinak odsouzeni buď k transplantaci plic (v lepším případě), nebo k úmrtí.

Jsme přesvědčeni, že **benefit, který nemocní získají po volumreduktivní resekci plic, převyšuje mnohonásobně riziko vlastní operace**. Opakovaně to potvrzují pohovory s každým operovaným, kterého trvale dispenzarizujeme. Naše publikace



budiž nejen poučením, ale rovněž pobídkou pro ty lékaře, kteří dosud o možnostech operační léčby emfyzému plic pochybují.

Za autorský kolektiv

Doc. MUDr. Jan Fanta, DrSc.  
chirurgická klinika 3. LF UK,  
FN KV  
Praha, leden 2004

## Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (dále CHOPN) je jednou z hlavních příčin morbidity (až 10 % zameškaných pracovních hodin) a mortality v České republice i v řadě dalších zemí. V naší zemi byla mortalita na CHOPN v roce 1994 15,8 na 100 000 obyvatel (1). Úmrtnost na plicní emfyzém je přitom asi jednou desetinou tohoto čísla. V Evropské unii je CHOPN spolu s astmatem a pneumonií třetí nejčastější příčinou úmrtí (2, 3).

*Zatímco ostatní nejčastější příčiny úmrtí jsou na sestupu, mortalita na CHOPN celosvětově vzrůstá.* V Anglii byla v roce 1996 čtvrtina nemocničních příjmů zapříčiněna plicními nemocemi a z těchto 25 % příjmů byla polovina pro CHOPN.

Společensky znepokojivý je na tomto onemocnění fakt, že na rozdíl od většiny ostatních nemocí je prevence jednoduchá: hlavní etiologický faktor – kouření – je dlouhou dobu znám.

Vedle konzervativní léčby, která zastává zásadní postavení v počátečních stadiích, pozorujeme od roku 1993 postupnou renesanci chirurgické terapie pokročilých forem plicního emfyzému. Na renovaci operační metody, navržené původně Otto Brantiganem (profesor chirurgie a chirurgické anatomie, Maryland, 1957), se podílela skupina amerických lékařů vedených Joelem D. Cooperem (oddělení srdeční a hrudní chirurgie, Washington University, St. Louis, Missouri). Cooper dodržoval základní Brantiganovu koncepci operace – zmenšení objemu plic resekčním výkonem, ale zlepšil a inovoval techniku operace (4, 11). Cooper a spol. docílili překvapivě dobrých výsledků hned u prvních dvaceti po sobě provedených operacích, což posílilo důvěru chirurgů v uvedený způsob léčby chronické obstrukční nemoci plic a zároveň znamenalo rychlé rozšíření metodiky z Ameriky do Evropy.

## **ODDÍL I.**

**CHOPN, emfyzém plic  
a resekční léčba metodou LVRS**

# 1 Historie chirurgické léčby emfyzému plic

Zájem chirurgů o invazivní léčbu plicního emfyzému začal před sto lety, kdy v roce 1906 **Freund** vytínal přední části žeber a zmírňoval tím nitrohruďní tlak – operaci označil jako **kostochondrektomii**. Na opačném principu fungovaly tzv. **torakoplastiky** (zmenšení objemu hrudního koše), které měly za úkol stlačit už hyperinflatovanou plíci. Na podobných úvahách, které si dávaly za úkol zmenšit pohrudniční dutinu, byly založeny další postupy: nošení **břišních pásů** (1934), **frenikoexairéza** (1947), **pneumoperitoneum** (1950) (2, 9, 24). Takový přístup stav nemocných zhoršoval, protože hyperinflatovaná plíce byla ve svém důsledku stlačena, takže nitroplicní tlak se zvyšoval, namísto aby klesl. V 60. letech byly prováděny **denervace plic** a **glomektomie** (extirpace glomus caroticum) (41, 44). Žádná z použitých operací ale nebyla postavena na patofyziologickém pochopení principu onemocnění a proto tyto operace nezlepšily dlouhodobě ventilační poměry ani dušnost nemocných.

Odlišný, a jak se dnes ukazuje, poprvé správný pohled na chirurgickou terapii plicního emfyzému měl v padesátých letech dr. **Otto Brantigan**, profesor chirurgie a chirurgické anatomie v Marylandu. V experimentech a posléze i v klinice prokázal, že odstraněním hyperinflatovaných okrků plic můžeme v hrudníku uvolnit prostor pro reexpanzi zbytku „relativně“ funkčního parenchymu a pro znovuvyklenutí bránice. Vyjmutím nefunkčních, vzduchem přeplněných plicních zón, připravil prostor pro obnovu a restituci respiračních poměrů. Bohužel, Brantigan předběhl touto svou **volum plicní-redukční operací** dobu. Neměl k dispozici účinná antibiotika, moderní operační nástroje ani pooperační monitoring. Mortalita proto dosahovala 16–20 %. Přestože se po těchto operacích zlepšila mechanika dýchání včetně udržení volně průchodných drobných dýchacích cest, bylo riziko výkonů tak

vysoké, že se přestaly provádět. Nutno podotknout, že už Brantigan předpokládal, že ideální by bylo provádět tyto operace v jedné době na obou plicích (11).

Dlouho se zdálo, že jedinou alternativou, která by racionálně řešila terminální stadia plicního emfyzému, je **transplantace plic**. Po těžkých začátcích (1963) se začaly transplantace plic rutinně provádět od roku 1986. Díky transplantacnímu programu se postupně ukázalo, že příjemce čeká na vhodného dárce až 2,5 roku a operace se nedožívá až 10 % čekatelů. V transplantované plíci se často rozvíjí obliterující bronchiolitida a těžká dyspnoe pak vyžaduje novou operaci – retransplantaci. Známa je také spojitost mezi transplantací a vznikem maligního onemocnění. Je zřejmé, že transplantace plic přinášejí přes okamžité zlepšení stavu řadu komplikací, se kterými se musí počítat. Začátkem 90. let 20. století se pokusili **Cooper** a spol. překlenout interval čekání na vhodného dárce tím, že nabídli svým nemocným nejprve volumredukční operaci podobnou té, kterou navrhl Brantigan. Cooper a spol. provedli 20 objem redukujících plicních resekcí ze sternotomie v jedné době na obou plicích s výbornými výsledky (žádné úmrtí). Třicetiprocentní redukce plicní tkáně na každé straně měla za následek:

1. „normální“ postavení hrudníku a bráničních kupul – tj. zlepšila se dechová mechanika;
2. zlepšila se ventilační redistribuce a výměna plynů, acidobazická rovnováha (12).

Zlepšil se subjektivní a objektivní nález emfyzematiků, a tak vedly tyto předběžně dobré výsledky k rychlé expanzi volumredukčních operací po světě. V současné době probíhá v mnoha světových centrech dlouhodobé hodnocení výsledků volumredukčních výkonů provedených pro emfyzém plic.

## 2 Definice, epidemiologie, etiopatogeneze CHOPN

Jednoduchá definice, co je CHOPN, neexistuje. Až v posledních letech pozorujeme alespoň částečné sjednocení názorů na to, jak CHOPN definovat. U nás je přijímán konsenzus Americké hrudní společnosti, podle které je CHOPN obstrukcí dýchacích cest způsobenou chronickou bronchitidou nebo plicním emfyzémem. Tato obstrukce je přitom progresivní a jen částečně reverzibilní. Může být spojena i s bronchiální hyperreaktivitou. Kombinace emfyzému a bronchitidy je přitom velmi variabilní.

Přesná specifikace je obtížná – mimo jiné i proto, že:

- a) Emfyzém plicní je definován patologicko-anatomicky (jako trvalé abnormální rozšíření dýchacích cest periferně od terminálních bronchiolů, spojené s destrukcí jejich stěn, ale bez zjevné fibrózy).
- b) Zatímco chronická bronchitida je definována klinicky (jako chronické zhojnění bronchiální sekrece, dostatečné k tomu, aby způsobilo vykašlávání a dle Fletcherových kritérií musí být tato chronická expektorace přítomna alespoň 3 měsíce nejméně ve dvou následujících letech). Nadměrná produkce sputa přitom nevede sama ke zkrácení života pacienta a pokud již není spojena s obstrukcí bronchiální, až v 90 % případů odeznívá po zanechání kouření.

**Rizikové faktory** pro rozvoj CHOPN:

- a) nikotinismus;
- b) genetické faktory (a to nejenom deficit alfa<sub>1</sub>-antitrypsinu);
- c) špatný nutriční stav v dětství a nízká porodní váha;
- d) v dospělosti může hrát také roli deficit některých živin, zvláště u alkoholiků. Důležitý vliv má také znečištění životního prostředí, zvláště oxidy síry a popílkem;

e) rizikovými faktory jsou také mužské pohlaví (dnes méně než dříve) a zařazení do nižší sociálně-ekonomické skupiny obyvatel.

**Histologicky** je přítomna kombinace tří základních typů změn:

- emfyzém,
- zánětlivá infiltrace malých dýchacích cest s fibrotizací,
- hyperplazie slizničních žlázek (více patrná ve větších dýchacích cestách).

**Typy emfyzému:**

a) **Kuřáci** mají tendenci k vývoji **centriacinárního emfyzému** (u kterého jsou postiženy respirační bronchioly, alveolární dukty a alveoly v centru acinů). Postiženy bývají přednostně horní laloky plic.

b) **Deficit  $\alpha_1$ -antitrypsinu** způsobuje vznik **panacinárního emfyzému**. Centriacinární emfyzém je spojen s větším podílem „small airways disease“ a menší redukcí elasticity. Maximum změn při panacinárním emfyzému je lokalizováno v dolních lalocích, nejspíše je však emfyzém v tomto případě homogenní. U centrilobárního emfyzému jsou změny lokalizovány heterogenně, spíše v horních lalocích.

c) **Paraseptální emfyzém** se vyskytuje v okolí sept tvořených pojivovou tkání a vede nejčastěji k „puchýřům“ („blebs“) na povrchu plíce, které predisponují k pneumotoraxu.

**Chronická bronchitida** postihuje průdušky velkého i malého kalibru. Ve velkých průduškách převažuje hypertrofie a hyperplazie žlazových struktur s metaplazií epitelových buněk, v malých dýchacích cestách je nejmarkantnější peribronchiální fibróza a zúžení průdušek.

## 3 Patogeneze

### 3.1 Patogeneze CHOPN

Definiční nejasnosti u CHOPN jsou spojeny primárně s nejistotou týkající se vývoje této choroby. V zásadě jsou stále nevyřešeny dvě základní hypotézy:

- a) „britská“ hypotéza vzniku CHOPN (hyperprodukce hlenu);
- b) „dánská“ hypotéza, upřednostňující bronchiální hyperreaktivitu.

Britská hypotéza soudí, že nadprodukce hlenu je spojena s chronickým zánětem průdušek. To predisponuje průdušky k infekcím, což postupně vede k ještě větší nadprodukcí sputa, zjizvení dýchacích cest a k jejich obstrukci.

Dánská hypotéza preferuje bronchiální hyperreaktivitu jako podklad bronchiální obstrukce. Chronické zužování bronchiálního průsvitu pak vede k remodelaci průdušek a k fixní obstrukci.

Pro obě teorie existují podpůrné studie, ale nejpravděpodobnější je, že reálný obraz onemocnění vzniká syntézou obou hypotéz.

### 3.2 Patogeneze plicního emfyzému

#### 3.2.1 Proteinázovo-antiproteinázová teorie

Objevy, které formovaly první představy o patogenezi plicního emfyzému vznikly ve Švédsku a v USA v 60. letech 20. století. Prvním byl objev deficitu *alfa<sub>1</sub>-antitrypsinu* a jeho spojitost se vznikem emfyzému (7). Dalším bylo zjištění, že změny shodné s emfyzémem mohou být vytvořeny u pokusných zvířat při endotracheální instilaci proteolytických enzymů. V roce 1971 účast-



níci mezinárodního kongresu, který se zabýval vztahem proteáz a emfyzému, jasně demonstrovali spojení proteolýzy a emfyzému a jako modelovou situaci patogeneze emfyzému předložili deficit *alfa<sub>1</sub>-antitrypsinu*, a to i s vědomím, že většina pacientů manifestní enzymatický defekt nemá. Postupně byly předkládány další důkazy ve prospěch tzv. proteinázově-antiproteinázové hypotézy. Tato vychází z představy, že normální plicní tkáň je chráněna proteinázovými inhibitory, které většinou pocházejí z krevního oběhu, ale jsou syntetizovány i lokálně (29). Z nich nejdůležitější jsou *alfa<sub>1</sub>-antitrypsin*, *alfa<sub>2</sub>-makroglobulin* a *elafin*.

***Emfyzém vzniká, je-li proteinázovo-antiproteinázová rovnováha posunuta ve prospěch proteolytické aktivity.***

Patogeneticky nejdůležitější je přitom zřejmě štěpení elastinu extracelulární matrix. V poslední době byla dokonce měřením desmozinů (lysinových derivátů přemoshujících tropoelastinové monomery při formování elastinu) v tělních tekutinách stanovována míra degradace elastinu. V moči je hladina desmozinu v dobré korelaci s ročním poklesem FEV<sub>1</sub>. Samotné štěpení elastinu zapříčiňuje v největší míře neutrofilní elastáza, což je serinová proteáza. Její zvýšené hladiny jsou prokazatelné v BALTě pacientů bezprostředně po zátěži kouřením. V té souvislosti je zajímavá i recentní informace o inhibici apoptózy neutrofilů tabákovým kouřem (29). V poslední době je také věnováno stále více pozornosti alveolárním makrofágům, neboť ty jsou vybaveny bohatým arzenálem elastolytických proteináz a kromě toho jsou přítomny v plicích kuřáků ve výrazně nadnormálních počtech. Makrofágová elastáza navíc není inhibovatelná *alfa<sub>1</sub>-antitrypsinem*.

V patogenezi onemocnění mají podle recentních prací pravděpodobně roli také cysteinové proteázy (jako Katepsin L) a metaloproteinázy (jako gelatináza) – v závislosti na věku pacientů (15).

V poslední době je stále více pozornosti věnováno defensinům, což jsou toxické bílkoviny, v patogenezi emfyzému hrající pravděpodobně nezanedbatelnou úlohu tím, že se váží na členy serpinové

rodiny proteinázových inhibitorů (např. *alfa<sub>1</sub>-antitrypsin*) a inhibují jejich aktivitu.

Dalším faktorem, který má zřejmě v patogenezi emfyzému plic velkou důležitost, je inhibice *alfa<sub>1</sub>-antitrypsinu* **toxickými kyslíkovými metabolity**.

Cigaretový kouř rovněž inhibuje syntézu elastinu tím, že inhibuje enzym odpovědný za spojování nově syntetizovaného elastinu a snižuje mobilizaci a proliferaci fibroblastů. Je tedy možné, že cigaretový kouř nezpůsobuje plicní emfyzém jen destrukcí plicní tkáně, ale i proto, že zabraňuje normálním reparačním procesům v plicním parenchymu.

### 3.2.1 Teorie vaskulární atrofie

V prosinci 2000 byla v *Journal of Clinical Investigation* publikována práce (15), která na patogenezi emfyzému pohlíží ze zcela nového hlediska. Naproti tradičnímu modelu enzymatické dysbalance staví velmi jednoduše, ale elegantně postavený pokus na zvířecím modelu. Podáním VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor) inhibitoru byli autoři schopni vyvolat u krys změny nerozlišitelné od plicního emfyzému. Ztráta či deficit exprese VEGFR-2 receptoru tak může ke vzniku emfyzému významně přispívat a může být faktorem predispozice. (Víme, že jen 15 až 20 % dlouhodobých kuřáků onemocní plicním emfyzémem.)