

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Petr Habal

2012

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program

Chirurgie

**Torakoskopicky navozená chemická pleurodéza v léčbě maligního
pleurálního výpotku jako model celkové a lokální zánětové reakce**

**Thoracoscopic chemically induced pleurodesis in the treatment of
malignant pleural effusion as a model of general and local inflammatory
reaction**

MUDr. Petr Habal

Školitel: doc. MUDr. Jiří Mand'ák, Ph.D.
Školitel – konzultant: doc. MUDr. Jiří Šimek, CSc.
Kardiochirurgická klinika FN a LF UK v Hradci Králové

Hradec Králové, 2012

Obhajoba dne :

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a zde užívána k studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MZO 00179906.

Hradec Králové, 31.3.2012

Poděkování

V úvodu děkuji především školiteli doc. MUDr. Jiřímu Mandřákovi, Ph.D., který stál u počátků této vědecké práce a byl vždy cenným poradcem v průběhu mého studia.

Poděkování patří mému dlouholetému učiteli hrudní chirurgie a rádci doc. MUDr. Jiřímu Šimkovi, CSc., který se podílel na výběru tématu a většiny operací se účastnil.

Bez vytvoření podmínek vedením kardiochirurgické kliniky bych mohl obtížně příslušná data shromažďovat. Kolegům patří mé uznání za chirurgickou pomoc a mnohdy za komplikovanou péči o nemocné v pooperačním období.

Děk také patří kolektivu pečlivých sestřiček na odděleních naší kliniky, včetně oddělení centrálních operačních sálů, bez kterých bych nemohl zajistit příslušné odběry biologického materiálu.

Kolegům radiodiagnostické kliniky patří poděkování za sonograficky monitorovaný efekt léčby.

Velký dík patří Ústavu klinické imunologie a alergologie FN v Hradci Králové v čele s prof. RNDr. Janem Krejskem, CSc. Především Mgr. Karolíně Jankovičové, Ph.D., která s kolektivem laborantů biologický materiál zpracovala.

Za precizní statistické zpracování výsledků děkuji RNDr. Evě Čermákové z OVT LF UK v Hradci Králové.

OBSAH

1. Použité zkratky	10
2. Přehled poznatků k dané problematice	12
2.1. Historické poznámky.....	12
2.2. Anatomické poznámky	12
2.2.1. Pleurální dutina	12
2.2.2. Cévní zásobení a krevní cirkulace	14
2.2.3. Mízní cirkulace.....	14
2.3. Histologické poznámky	15
2.4. Fyziologické poznámky	16
2.4.1. Fyziologie pleurálního prostoru	16
2.4.2. Fyziologie tvorby pleurální tekutiny	17
2.4.3. Regulace tvorby pleurální tekutiny	18
2.4.3.1. Starlingův zákon	18
2.4.3.2. Teorie zpětného vstřebávání	18
2.4.3.3. Teorie hydrostatického gradientu	19
2.4.3.4. Teorie transcytózy	19
2.4.3.5. Fyziologické složení pleurální tekutiny	19
2.5. Patofyziologické poznámky	20
2.5.1. Porucha rovnováhy transpleurálních tlaků	20
2.5.2. Porucha permeability kapilár	20
2.5.3. Porucha lymfatické drenáže	21
2.6. Maligní pleurální výpotek v klinice a experimentu	21
3. Zobrazovací metody pleurálního výpotku	22
3.1. Rentgenové metody	22
3.2. Sonografie	23
3.3. Výpočetní tomografie	23
3.4. Magnetická rezonance	24
3.5. Pozitronová emisní tomografie	24
4. Onemocnění doprovázená tvorbou pleurálních výpotků	25
4.1. Biochemické parametry výpotků	25

4.2. Cytologické parametry výpotků -----	26
4.3. Základní typy výpotků -----	26
4.3.1. Výpotek při infekčním onemocnění -----	26
4.3.2. Výpotek při maligním onemocnění -----	27
4.3.2.1. Mechanizmy tvorby maligního výpotku -----	27
4.4. Nejčastější příčiny maligních pleurálních výpotků -----	28
4.4.1. Karcinom prsu -----	28
4.4.2. Karcinom plic -----	29
4.4.3. Mezoteliom pleury -----	29
4.5. Algoritmus diagnostiky a léčby maligního výpotku -----	30
4.5.1. Diagnostika maligního výpotku -----	30
4.5.2. Terapie maligního výpotku -----	31
4.5.3. Paliativní možnosti léčby -----	31
4.5.3.1. Hrudní punkce -----	31
4.5.3.2. Hrudní drenáž -----	32
4.5.3.3. Chemická pleurodéza -----	32
4.5.3.3.1. Antibiotika -----	33
4.5.3.3.2. Cytostatika -----	34
4.5.3.3.3. Lepidla -----	34
4.5.3.3.4. Talek -----	35
4.5.3.4. Pleuroperitoneální shunt -----	37
4.5.3.5. Pleurovenózní shunt -----	37
4.5.3.6. Pleurektomie a pleurabraze -----	38
4.6. Nové perspektivy v léčbě -----	38
4.6.1. Kombinace léčby chirurgické a chemoterapie -----	39
4.6.1.1. Adjuvantní chemoterapie -----	39
4.6.1.2. Neoadjuvantní chemoterapie -----	39
4.6.2. Bioterapie -----	39
4.6.3. Imunoterapie -----	39
4.6.4. Fotodynamická terapie -----	39
4.6.5. Hypertermie -----	40
4.6.6. Genová terapie -----	40
5. Zánětová reakce organismu -----	40
5.1. Zánět -----	40

5.1.1. Patofyziologie zánětové reakce -----	41
5.1.1.1. Cévní reakce -----	42
5.1.1.2. Humorální reakce -----	42
5.1.1.3. Buněčná reakce -----	43
5.1.2. Projevy zánětové reakce organismu -----	43
5.1.2.1. Zvýšená teplota a horečka -----	43
5.1.2.2. Bolest -----	44
5.1.2.3. Počet leukocytů -----	44
5.1.2.4. C- reaktivní protein (CRP) -----	44
5.1.3. Nejdůležitější cytokiny ve vztahu ke klinické studii -----	45
5.1.4. Buněčné membránové receptory -----	47
5.1.5. Faktory snižující zánětovou reakci -----	48
6. Cíle práce -----	49
7. Materiál a metodika -----	50
7.1. Soubor nemocných -----	50
7.1.1. Vstupní výběrová kritéria k zařazení do studie -----	54
7.1.2. Eliminační výběrová kritéria k vyřazení ze studie -----	54
7.2. Metodika -----	54
7.2.1. Příprava nemocného k operaci -----	54
7.2.2. Premedikace a vedení anestézie -----	54
7.2.3. Antibiotická profylaxe -----	55
7.2.4. Operační technika – videotorakoskopie -----	56
7.2.5. Pooperační péče -----	57
7.3. Odběr pleurálního výpotku -----	57
7.4. Hodnocení efektu pleurodýzy -----	58
8. Statistické metody hodnocení -----	59
9. Výsledky -----	61
9.1. Peroperační charakteristiky -----	61
9.2. Pooperační charakteristiky -----	61
9.3. Pooperační komplikace -----	63
9.3.1. Ventilační komplikace -----	63
9.3.2. ARDS po talkáži -----	64
9.3.3. RPE – reexpanzní plicní edém -----	64
9.3.4. Bronchopneumonie -----	64

9.3.5. Atelektáza -----	64
9.3.6. Kardiální komplikace -----	65
9.3.7. Renální komplikace -----	65
9.3.8. Ostatní komplikace -----	65
9.4. Celková zánětová reakce organismu na talkáž -----	66
9.4.1. Celková tělesná teplota -----	67
9.4.2. Počet leukocytů v krvi -----	67
9.4.3. Sérová hodnota CRP -----	68
9.4.4. Bolestivá reakce organismu -----	71
9.5. Lokální zánětová reakce organismu na talkáž -----	72
9.5.1. Hodnota koncentrace CRP v pleurálním výpotku -----	73
9.5.2. Pleurální hodnoty buněčných populací -----	77
9.5.3. Dynamika změn v expresi membránových receptorů TLR-2 a 4 ----	85
9.5.4. Dynamika změn v expresi aktivační molekuly CD - 64-----	93
9.5.5. Dynamika změn koncentrací solubilních receptorů -----	97
9.6. Spolehlivost UZ kvantifikace výpotku -----	105
9.7. Vliv množství výpotku na dušnost nemocného -----	106
10. Diskuze -----	108
11. Vyhodnocení cílů práce -----	117
12. Závěr -----	120
13. Literatura -----	122

Pokroku v medicíně je mimo jiné dosahováno snahou pomoci nemocným, slabým, či jinak ze zdravotních důvodů hendikepovaným členům lidské společnosti. Do úrovně péče o nemocné se v jednotlivých etapách společenského vývoje promítá realita materiálních a lidských zdrojů. Jedinečné na medicíně je to, že jako jediný obor pracuje s unikátní nemocnou lidskou bytostí. Všichni aktéři léčebného procesu jsou denně stavěni před rozhodování, jakou nejlepší cestu pomoci zvolit. Žádná společenská formace dosud neměla a ani v budoucnu, i přes nezadržitelný trvalý technický rozvoj, nebude mít veškeré konečné informace o jednotlivých chorobách v takovém rozsahu, aby se mohla nasadit léčba s plnou garancí návratu do stavu před nemocí.

Badatelství v medicíně se jednak opírá o porovnávání minulých výsledků s novými, ale také o hodnocení výhod nových postupů se starými léčebnými metodami. I při správné interpretaci a analýze výsledků jen někdy dospějeme k závěrům které, po zavedení do klinické praxe, mohou nemocným pomoci.

Až zobecněním všech praktických poznatků celých generací lékařů a ostatních zdravotnických pracovníků se vytváří jistá úroveň poznání dané etapy vývoje společnosti a tím i filozofická nadstavba medicínské činnosti.

Tyto a podobné úvahy vedly mě a mé spolupracovníky k výzkumu, jehož výsledky jsou předmětem předložené práce.

1. Použité zkratky

ALT - alanintransamináza

AP - zadopřední

APTT - aktivovaný parciální tromboplastinový čas

ARDS - syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrom)

ASA - Americká anesteziologická společnost

AST - aspartate aminotransferase

BAL - bronchoalveolární laváž

BMI - index tělesné hmotnosti (body mass index)

Ca - karcinom

CARS - syndrom kontraregulační antagonistické reakce

CB - celková bílkovina

CRP - C - reaktivní protein

CT - počítačová tomografie (computer tomography)

Dg - diagnóza

EBR - erytrocytární koncentrát

ECMO - extrakorporální mimotělní oxygenace

EGFR - receptor epidermálního růstového faktoru

FFP - čerstvá zmražená plazma

FN - fakultní nemocnice

F - French – jednotka používaná pro zevní obvod tělesa (1mm=1F)

Gd - gadolinium

GIT- gastrointestinální trakt

GSK - GlaxoSmithKline®

HD - hrudní drén

HIPEC - hypertermická peroperační chemoterapie

HU - jednotka hustoty (hounsfield unit)

CHOPN - chronická obstrukční plicní nemoc

IBP - invazivní krevní tlak (invasive blood pressure)

IgG - Imunoglobulin G

ICHS - ischemická choroba srdeční

INR - international normalization ratio

I.U. - mezinárodní jednotka (international unit)

JIP - jednotka intenzivní péče
KARIM - Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
KPS - Karnovského Performance Scale
LB - levý bočný
LDH - laktátdehydrogenáza
LF - lékařská fakulta
LH - nízkomolekulární heparin (low heparin)
MFI - střední intenzita fluorescence
MRI - magnetická rezonance (Magnetic Resonance Imaging)
NIBP - neinvazivní kreví tlak (non invasive blood pressure)
PA - zadopřední
PEEP - pozitivní endexpirační tlak
PEG - polyethylénglykol
PerCP - peridin chlorofyl
PET - pozitronová emisní tomografie
PCT - prokalcitonin
PMN - polymorfonukleáry
POP - paliativní onkologická péče
RPE - reexpanzní plicní edém
RTG – rentgenové vyšetření
SIRS - syndrom systémové zánětové odpovědi (systemic inflammatory response syndrom)
ST LA 1.08 - Standard - anesteziologický postup u hrudních operací
SRN - Spolková republika Německo
TNF- α - tumor nekrotizující faktor – α
TGF- β - transforming growth faktor – β
TU - transfúzní jednotka
UK - Univerzita Karlova
UPV - umělá plicní ventilace
USG - ultrasonografie
UZ - ultrazvuk
VAS - vizuální analogová škála
VATS - videoasistovaná torakoskopie
VEGF - vascular endothelial growth factor
VTS - videotorakoskopie

2. Přehled poznatků k dané problematice

2.1. Historické poznámky

V starověkém Řecku „*pleuron*“ znamenal bok či stranu a pojmenování se užívalo k popisu v mytologii, zoologii, botanice a matematice. Již *Plató* (*Timaeus*, 53 s.) použil termínu k popisu stran trojúhelníku. Také *Homér* se v *Iliadě* (Kniha II., 639 s.) zmiňoval o městu *Pleuron* v *Aetolii*. O městu se zmiňoval i *Ovidius* v díle *Metamorphoses*. Název byl pravděpodobně odvozen od polohy města na úbočí hory (124).

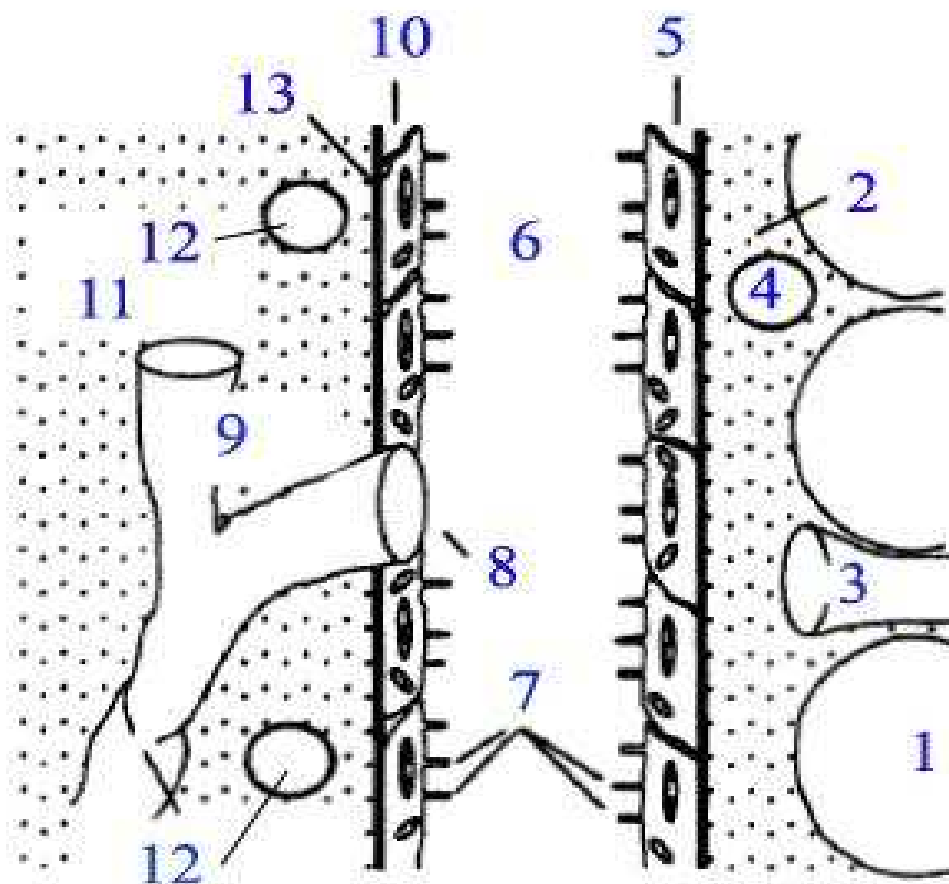
První zmínka o membránách v organizmu živočichů, pravděpodobně pochází od *Aristotela* z díla *On the parts of animals* (124). První popis membrány, která obaluje orgány v těle a plíce v hrudní dutině, pochází od *Avicenny* z díla *Canon of Medicine* (243). Popis jednotlivých částí pleury, které se užívá i dnes – část mediastinální, kostovertebrální a brániční, pochází z období renesance. Zasloužil se o to *Mondino de Liuzzi* (1275-1326) v díle *Anathomia* z roku 1316 (124). První detailní popis viscerální pleury pochází až z roku 1592. Popsal ji v díle *Teatrum Anatomicum* v roce 1592 *Caspar Bauhin* (124). Základní funkce a fyziologické pochody pleury a pleurálního prostoru popsal *Francois Xaver Bichat* (1771-1802) v práci *Traité des membranes en général et de diverse membranes en particulier* v roce 1799 (124).

2.2. Anatomické poznámky

2.2.1. Pleurální dutina

Pleurální prostor je ohraničen poloprůhlednou serózní membránou. Vzniká z jednotné coelomové dutiny, tedy z mezodermy. Při vzniku bránice, vývojem plic a srdce, se coelomová dutina rozdělí na čtyři části, které jsou vystlány parietálními a viscerálními listy – dutinu peritoneální, dvě dutiny pleurální a dutinu perikardiální. Parietální pleura, pohrudnice, vystýlá vnitřní prostor hrudního koše, pokrývá bránici a odděluje jednotlivé mediastinální prostory od vlastní pleurální dutiny. Ta je od vnitřní plochy žeber a mezižeberních svalů oddělena tenkou vrstvou vazivově - tukové tkáně a endotorakální fascií (95). Viscerální pleura, poplicnice, je pevně srostlá s povrchem plicního parenchymu, sleduje anatomickou stavbu plicních laloků, zabíhá hluboko do mezilalokových rýh a

v oblasti plicní stopky přechází do parietálního listu pleury. Oba listy pleury do sebe přecházejí v oblasti plicních hilů a v ligamentum pulmonale, kterým je plicní křídlo poutáno k bránici. Parietální pleura se topograficky dělí na pars costalis, pars diaphragmatica a pars mediastinalis. Vrchol vnitřní strany hrudního koše vystýlá cupula pleurae (48). Povrch obou listů pleury je zvětšen systémem mikroklků o délce 1-3 μm s proměnlivou hustotou mezi 2 - 30 μm^2 . Celková plocha obou listů pleury u dospělého člověka je okolo 4 m^2 (249). Obr. 1.



Obr. 1. Anatomické uspořádání pleurálního prostoru

1. plicní sklípek, 2. plicní intersticiem, 3. plicní lymfatická síť, 4. plicní kapilára, 5. poplícnice, 6. pleurální prostor, 7. mikroklky poplícnice a pohrudnice, 8. lymfostóma, 9. parietální lymfatická síť, 10. pohrudnice, 11. parietální intersticiem, 12. systémové kapiláry, 13. bazální membrána.

Upraveno částečně dle Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 1997, vol. 10, s. 219-225.

2.2.2. Cévní zásobení a krevní cirkulace

Cévní zásobení parietální pleury je tvořeno cestou systémové cirkulace z mezižebních, bráničních a přilehlých cév mediastina.

Tepny a žíly viscerální pleury jsou součástí cévního zásobení plicního křídla a pocházejí z terminálního větvení plicního řečiště. V minimálním množství se na cévním zásobení viscerální pleury podílí také bronchiální cirkulace.

2.2.3. Mízní cirkulace

Lymfatický systém plic tvoří dva okruhy, povrchový - subpleurálně uložený a hluboký, který je uložen intraparenchymatózně.

Lymfatická drenáž parietální pleury je zajištěna subpleurálními spojkami, kterými pokračuje do mezižebních prostor a dorzálně do interkostálních uzlin. Ventrálně odtéká lymfa do parasternálních uzlin, z dorzálních a paravertebrálních úseků do mízních uzlin zadního mediastina.

Lymfatická drenáž viscerální pleury probíhá cestou lymfatických plexů, které se rozprostírají subpleurálně. Lymfa proudí i podél bronchovaskulárních svazků do lymfatických uzlin v plicních hilech a do uzlin v mediastinu. Viscerální lymfatická cesta nekomunikuje s pleurálním prostorem.

Intraparenchymatózní systém vede podél bronchiolů a plicních cév do oblastí alveolárních sept. Mezi oběma systémy je řada spojek. Centripetální pohyb lymfy za fyziologických podmínek zajišťuje dýchání. Důležitou částí lymfatického systému, především z pohledu chirurgického, je soustava mízních uzlin. Ty těsně souvisejí s bronchioly v intrapulmonálním průběhu, obalují bronchy segmentární, lobární a oblast hilovou (73).

Uzliny hilové, bifurkační, paratracheální a skupina uzlin pretracheálních jsou možným zdrojem histologického materiálu k diagnostice a stagingu celé řady chorob (145). Na anatomických a hlavně patofyziologických znalostech šíření nádorových buněk systémem mízních uzlin založil v roce 1959 *Carlens* mediastinoskopickou bioptickou metodu (38). Přes současné pokroky v neinvazivních diagnostických metodách, jako CT a PET/CT, má stále své uplatnění a zažívá spíše renesanci jako rozhodující diagnostická metoda u různých mediastinálních uzlinových syndromů a také u restagingu nádorového onemocnění po neoadjuvantní léčbě karcinomu plic.

Z řetězce uzlin každé strany vychází lymfatický kmen – truncus bronchomedialis, který vpravo ústí do ductus lymphaticus dexter a spolu s ním do angulus venosus pravé podklíčkové žíly, vlevo do ductus thoracicus a spolu s ním do levé podklíčkové žíly.

Základy studií o šíření nádorových buněk lymfatickým systémem položil v roce 1846 *Virchow* u karcinomu žaludku (218). Vzhledem ke komplikovanosti a propojenosti všech skupin lymfatických systémů nelze jednoznačně prostup nádorových buněk jednotlivými systémy detekovat a nalézt pravidla šíření. Tímto problémem se již v 30. a 40. letech minulého století zabývali různí autoři, u nás například *Šimeček* (217).

Jiní, například *Meyer* (139), prokázali, že nádorové buňky procházejí skupinami lymfatických uzlin bez jakékoliv posloupnosti. Nádorové buňky mohou lymfatickými uzlinami jen prostupovat, aniž by byly uzliny nádorovým bujením postiženy. Je dokonce možný obrácený tok lymfy, například při obstrukci v oblasti horního mediastina. Tak lze vysvětlit cesty šíření nádorových buněk mízním systémem v ligamentum pulmonale do retroperitonea či peritoneální dutiny (139).

2.3. Histologické poznámky

Embryologicky pocházejí oba listy pohrudnice z mezodermy a histologicky se skládají z několika částí. Lamina basalis - je tvořena tenkou vrstvou dlaždicových mezoteliálních buněk nad kterou je vrstvička řídké, pojivové tkáně - tunica serosa. Na ni navazuje silnější vazivová struktura - tela subserosa, jež je tvořena z kolagenních a elastických vláken se snopci disperzně rozložených buněk hladké svaloviny. U viscerálního listu pleury vytváří vazivová septa a odděluje sekundární plicní lalůčky (97). V této vrstvě jsou uloženy krevní a lymfatické cévy a vedou zde i nervová zakončení. Vše pokrývá bazální membrána z mezenchymálních buněk o tloušťce 2 - 4 μm (123).

Povrch mezoteliálních buněk tvoří síť mikrokldů, které nejen zvětšují plochu pleury, ale mají řadu funkcí při výměně pleurální tekutiny i při dýchání (79). Propojení řádky mezoteliálních buněk do série je na podobném principu spojení jako je u endotelií cévní výstelky (236).

2.4. Fyziologické poznámky

2.4.1. Fyziologie pleurálního prostoru

Za fyziologického stavu je mezi listy parietální a viscerální pleury virtuální prostor o šířce 10 - 20 μm (6). Je vyplněn vrstvou tekutiny v množství kolem 0,1 - 0,2 ml \cdot kg⁻¹ tělesné hmotnosti (141). Jedná se o čirou tekutinu s nízkým obsahem bílkoviny kolem 0,15 g \cdot l⁻¹, její spektrum je tvořeno převážně albuminem (142). Koncentrace bílkoviny u savců v pleurální tekutině klesá s přibývajícím hmotností organismu. Je to dáno větší rychlostí filtrace způsobené vyšším filtračním tlakem v kapilárách a snižujícím se tlakem pleurální tekutiny ve zvětšujícím se pleurálním prostoru (116). Koncentraci bílkoviny může částečně ovlivnit i ventilace. Při hyperventilaci se zvýší počet exkurzí pohyblivých částí pleurálního prostoru, což vyvolá větší střížnou sílu pleurální tekutiny. Zvětší se permeabilita stomat pohrudnice a tím se zvýší rezorbce tekutiny z pleurální dutiny.

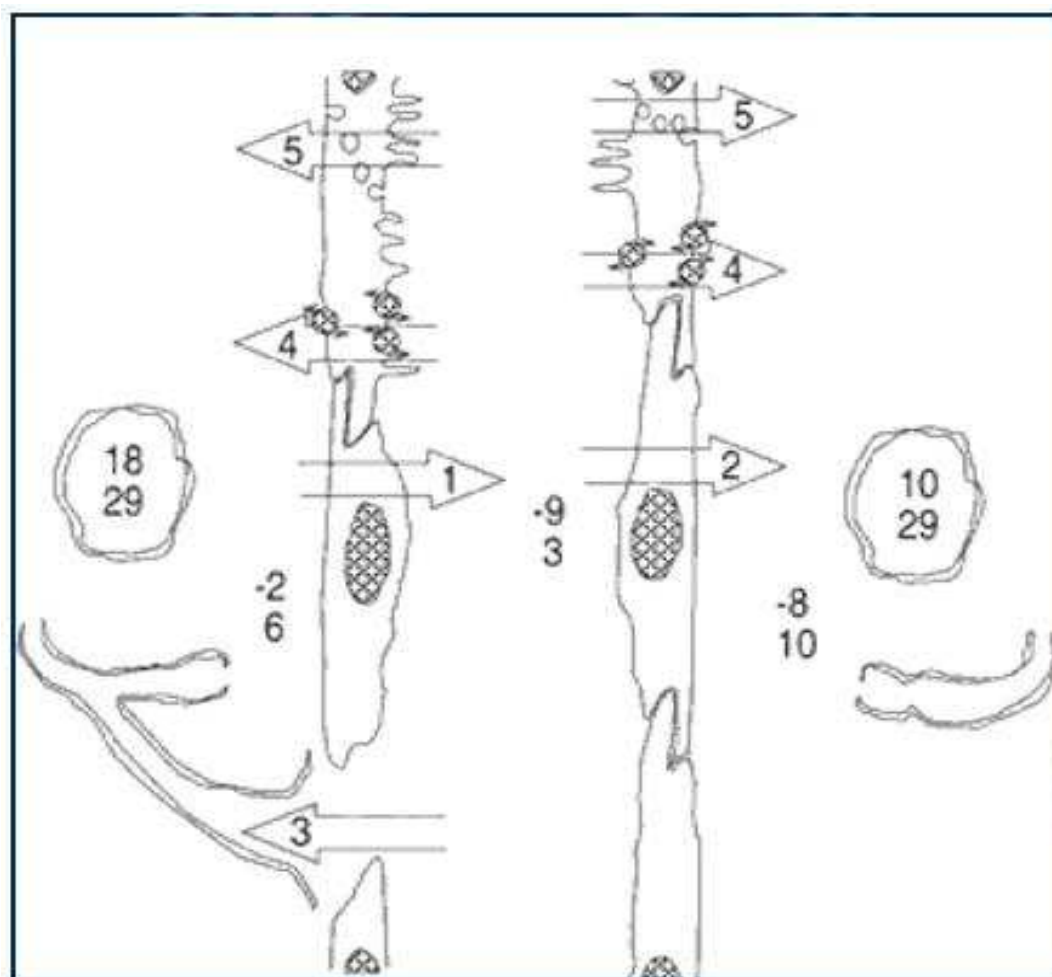
V mezipleurálním virtuálním prostoru se udržuje trvalý podtlak v závislosti na dýchání v rozmezí -0,3 kPa až -0,8 kPa (-2,5 torr až -6 torr) (67). Vazká tekutina umožňuje klouzavý pohyb rozpínající se plíce při dýchání a spolupodílí se na udržení trvalého rozepjetí plicního parenchymu. Tento hydromechanický spojovací článek mezi hrudní stěnou a povrchem plicní tkáně eliminuje vzájemnou nepravidelnost tvaru plíce a hrudní stěny při dýchání. Tekutinový film také zajišťuje stálou transformaci střížných sil mezi dvěma rozdílnými fyzikálními tělesy při mechanice dýchání v jednu kolmou vektorovou výslednici sil (6). Bez této funkce by došlo ke kolapsu plicního křídla podobně jako při vzniku pneumotoraxu. Výslednice elastických sil hrudní stěny a pružné síly plicní tkáně, kterou hlavně udává její compliance, působí proti sobě (7).

Povrch pleury zvětšují mikroklky (microvilli), které přispívají ke zvýšení viskozity pleurální tekutiny. Jejich hustota kolísá v rozmezí 2 - 30 μm^{-2} . Nejvyšší hustota je v kaudálních částech pleury, více mikroklků je na povrchu pleury viscerální než parietální (237). Mezi mikroklky jsou zachyceny molekuly glykoproteinů s kyselinou hyaluronovou, kterou produkují mezoteliální buňky. Tyto molekuly se významně podílejí na zvýšení viskozity pleurální tekutiny (132).

2.4.2. Fyziologie tvorby pleurální tekutiny

U dospělého člověka se za 24 hodin obnoví asi 250 ml pleurální tekutiny. Při zvýšených nárocích je lymfatický systém pleury schopen vytvořit až 700 ml tekutiny (141).

Podíl absorpce viscerální pleurou a dále cestou plicního intersticia je velmi malý, hlavní drenážní cesta je zajištěna prostřednictvím stomat lymfatických cév (249). Obr. 2.



Obr. 2. Model průchodu tekutiny pleurálními membránami

1. Filtrace parietální pleurou vlivem Starlingova zákona ($0,15 - 0,20 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).
2. Absorbce tekutiny viscerální pleurou vlivem Starlingova zákona ($0,1 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).
3. Přímá drenáž stomatem lymfatických cév z pleurálního do parietálního prostoru ($0,07 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).
4. Průtok elektrolytů ($0,07 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).
5. Transcytóza pomocí bílkovinné buněčné pumpy ($0,02 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Upraveno dle Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 2002, vol. 20, s. 1545-1548

2.4.3. Regulace tvorby pleurální tekutiny

Objem tekutiny v pleurálním prostoru udržuje rovnovážný stav mezi tvorbou a úbytkem. Rovnováha je dána podílem filtrace parietální pleurou a vstřebáním stomaty lymfatických cév dle principu Starlingova zákona (143).

2.4.3.1. Starlingův zákon – princip

V průběhu kapiláry postupně klesá krevní tlak, ale zvyšuje se onkotický tlak. Filtrací uniká tekutina do intersticia, a proto na konci kapiláry dochází k zvyšování koncentrace proteinů. Na konci kapiláry převyšuje intrakapilární onkotický tlak hodnoty tlaku filtračního.

$$\mathbf{JV = KF \cdot A (NDF)}$$

Přesun tekutiny přes kapilární stěnu (JV) je určen čistým filtračním tlakem (NDF), kapilární filtrační konstantou (KF) a povrchem kapiláry (A).

$$\mathbf{JV = KFA [(PC - PT) - \delta(\pi C - \pi T)]}$$

JV - tok tekutiny

PT - tkáňový hydrostatický tlak

KF - kapilární filtrační konstanta

πC - kapilární onkotický tlak plazmy

A - aktivní povrch kapiláry pro výměnu tekutin

πT - onkotický tlak intersticiální tekutiny

NDF - čistý filtrační tlak (net driving force)

δ - koeficient přesunu proteinů

PC - kapilární hydrostatický tlak

$$\text{Čistá filtrace (net driving force) } \mathbf{NDF = (PC - PT) - (\pi C - \pi T)}$$

Je-li $NDF > 0$, dochází k filtraci tekutin. Je-li $NDF < 0$, dochází k reabsorpci tekutin (66).

2.4.3.2. Teorie zpětného vstřebávání

Jedna z teorií předpokládá, že hlavním mechanismem zpětného vstřebávání je nárůst negativního tlaku do hodnot, které převýší tlak pleurální. Toho je dosaženo hlavně v místech kontaktu plíce s hrudní stěnou, kde dochází k deformitě plicní tkáně. Po dosažení dynamické tlakové rovnováhy se oba vektory toků vyrovnají (6).

2.4.3.3. Teorie hydrostatického gradientu

Dle ní neexistují žádné body kontaktu mezi hrudní stěnou a povrchem plíce, protože mezi oběma listy pleury je přítomen tekutinový film. Hlavní roli má hydrostatický gradient tekutiny, dle kterého proud pleurální tekutiny směřuje směrem dolů. Dle této mechanistické představy převaha resorpce probíhá v dolních partiích pleurální dutiny (117). Teorii podporuje fakt, že lymfatická drenáž se uskutečňuje především v dolních partiích pohrudniční dutiny (35). Redistribuci tekutiny napomáhají dýchací pohyby a srdeční akce.

Přesun malých molekul probíhá přes četné póry o průměru 4 - 5 nm. Transserózní transport zajišťují hlavně mezoteliální buňky pleury (116).

2.4.3.4. Teorie transcytózy

Na transportu velkých molekul se podílí hlavně mechanismus vaskulárního transportu – transcytózy. Tímto mechanismem jsou odváděny buňky proteinové povahy, především albumin (29). Ještě větší partikule, hlavně elementy zánětové či nádorové povahy, jsou transportovány z pleurálního prostoru otvory – stomaty – o velikosti 1 - 6 μm . Stomata jsou uložena převážně v kaudální části mediastinální pleury a v oblasti brániční pleury (249).

2.4.3.5. Fyziologické složení pleurální tekutiny

Za fyziologických podmínek odpovídá biochemické složení pleurální tekutiny plazmatickému filtrátu. Jisté rozdíly jsou v bílkovinném spektru, albumin tvoří větší podíl spektra pleurálního výpotku než bílkovinného spektra plazmy. Koncentrace sodíku v pleurální tekutině je vyšší než v plazmě, koncentrace chloridů je naopak nižší než v séru, koncentrace glukózy je srovnatelná (191). Pleurální tekutina obsahuje vyšší koncentraci bikarbonátu a pH - vodíkový exponent - (potential of hydrogen) je okolo 7,6 (8).

Buněčné zastoupení v pleurální tekutině je různorodé, v jednom mililitru je okolo 1700 různých buněk, 75 %, tvoří mikrofágy, 23 % lymfocyty a 1 % jsou odloupané mezotelie. Erytrocyty za fyziologického stavu v tekutině chybí (153).

2.5. Patofyziologické poznámky

Dojde-li k akumulaci tekutiny v pleurálním prostoru a k překročení rezervní rezorbční kapacity, označujeme tento stav pleurálním výpotkem. Rezervní akumulační kapacita bývá až několik stovek mililitrů za den (80).

2.5.1. Porucha rovnováhy transpleurálních tlaků

Výpotky, způsobené poruchou rovnováhy, mají nejčastěji extrapleurální příčinu. Hlavním mechanismem je zvýšení kapilárního tlaku v plicním řečišti při selhávání levé srdeční komory. Endotel plicních kapilár nebývá zpočátku poškozen, proto je ve výpotcích chudé zastoupení proteinů, epiteliálních buněk a mezotelií. Později se na tvorbě transsudátu podílí i zvýšený systémový žilní tlak při pravostranném srdečním selhávání. Výpotky na tomto etiologickém podkladu bývají oboustranné (104). Pokud dojde k zmenšení objemu příslušného hemitoraxu, například vlivem atelektázy, klesne i intratorakální tlak a poruší se výše uvedená tlaková rovnováha. Vznikne stejnostranný transsudát (104). Při poklesu onkotického tlaku snížením sérové koncentrace bílkovin, jehož původcem bývá onemocnění jater či ledvin, dojde k převaze filtrace a tvorbě edémů s rozvojem výpotků i v dalších tělních dutinách (20).

2.5.2. Porucha permeability kapilár

Ke zvýšení permeability kapilár dochází porušením její stěny zánětem nebo nádorovým bujením. Vytvářejí se i nové transcelulární cesty otevřením dalších pórů mezi buňkami endotelu (141).

2.5.3. Porucha lymfatické drenáže

Velkou skupinu tvoří výpotky při poklesu rezorbce tekutiny vlivem obstrukce lymfatických cest nádorovými buňkami nebo bloádou fibrinovými nálety při zánětovém postižení pleury. Zvláštní podskupinu tvoří stavy blokace toku v drenážním systému při zvýšení systémového žilního tlaku, například při syndromu horní duté žíly. Potom bývají

výpotky oboustranné (95). Ročně je zachyceno okolo 320 nově vzniklých výpotků různé etiologie na 100 tisíc obyvatel (134).

2.6. Maligní pleurální výpotek v klinice a experimentu

Biochemické výzkumy maligního výpotku prokázaly, že složení ovlivňuje dobu přežití nemocného, ale i kvalitu života. Je-li koncentrace glukózy $< 600 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$, bývá prognóza nepříznivá (41).

Podobné závěry přinášejí i studie závislosti doby přežití na pH pleurální tekutiny (180). Některé práce vztahují úspěšnost pleurodézy právě k hodnotě pH. Při hodnotě $\text{pH} < 7,28$ pleurálního výpotku, bývá pleurodéza neúspěšná (86).

Výzkum lokálních parametrů zánětové reakce, dle kterých by bylo možné upřesňovat klinická rozhodnutí, je prozatím spíše ve stádiu experimentu (9). V experimentu se ale používají předdefinované tkáňové kultury či modely zvířat s přísně geneticky určenými buněčnými liniemi (51,69).

Ale v klinické praxi, přes veškeré snahy o homogenizaci souboru, pracujeme s vysoce heterogenním souborem nemocných. Lze tedy očekávat i rozdílnou zánětovou reakci (156).

Ze závěrů některých klinických studií je známý vliv zevních podnětů na spuštění celkové kaskády zánětové reakce, která může vést až k rozvoji aterosklerózy (98, 111).

Je tedy žádoucí sledovat zánětovou reakci v klinické praxi a to nejen jako reakci celkovou, ale i reakci lokálně ohraničenou – v našem případě na pleurální prostor (77, 204).

3. Zobrazovací metody pleurálního výpotku

3.1. Rentgenové metody

K posouzení stavu a obsahu pleurálního prostoru lze využít řadu zobrazovacích metod, od prostého skiagramu hrudníku (RTG), přes ultrasonografické metody (USG), vyšetření

výpočetní tomografií (CT). V indikovaných případech i nukleární magnetické rezonance (MRI) či pozitronová emisní tomografie v kombinaci s CT (PET/CT). I přes nesporné diagnostické pokroky může být až čtvrtina výpotků neodhalena (102).

a) Vertikální prostý RTG obraz

Základním zobrazením je zadopřední (PA) snímek a levá boční (LB) projekce ve stoji při nádechu s ohniskovou vzdáleností rentgenky 1500 mm a s krátkým expozičním časem. Správná detekce tekutiny v pleurálním prostoru závisí na pozici pacienta při snímkování, na mobilitě a množství výpotku (243). Malé množství tekutiny je uloženo mezi dolním lalokem a bránicí, proto touto metodou nemusí být zobrazeno. Je-li tekutiny více než 200 ml, objeví se v kostofrenických úhlech a na rtg snímku se zobrazí jejich zastření (243). S dalším nárůstem výpotku vzniká obraz „příznaku menisku“, tekutina vzlíná kolem baze plíce podél hrudní stěny (126). Pokud je v pleurální dutině přítomen vzduch, jsou síly, které vyvolávají vzlínání podél hrudní stěny, eliminovány a vzniká obraz fluido - pneumotoraxu. Hranici tekutiny a plynu tvoří rovná linie, vzniká hydroaerický příznak. Při velkém objemu výpotku dojde k úplnému zastření pleurální dutiny. Má-li výpotek expanzivní charakter, může dojít ke kontralaterálnímu přesunu mediastina (243). Tekutina se může hromadit i v mezilalokové rýze a imitovat tak solidní nádorovou masu. Proto je nezbytné provádět vyšetření vždy ve dvou osách projekce (82). Ve vzácných případech oboustranných výpotků může dojít k chybné interpretaci nálezu, který může imitovat zvýšený stav bránice (148).

b) Rtg obraz v AP (předozadní) projekci vleže

Je-li pleurální výpotek mobilní, akumuluje se u ležícího pacienta v dorzálních partiích s převahou apikálně (44). Tekutina pak vytváří obraz difúzního zvýšení denzity postiženého hemitoraxu. Je ale zachována viditelnost cévních struktur (82).

Rtg snímek plic u ležícího pacienta nepatří k příliš senzitivní metodě detekce pleurálního výpotku (148). Dnes jsou přesnější rozlišovací metody, především sonografie a CT (243).

→ Přínos metody

Prostý snímek plic je, vzhledem k dostupnosti a ceně, stále první diagnostickou volbou při podezření na onemocnění pleurálního prostoru či plic. V průběhu léčby je nenáročnou

metodou sledování vývoje změn v pleurální dutině i přesto, že se dnes stále více využívá sonografie (157).

Chceme-li hodnotit vývoj nejen výpotku, ale i onemocnění plicního parenchymu, jeho úloha je nezastupitelná. Rentgenové vyšetření ale neodliší jednotlivé typy výpotků. Má tedy malou vypovídající hodnotu o jeho etiologii (44).

3.2. Sonografie

Princip metody je založen na zachycení odražených ultrazvukových vln - ech - od prostředí s různou hustotou v organismu. Vlny se nejlépe šíří v kapalinách. Pevné prostředí šíření tlumí a absolutní překážkou šíření je plyn (241).

→ **Přínos metody**

Vyšetření nezatěžuje nemocného ani okolí ionizujícím zářením. Metoda představuje nejjednodušší navigační možnost k zobrazení výpotku a určení místa hrudní punkce či hrudní drenáže (197). Vzhledem k mobilitě přístroje je lehce proveditelná přímo u lůžka pacienta (235). Ke kvantifikaci pleurálního výpotku je mnohem přesnější než konvenční radiografie (189, 194). Při ultrasonografii (USG) hrudníku lze detekovat i další nálezy, jako zesílení pleury nebo pleurální noduly, které vyžadují další a přesnější diagnostické postupy, nejčastěji výpočetní tomografii (118).

3.3. Výpočetní tomografie

Prostorové rozlišení umožňuje výpočetní tomografie (CT). Pomocí ní lze detekovat velmi malé množství tekutiny která se, pokud je volná, hromadí v závislosti na gravitaci. Lze měřit denzitu a tím spolehlivě odlišit vrstvu tekutiny od zesílené pleury. Průměrná denzita serózního výpotku je 10 HU (hounsfieldových jednotek). Denzitu výpotku zvyšuje protein a snižují lipidy (15).

→ **Přínos metody**

CT slouží k navigaci při biopsiích pleurálních nebo plicních procesů (73). V případě ohraničených kolekcí je hrudní drenáž s CT navigací metodou volby (107). Při CT vyšetření lze usuzovat o jejím onemocnění na podkladě posouzení tloušťky pleury a její opacifikace po podání bolusu kontrastní látky (225). Pro malignitu procesu svědčí nodulární charakter se zesílením pleury větším jak 10 mm (213).

3.4. Magnetická rezonance

V diferenciální diagnostice a případné léčbě pleurálních procesů nemá zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) zásadní roli. Výhodou oproti výpočetní tomografii je velká rozlišovací schopnost v zobrazení měkkých tkání a vztahu nádoru k okolí (88).

→ **Přínos metody**

MRI je dosud nejcitlivější metoda v hodnocení případné tumorózní invaze hrudní stěny, bránice nebo mediastina (122). Je nezbytná při úvaze o radikální chirurgické léčbě mezoteliomů stejně jako při zobrazení vztahu nádorů k mediastinálním strukturám a zejména vůči brachiálnímu plexu (16). Po podání kontrastní látky gadolinia (Gd) je schopná odhalit maligní infiltraci pleury a hrudní stěny a odlišit tak zdravou tkáň mezižeberních svalů od svalstva infiltrovaného nádorem (28).

3.5. Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie (PET) je metoda nukleární medicíny, která dokáže identifikovat viabilní nádorovou tkáň na základě různé rychlosti metabolismu glukózy označené fluorem-FDG (2-[F-18]fluoro-2-deoxy-d-glukóza) v nádorových buňkách (23). Nevýhodou je minimální prostorové rozlišení. Proto se užívají hybridní přístroje, které kombinují PET s helikálním CT. V počítačově zpracovaném obraze pak získáme prostorový CT obraz tkání i s jejich metabolickou aktivitou.

→ **Přínos metody**

V klinickém použití má metoda FDG-PET/CT význam především ve schopnosti rozlišit maligní etiologii onemocnění, a tak nahradit řadu jiných invazivních postupů v diagnostice pleurálních procesů (76). Jedná se o perspektivní metodu hodnocení efektu léčby, ale i pro stanovení prognózy onemocnění, především u mezoteliomu pleury (78). Hlavní limitací standardního použití FDG-PET/CT je zatím malá dostupnost přístrojů a vysoká cena vyšetření, ale i vysoká dávka ionizujícího záření, která je oproti celotělovému CT vyšetření zhruba dvojnásobná.

4. Onemocnění doprovázená tvorbou pleurálních výpotků

Choroby postihující malý prostor mezi stěnou hrudní a povrchem plíce jsou většinou komplexní povahy a představují často nejen obtížný diagnostický problém, ale přinášejí i komplikace při léčbě.

Na diagnostice onemocnění, jejímž důsledkem bývá tvorba výpotků různého charakteru, se podílí celá řada lékařů různých odborností.

Výjimečně lze příčinu výpotku diagnostikovat na základě klinických údajů, laboratorního a rentgenového vyšetření. Obtížně se určují hranice mezi jednotlivými typy výpotku, protože jejich vývoj je dynamický stav a jednotlivé typy se mohou vzájemně prolínat. Například původní transsudát při srdečním selhávání se může kolonizovat vlivem probíhajícího plicního infektu a přejít do fáze exsudativní. Maligní výpotek se může opakovanými intervencemi při recidivách infikovat a přejít při oslabené imunitě, doprovázející maligní onemocnění či chemoradioterapii, do formy exsudativní či do stádia empyému. Nebývá vzácností, že právě velikost výpotku může zcela znemožnit nebo zkreslit při zobrazovacích metodách základní vyvolávající příčinu onemocnění, která může být v plicní tkáni, mediastinu nebo vlastní pleuře (102).

4.1. Biochemické parametry výpotků

Složitým úkolem bývá rozhodnutí, zda se jedná o transsudát, či exsudát. V roce 1972 byla přijata biochemická kritéria hodnocení, nazvaná po jeho tvůrci, jako *Lightova* kritéria výpotku. Spočívají ve stanovení laktátdehydrogenázy (LDH) a celkové bílkoviny (CB) jak v séru, tak i v pleurálním výpotku (125).

Platí-li alespoň jeden z následujících postulátů, jedná se o exsudát:

- 1) Poměr koncentrace CB ve výpotku ke koncentraci CB v séru $> 0,5$.
- 2) Poměr koncentrace LDH ve výpotku ke koncentraci CB v séru $> 0,6$.
- 3) Absolutní koncentrace LDH ve výpotku $> 2/3$ hodnoty v séru (125).

4.2. Cytologické parametry výpotků

Velmi důležitou roli v diagnostice výpotků má cytologické vyšetření. Základy metody položili na začátku 20. století *Widal a Ehrlich*.

Cytologický obraz se vyjadřuje v procentuálním zastoupení jednotlivých buněčných elementů. K popisu maligních afekcí se používá stupnice malignity od I. do V. dle *Papanicolaua*, přičemž pro pozitivitu svědčí stupeň IV. a V.(223).

Dnes spíše historickou roli v diagnostice pleurálních procesů zaujímá jehlová biopsie parietální pleury (2). Jednu z prvních jehlových biopsií pleury provedl v roce 1951 *Endrys* pomocí *Vim-Silvermanovy* jehly. Senzitivita metody je okolo 40 - 70 % (55).

V současnosti punkční biopsie pleury ustoupila do pozadí, protože zcela jednoznačně a se 100% úspěchem histologickou verifikací zajistí torakoskopická biopsie (196).

4.3. Základní typy výpotků

4.3.1. Výpotek při infekčním onemocnění

Zánětová reakce způsobí zvýšenou propustnost kapilár a vede k vyššímu úniku bílkovin do pleurální tekutiny. Ty pak vytvářejí fibrinové nálety, které jsou příčinou snížené absorpce tekutiny vlivem mechanické blokády lymfatických stomat.

Tento typ výpotku se často vyvine v souvislosti s pneumonií. Parapneumonický výpotek se u hospitalizovaných pacientů vyskytuje v 40 - 57 % (43). Obvykle se během antibiotické terapie spontánně resorbuje. Proběhne pouze první, exsudativní fáze kaskády zánětu. Laboratorně se projeví nízkým počtem leukocytů, normální hodnotou pH, LDH a glukózy a absencí bakterií (33).

V případě neadekvátní terapie se výpotek komplikuje přechodem do fibrinopurulentní fáze s vyššími hodnotami neutrofilů a fibrinogenu. Aktivace koagulační kaskády vede k tvorbě fibrinových vláken, které vytvoří síť sept s postupným ohraničením tekutiny do srůstů. Metabolismus leukocytů vyvolá pokles hodnoty pH a koncentrace glukózy ve výpotku, naopak hladina enzymu LDH stoupne (79).

Vzniklý fibrotorax významně snižuje plicní funkční parametry a představuje zvýšené riziko infekce. Jediným řešením je chirurgický výkon - dekortikace (10).

Dosavadní zobrazovací metody nejsou tak přesné, aby dokázaly rozlišit jednotlivé fáze přechodu výpotku do ireverzibilní formy fibrotoraxu. Mohou jen zobrazit vytvořené patologické změny.

Pleurální zesílení a její opacifikace bývají přítomny u 86 - 100 % empyémů (232). Proto je k odlišení přechodů jednotlivých fází zánětové reakce zcela zásadní vývoj a dynamika změn měřených laboratorních hodnot. V případě poklesu pH pod 7,0 a poklesu hladiny glukózy pod 2,2 mmol . l⁻¹ je nejuznávanějším léčebným postupem drenážní zákrok (127).

4.3.2. Výpotek při maligním onemocnění

Nádorové onemocnění je nejčastější příčinou tvorby exsudátu. Průkaz maligního charakteru výpotku může být první manifestací malignity (216). Převážnou většinu až 75 % maligních výpotků, lze přisuzovat základnímu onemocnění: karcinomu plic, prsu, ovaríí nebo malignímu mezoteliomu (134).

4.3.2.1. Mechanizmy tvorby maligního výpotku:

- 1) přímá invaze pleurálního povrchu maligním procesem, díky hematogennímu, lymfatickému nebo kontinuálnímu šíření,
- 2) invaze nádoru do lymfatického systému s bloádou lymfatické cirkulace,
- 3) obstrukce bronchu maligním nádorem a vznikem atelektázy,
- 4) reaktivní vliv radio nebo chemoterapie na pleuru s následnou tvorbou exsudátu,
- 5) hypoproteinémie v souvislosti s terapií či celkovým stavem nemocného s projevy nádorové kachexie (228).

Z uvedených možností tvorby výpotků při maligním onemocnění plyne nutnost jejich rozdělení na výpotky maligní a paramaligní.

a) Maligní výpotek

Maligní výpotek je způsoben rozsevem nádorových buněk po parietální či viscerální pleuře. Způsob rozsevu je různý. Někdy ani makroskopicky patrný proces malignity na povrchu pleury nemusí způsobit tvorbu výpotku (186). Pokud z cytologie zjistíme přítomnost maligních buněk, je nutné pátrat po primárním nádorovém ložisku (92).

b) Paramaligní výpotek

Paramaligní výpotek vzniká v souvislosti s primárním nádorem a jeho růstem v pleurální dutině. Může se tvořit v souvislosti s onkologickou léčbou i s progresí základního nádorového onemocnění. Biochemické složení je různé. Při maligní kachexii mívá nejčastěji charakter transsudátu (216).

4.4. Nejčastější příčiny maligních pleurálních výpotků

Výskyt maligních pleurálních výpotků je částečně závislý i na pohlaví. U mužů je zde dominantním základním nádorovým onemocněním rakovina plic a u žen karcinom prsu. Metastatické postižení pleury pocházející z urogenitálního traktu se u žen podílí na tvorbě výpotků přibližně ve 20 % případů. U ostatních malignit (například GIT a rozličných krevních chorob) nehraje rozdílnost pohlaví zásadní roli.

4.4.1. Karcinom prsu

Nejčastější příčinou metastatického rozsevu nádorových buněk po povrchu pleury u žen je karcinom prsu, a to až ve 40 % případů. Přibližně u 7 - 11 % patientek s karcinomem prsu se v průběhu choroby objeví metastatický rozsev po pleure a až ve 43 % případů může být pleurální výpotek první manifestací choroby (140). Většinou se jedná o stejnostranné postižení (190). Často vzniká rozsevem nádorových buněk lymfatickým systémem (14).

Dle torakoskopických pozorování bývají metastázy lokalizovány na listu parietální pleury. Pokud metastázy postihují i viscerální pleuru, bývá výpotek oboustranný a jeho příčinou bývá hematogenní diseminace (36).

V případě karcinomu prsu je třeba pomýšlet i na možnost paramaligního typu výpotku vyvolaného předchozí radioterapií. Výpotek bývá doprovázen rtg obrazem postiradiační pneumonitidy a může časem regredovat (36).

4.4.2. Karcinom plic

Maligní výpotek u tohoto typu základního onemocnění představuje u mužů až 50 % případů a u žen okolo 15 % případů. V době prvního zjištění nádoru bývá výpotek u 7 až 15 % nemocných (19). Přítomnost nádorových buněk ve výpotku ukazuje na pokročilé

stádium onemocnění bez možnosti radikální chirurgické léčby (179). Prognóza pacientů s karcinomem plic je velmi špatná i pokud je výpotek paramaligní (106).

4.4.3. Mezoteliom pleury

Maligní mezoteliom je primární nádor pleury s výskytem okolo 5 % (5). Výskyt bývá v souvislosti s expozicí azbestu, ale není dosud zcela prokázána závislost onemocnění na délce expozice (46). Existuje dlouhá latentní perioda v rozmezí 30 až 45 let od expozice ke klinické manifestaci mezoteliomu, která se projeví nejčastěji tvorbou výpotků. Proto je nejvíce postižena věková skupina mužů okolo 50 až 70 let (164).

Podle histologického nálezu lze odlišit tři typy maligního mezoteliomu; epiteloidní typ, sarkomatózní typ a kombinovanou formu. K přesné klasifikaci je nutné použít imunohistochemické metody (60).

Nejběžnějším klinickým nálezem u maligního mezoteliomu je jednostranný pleurální výpotek (30 - 95 % případů). Při zobrazovacích metodách bývá patrné zesílení parietální pleury (100).

K přesné diagnostice je nejefektivnější CT vyšetření s podáním intravenózního bolusu kontrastní látky. Neexistuje ale specifický radiologický obraz, typický pro maligní mezoteliom. Každý rozsev malignity v pleurálním prostoru může obraz mezoteliomu simulovat (1).

Maligní mezoteliom má velmi špatnou prognózu. Střední doba přežití se pohybuje kolem 11. měsíců (5). Chirurgická léčba je stále rozporuplná. V minulosti spočívala jen v diagnostice či pleurodézě (74). Pro neuspokojivé jiné léčebné možnosti se některá pracoviště přiklánějí k chirurgické či kombinované léčbě. Při úvaze o operačním řešení je nutné PET/CT a MRI vyšetření pro posouzení charakteru invaze do hrudní stěny a bránice, případně dalších struktur mediastina (162).

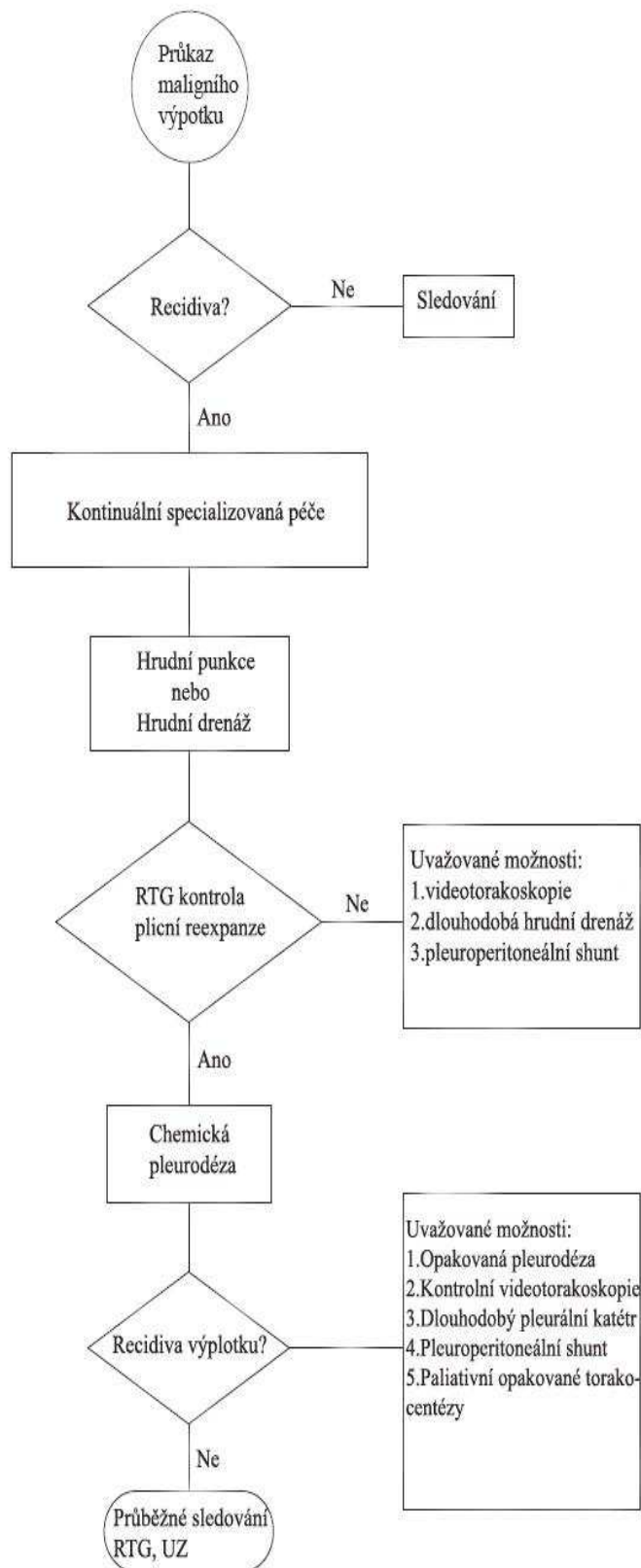
4.5. Algoritmus diagnostiky a léčby maligního výpotku

Maligní pleurální výpotek postihuje ročně v České republice asi 6600 obyvatel na 10,5 miliónů (134). Ve Spojených státech amerických je za stejné období postiženo okolo 175 000 obyvatel na 305,6 miliónu (24). V procentuálním zastoupení je ale výskyt identický, okolo 0,06

4.5.1. Diagnostika maligního výpotku

Nelze vytvořit závazná pravidla diagnostického postupu ani šablonu jednotné terapie u tak variabilního onemocnění, založeného na multifaktoriální etiologii. Je však možné, jak je výše uvedeno, usuzovat z výsledků nepřímých diagnostických metod na typ výpotku ve

vazbě k základnímu malignímu onemocnění. Průkaz lze stanovit z cytologie punktátu, přesněji z histologie nádorových útvarů parietální nebo viscerální pleury. Při známé variabilitě v typech maligních výpotků je ale vhodné dodržet algoritmus vyšetřovacích a léčebných postupů. Obr. 3.



Obr. 3. Doporučený diagnostický postup

Upraveno dle Neville, E., Antunes, G., Duffy, J. et al. On behalf of the BTS Pleural Disease Group a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*, 2003, vol. 58, s. 1129 -1138.

4.5.2. Terapie maligního výpotku

Zásadní snahou je ovlivnit primární nádorové onemocnění v časné fázi tak, aby se zabránilo nádorovému rozsevu na orgány dutiny hrudní. To se dnes daří i díky časné diagnóze pomocí řady screeningových metod.

4.5.3. Paliativní možnosti léčby

V paliativní léčbě maligního výpotku se stále hledají kompromisy spojení chirurgické léčby a ostatních zásahů tak, aby nemocného příliš nezatížily a přinesly větší efekt, než jen onkologická léčba. Někdy je veškerá léčba již vyčerpána a nemocným není obecně řečeno „co nabídnout“. Setkáváme se tedy s dilematy nejen medicínskými, ale často i etickými a ekonomickými, jak dále postupovat.

Řada nemocných je v remisi základního nádorového onemocnění. Jsou sužováni obtížně řešitelným recidivujícím maligním výpotkem.

Jedním z kompromisních přístupů v léčbě je možnost provedení pleurodézy. Principem je vytvoření aseptického zánětu obou listů pohrudnice, jehož důsledkem je srůst a zánik interpleurálního prostoru. Při úspěšnosti léčby se zbaví nemocný tvorby a hromadění výpotku a odstraní se nejhorší symptom – dušnost. Pro efektivní léčbu musí být splněna základní podmínka, a to dobrý kontakt obou listů pohrudnice.

4.5.3.1. Hrudní punkce

Hrudní punkci je možno zařadit do první linie v paliativní onkologické péči (POP). Protože poskytuje jen dočasnou úlevu především v symptomatické léčbě dušnosti, je doporučována tam, kde je předpokládaná doba přežití nemocného v řádech dnů až 8 týdnů (206). Paliativní léčbou maligních recidivujících výpotků se zabývají jak onkologové, tak i pneumologové. Metoda se užívá i jako ambulantní výkon, ale je třeba mít vždy na paměti, že může dojít k celé řadě komplikací. Dnes většina pracovišť preferuje uzavřené punkční systémy k jednorázovému užití, které jsou vybaveny bezpečnostními prvky, díky kterým je riziko komplikací tohoto výkonu výrazně sníženo. I při dodržení veškerých opatření riziko vzniku empyému s četností punkcí stoupá. Je třeba pomýšlet i na pokles imunitní reakce organismu po prodělané chemoterapii či radioterapii.

4.5.3.2. Hrudní drenáž

Další, relativně konzervativní metoda s podobným indikačním spektrem jako hrudní punkce, je trvalá hrudní drenáž. Zavedení hrudního drénu patří do kategorie malého chirurgického výkonu. V současnosti se užívá řada uzavřených jímacích systémů, a proto nehrozí riziko technické komplikace. Přes současné moderní systémy je v našich regionech představa o ambulantním ošetřování nemocného se zavedeným hrudním drémem v domácím prostředí dosud málo reálná.

4.5.3.3. Chemická pleurodéza

Metodu v léčbě recidiv maligního pleurálního výpotku lze zařadit do II. linie v POP. U nemocného musí být prokázán benefit ve vztahu k ovlivnění dušnosti, prokázaný předchozími evakuačními punkcemi. Stejně tak by měla být prokázána, například rentgenograficky, schopnost reexpanze plicní tkáně po předchozí evakuační punkci (207).

Výběr kandidátů by měl především zohlednit jejich biologický stav, přidružené choroby a předpokládanou dobu přežití, která by měla být delší než 3 měsíce (208).

K objektivnímu výběru vhodných kandidátů lze použít například Karnovského Performance Scale (KPS). Stanovená hodnota výkonnosti dle indexu by měla být $> 75 \%$. Hodnocené parametry výkonnosti dle této stupnice jsou uvedeny v Tabulce 1 (201).

První zprávy o chemické pleurodézě sahají do počátku dvacátého století (25). Dosud neexistuje ideální přípravek, který by splňoval veškeré požadavky na bezpečnou, efektivní a cenově dostupnou látku k pleurodézě.

V minulosti se vyzkoušely, jak v experimentu, tak i v klinické praxi, mnohé látky od antibiotik tetracyklinové řady, přes antimalarika, cytostatika až po radioaktivní koloidy zlata (136, 233). V experimentu se zkoušely i imunomodulační látky, například interferony (184). Vyzkoušely se různé biologické mediátory zánětu, například TGF- β (transforming growth factor - beta) (68). Používaly se hyperosmolární roztoky 50% glukózy. Někteří autoři popisovali dobré zkušenosti s instilací autologní krve do pleurální dutiny v dávce $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ hmotnosti (169). Koncem 70. let byly vkládány naděje do aplikace suspenzí usmrcených kmenů bakterií *Corynebacterium parvum*. Množící se počet komplikací a anafylaktických reakcí ale vedl k zákazu používání metody nejprve ve Spojených státech a později i v Evropě (238).

Tabulka 1. Stav výkonnosti pacienta dle Karnofského v (%)

Schopen vykonávat běžnou činnost a pracovat, bez potřeby zvláštní péče.	100	Normální, žádné stížnosti, žádné doklady o nemoci.
	90	Schopen vykonávat běžné činnosti, drobné příznaky onemocnění.
	80	Normální činnost s úsilím, některé známky nebo příznaky onemocnění.
Neschopen pracovat, schopen žít doma, nutná potřeba péče určitě množství osobních potřeb.	70	Pečuje o sebe, nemůže vykonávat běžnou činnost nebo dělat aktivní práci.
	60	Vyžaduje občas pomoci, ale je schopen se starat o většinu svých osobních potřeb.
	50	Vyžaduje značnou pomoc a časté zdravotní péči.
Nelze se starat o sebe, vyžaduje odpovídající institucionální nebo nemocniční péči, nemoc může postupovat rychle.	40	Zakázáno, vyžaduje zvláštní péči a pomoc.
	30	Těžce zdravotně postižené, přijetí do nemocnice je indikováno i smrt bezprostředně nehrozí.
	20	Velmi nemocný, hospitalizace nutná, aktivní podpůrná léčba nutná.
	10	Umírající; fatální procesy postupuje rychle.
	0	Mrtvý

Upraveno dle: Schag, C.C., Heinrich, R.L., Ganz, P.A. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*, 1984, vol. 2, s. 187-193.

4.5.3.3.1. Antibiotika

Na některých pracovištích se aplikují po ukončení hrudní punkce či v průběhu léčby hrudní drenáží roztoky různých antibiotik (ATB). V minulosti se nejvíce užívala ATB tetracyklinové řady v dávce 10 - 20 mg . kg⁻¹ tělesné hmotnosti.

Tetracyklin je širokospektré antibiotikum produkované bakterií rodu *Actinobacter* (226). Účinnost navozené pleurodýzy se pohybuje do 50 % (93).

Bleomycin je antibiotikum získané z *Streptomyces verticillus*. Má jak antimikrobiální, tak i cytostatické účinky. Některé randomizované studie udávají účinnost Tetracyklinu

versus Bleomycinu v poměru 53 % versus 30 % v neprospěch Bleomycinu (160, 186). Po jeho aplikaci bývají nejen očekávané celkové reakce jako jsou teplota a místně pleurální bolest, ale často se vyskytuje i nauzea, dokonce i hemoptýza a průjemové stolice (159).

Použití polypeptidového antibiotika Colimycinu v dávce 1 mil. I.U., aplikovaného 2x denně v 10 ml 1% Mesocainu do pleurální dutiny zavedeným hrudním drénem, nevedlo k navození očekávané pleurodýzy. Metoda je efektivní jen při konzervativní terapii recidivujících pneumotoraxů.

4.5.3.3.2. Cytostatika

a) Cisplatina

Aplikace Cisplatiny je hlavně doménou onkologů. Výsledný dlouhodobý efekt v léčbě nebývá velký. Po aplikaci, většinou ve dvou dávkách v intervalu 21 dní, dochází v mediánu 4 měsíců k remisi až v 75 %. V mediánu 9 měsíců je dosaženo remise jen asi v 6 % (136). Průběh léčby bývá doprovázen velkým počtem komplikací jako jsou nauzea a zvracení až v 75 %, ale v 50 % i útlumem krvetvorby při poškození kostní dřeně. Cisplatina je značně nefrotoxická a může způsobovat až v 34 % případů renální selhání (187).

b) Etoposid

Je semisyntetický lipofilní derivát podofylotoxinu, používaný k léčbě některých neoplastických onemocnění, jako například lymfomů, ale i bronchogenního karcinomu.

Neuspokojivé výsledky při užití cytostatik v léčbě výpotků lze možná vysvětlit tím, že cytostatická léčba působí na jiném buněčném principu než látky, které podporují fibroproduktivní procesy. Cytostatika na druhou stranu mohou ovlivnit metastatický rozsev nádoru na povrchu pleury a následně tím snížit tvorbu výpotku (90).

4.5.3.3.3. Lepidla

Více nadějí se vkládalo do použití fibrinových lepidel či lepidel na bázi polyetylénglykolu (PEG) (168). Dílčích zkušeností jsme nabyli s dvousložkovým přípravkem PleuraSealTM firmy Covidien, který ale byl pro vyšší míru možných nežádoucích účinků stažen z distribuce.

4.5.3.3.4. Talek

Poprvé byl talek použit v chirurgii v roce 1935 při léčbě recidivujících vzduchových úniků z poraněné plicní tkáně (25). Talek je hydratovaný křemičitan hořečnatý s přibližným chemickým vzorcem $Mg_3(SiO_5)_2(OH)_2$. V přírodě bývá znečištěn kovovými prvky (vápník, hliník, železo). Pro medicínské účely se rozdílné partikule talku homogenizují pomocí systému různě hustých sítok na velikost 5 - 50 μm . Nesourodost velikosti částic bývá příčinou různých komplikací, především syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrom - ARDS). Pokud dojde k rozvoji ARDS, respirační selhání může skončit i fatální příhodou, což bývá až v 9 % případů (172). Talek, určený k lékařským účelům, je bezazbestový (60).

Částice talku se mohou vstřebávat velkým pleurálním povrchem, který činí až 2 m². Pleurálními stomaty migrují do lymfatického řečiště a do systémové cirkulace. To vede ke spuštění kaskády celkové zánětové odezvy organismu (219).

Řada experimentálních prací prokázala diseminaci talku v závislosti na velikosti jeho partikulí v řadě orgánů (63).

V experimentu u myši byla prokázána jeho diseminace v kontralaterální plíci, játrech, mozku, slezině, ale i v srdečním svalu (240). Partikule talku byly objeveny u nemocných s akutní pneumonitidou v tekutině po bronchoalveolární laváži i v druhostranné plíci (177).

Někdy lze při pitvě prokázat diseminaci částic talku v druhostranné plíci, mozku, játrech, ledvinách, srdečním svalu, ale i v příčně pruhovaném kosterním svalstvu (49).

V naší klinické praxi používáme práškovou formu talku připravovaného dle Českého lékopisu MZd ČR z roku 1999. Dodavatelem jsou firmy Fagrom Olomouc nebo Dr. Kulich Pharma.

a) Formy aplikace talku

Stále je diskutováno, která forma užití talku je efektivnější, zda ve vodném roztoku, či ve formě prášku (50).

V experimentech se hodnotil efekt talkáže aplikovaného torakoskopickou cestou, pomocí drénu v roztoku s efektem pleurektomie za použití minitorakotomie s torakoskopickou abrazí pomocí abradérů. Nejlepších výsledků bylo dosaženo po aplikaci talku v suché formě. Překvapivým závěrem je, že výsledky torakoskopické abraze pomocí abradéru nepřinesly očekávaný efekt (45).

Z experimentu na zvířatech vyplývá, že při užití práškové formy byly adheze difuzně rovnoměrně rozloženy po celém povrchu plicí, při užití roztoku byly adheze jen v dolních plicních polích (42).

Při videotorakoskopii (VTS) lze lépe evakuovat tekutinu z různých pleurálních srůstů před aplikací talku (37).

Klinické studie srovnávají výsledný efekt léčby talkáží u maligních výpotků po aplikaci práškové formy a talku ve vodném roztoku. Většina prací prokazuje lepší výsledek u aplikace suchého prášku v 90 denním sledování. Závěry některých studií prokazují výrazně větší bolestivost a horší toleranci vodné aplikace. Tento diskomfort léčby udávalo 50 % pacientů na rozdíl od 35 % pacientů po aplikaci torakoskopickou cestou (215).

Aplikační branou pro instilaci talku ve vodném roztoku bývá, v předchozí době zavedená, hrudní drenáž. Některé studie udávají až 100% účinnost v prvním měsíci po aplikaci, ale v delším čase účinnost prudce klesá (210).

Možnou recidivu výpotků při aplikaci hrudním drénem bez předchozí torakoskopie lze vysvětlit i tím, že se nepodaří vždy úplně evakuovat tekutinovou kolekci v pleurální dutině a výpotek může přetrvávat v různých dutinách po předchozích, například punkčních intervencích. Přítomností tekutiny se koncentrace aplikované látky sníží. Proto je dlouhodobý efekt léčby jen asi 50 - 60 % (84).

Práškovou formu je nejvhodnější aplikovat torakoskopickou cestou, potom efekt bývá až kolem 90 % (226, 247).

K zavedení endoskopie do hrudní chirurgie došlo až v roce 1910 a k observaci pleurální dutiny ho užil profesor interní medicíny *Hans Christian Jacobeus* v plicním sanatoriu ve Švédsku (96). V začátcích se používaly rigidní tubusy bez užití světlovodu (99).

Bezpečnost VTS metody dokládá nízká letalita do 0,5 % (205). Vyšší výskyt komplikací u nemocných, operovaných pro maligní výpotek, je dán celkovým stavem nemocného, pokročilostí nádorového onemocnění a je v rozmezí 0,5 % - 1,5 % (212). Krvácení z povrchu tumorem postižené plicí nebo z interkostální artérie při zavádění portu často u kachektických nemocných či nemožnost kolapsu plicní tkáně, jsou řešeny konverzí výkonu na torakotomii.

Prolongovaný vzduchový únik z poraněné plicní tkáně portem nebo bioptickými klíšťkami bývá řešen déletrvající hrudní drenáží. Přetrvávající zbytková dutina při nádorovém postižení viscerální pleury se spolupodílí na neúspěchu pleurodézý (37).

b) Ekonomické náklady na léčivé přípravky k chemické pleurodézě

Porovnat jednotlivé preparáty jen z ekonomické stránky není snadné, protože některé lze aplikovat hrudní drenáží či při hrudní punkci a jiné jen při nákladnější proceduře, jakou je torakoskopická operace. Základní ekonomická data udává tabulka 2.

Tabulka 2. Schéma doporučené dávky a ceny za léčbu.

Látka	Dávka (g)	Cena/dávku (Kč)	Počet dávek	Celková cena (Kč)
*Teracycline	0,5 - 1	20	1	20
Doxycycline	0,5 - 2	380	2 - 4	1560
Bleomycin	0,05 - 0,1	15000	1	15000
Cisplatina	0,1 - 0,5	4500	2	9000
Talek	5	7	1	7
**PleuraSeal™	4	5500	2	11000

Částečně upraveno dle: Walker-Renard, P.B., Vaughan, L. M., Sahn, S. A.: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med*, 1994, vol.120, s. 56-64. Dickenson, O., Right, R.W. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm*, 2005, vol. 11, s. 340-344.

Pozn.: * - není v ČR v distribuci, ** - experimentální použití

4.5.3.4. Pleuroperitoneální shunt

Nadějným řešením je užití denverského pleuroperitoneálního shuntu. K dlouhodobé funkčnosti je nutná spolupráce nemocného při jeho obsluze. Je nutná denní komprese komůrky podkožně zavedeného shuntu přibližně 200 krát proto, aby se přečerpalo patřičné množství tekutiny a systém zůstal průchodný. Při 1 kompresi se přečerpá jen 1,5 ml tekutiny. Rizikem je i diseminace nádorových buněk do peritoneální dutiny (166).

4.5.3.5. Pleurovenózní shunt

U paliativní léčby maligních výpotků je tato léčba diskutabilní i z pohledu možné hematogenní diseminace nádorových buněk (167).

Relativní nevýhodou obou systémů je jejich vysoká cena. Uvedené systémy naše pracoviště k léčbě dosud z mnoha důvodů neužívá.

4.5.3.6. Pleurektomie a pleurabraze

Metody, ale i výše uvedené shunty, nepatří mezi rutinní léčbu maligních výpotků. Jedná se o výkony chirurgicky náročné s větším operačním rizikem pro nemocného. Jsou indikovány individuálně za ještě přísnějších podmínek, než je volba léčby pleurodezou. Jisté opodstatnění mají tam, kde je refrakterní odpověď na intrapleurální léčbu s příznivým KPS.

Relativní kontraindikací bývá i to, že není radikálně vyřešen primární nádor. Častější metodou je volba kompromisního řešení, jakým je parciální nástěnná pleurektomie, při prováděné torakoskopii. Dojde k navození lepší adherence plicní tkáně ke stěně hrudní. Hrozí větší riziko krvácení s konverzí torakoskopie v torakotomii se všemi možnými důsledky pro nemocného.

Jinou otázkou je radikální chirurgická léčba maligního mezoteliomu pleury. Dnes se užívá multimodální přístup. Neoadjuvantní terapie, chirurgická léčba v rozsahu extrapleurální pleuropneumonektomie a radioterapie (61). Výsledky ovlivňuje nejen zkušenost operačního týmu, ale mnohdy předoperačně obtížná histologická klasifikace mezoteliomu. Sarkomatózní forma vykazuje dvouleté přežití jen okolo 16 % nemocných, naproti tomu epiteliální forma pětileté přežití až v 21 % (72). Opodstatnění rozsáhlých resekcí se opírá o skutečnost, že onemocnění vzácně metastázuje (34). Při úvaze o chirurgické léčbě by mělo platit, že pooperační letalita nesmí být vyšší, než procento dlouhodobě přežívajících (72).

4.6. Nové perspektivy v léčbě

Kombinované léčebné postupy mají za cíl zvýšit účinek jednotlivých léčebných modalit na nádorovou tkáň. Prozatím se užívají v léčbě primárních nádorů pleury a je tedy pochopitelné, že nejvíce jsou tyto postupy rozpracovány v léčbě mezoteliomu pleury, jako jedné z častých příčin tvorby maligního výpotku.

4.6.1. Kombinace léčby chirurgické a chemoterapie

V zásadě jsou jen dvě možnosti kombinace léčby, primární chirurgická léčba s následnou chemoradioterapií, či opačný postup.

4.6.1.1. Adjuvantní chemoterapie

Velkým přínosem by pro nemocného byla možnost radikální chirurgické léčby. Na ní by navázala adjuvantní chemoterapie či radioterapie (188). Takový postup je ale vhodný jen u malého počtu nemocných v časném stádiu onemocnění.

4.6.1.2. Neoadjuvantní chemoterapie

Cílem cytostatické léčby před uvažovaným chirurgickým výkonem je zmenšení a ohraničení nádoru, které v druhé době umožní radikální chirurgické odstranění (246).

4.6.2. Bioterapie

Základní ideou léčby je blokáda různých růstových receptorů na povrchu nádorových buněk, například receptoru epidermálního růstového faktoru za použití monoklonálních protilátek. Tyto možnosti jsou prozatím ve stádiu experimentu (222).

Jiným typem specifických protilátek lze inhibovat angiogenezi blokováním receptorů VEGF (vascular endothelial growth factor). Potlačením bohatého cévního zásobení nádoru dojde k nekróze nádorových buněk na principu disproporce potřeby a přísunu živin k rychle rostoucím nádorovým buňkám s vysokým metabolismem (129).

4.6.3. Imunoterapie

Základní ideou aplikace různých cytokinů je snaha zvýšit imunitní systémovou odpověď organismu a zvýšit protinádorovou aktivitu. Nejlepší efekt byl prozatím dosažen po aplikaci interleukinu (133, 184).

4.6.4. Fotodynamická terapie

Některé látky ze skupiny temoporfinů selektivně zvyšují citlivost nádorových buněk na elektromagnetické vlnění přesně definované vlnové délky. Následným ozářením laserovým paprskem dané vlnové délky dojde jen k rozpadu nádorových tkání a okolní zdravá tkáň není postižena. Nádorové buňky mohou pohltnout až šestinásobek fotosenzibilní látky oproti zdravým buňkám. Obtížný je zatím timing užití laseru na dobu, kdy je koncentrace dané

látky v nádorových tkáních nejvyšší. Problémy přináší i určení přesně definované vlnové délky pro jednotlivé typy nádorového bujení (209).

4.6.5. Hypertermie

Vlastní hypertermie – hypertermická peroperační chemoterapie (HIPEC) představuje laváž tělní dutiny cytostatikem, zahřátým na určitou teplotu (51,171). Cytostatikum, které je zahřáté na teplotu 42 - 43 °C (Celsia) a po celou dobu je tato teplota udržována, výrazně lépe proniká do nádorové tkáně a lokálně destruuje nádorové buňky (3). Někteří doporučují použití HIPEC v paliativní léčbě a po chirurgické cytoredukci nádoru (130).

4.6.6. Genová terapie

Pokud se zjistí, že nádorový růst je způsoben defektem určitého genu nebo jeho části, bude možné úsek vyměnit. První experimentální výsledky přináší léčba maligního mezoteliomu, u kterého lze prokázat mutaci genu regulujícího proteiny buněčného cyklu. Snahou je nahradit chybějící úsek genu transdukcí pomocí adenovirového nosiče (63).

Z experimentu do klinických studií přechází terapie „sebevražednými“ geny. Princip spočívá v podání netoxické látky, která se inkorporuje do tumoru. Tam je geneticky aktivována k přeměně v toxický metabolit, který vyvolá vnitřní destrukci nádorových buněk (203).

5. Zánětová reakce organismu

5.1. Zánět

Zánět je primární obranná reakce, jejímž cílem je zneškodnění působící noxy. Důležitou funkcí je indukce specifické imunity s následnou regenerací a reparací poškozených tkání. Tento obranný mechanismus lze pozorovat už na fylogeneticky nejnižších živočišných úrovních. Základ každé reakce je ohraničování poškozené nebo infikované tkáně a likvidace ložiska i za cenu poškození vlastní tkáně v okolí. Demarkační aktivitou s tvorbou granulomů reaguje v řadě situací i lidský organizmus. Ohraničuje cizí těleso, či porušenou

ischemickou oblast. V procesu vývoje byla jednoduchá forma obohacena o mnohé typy buněk a široké spektrum humorálních faktorů. První ucelenou představu o významu zánětu (a klíčovém postavení fagocytózy v něm) vytvořil již v roce 1903 *Ilja Iljič Mečnikov* (131). Před vytvořením pojmu zánětu určili patologičtí anatomové jeho hlavní znaky: *tumor, dolor, rubor, calor, functio laesa*. Jsou u viditelných forem reakce platné dodnes (131). **Nespecifické** zánětové pochody se rozvíjejí jako odpověď organismu na fyzikální nebo chemické noxy, sterilní poranění, poškození a degeneraci tkáně.

Specifické zánětové pochody vznikají jako odpověď na napadení těla patogenními mikroorganismy. Oba mechanismy zahrnují soubor vrozených i získaných obranných, regulačních a (v určitém rozsahu) i poškozujících mechanismů. Podle klinického obrazu se rozlišují místní a celkové, akutní a chronické záněty, podle povahy vyvolávající noxy aseptické a septické záněty (154). V zánětu se vedle aktivit imunitních nástrojů uplatňují i aktivity centrálního a periferního nervového systému (například neuropeptidy), hormonálního systému, koagulačního, antikoagulačního, kininového a dalších systémů. Důležité jsou „malé peptidy“, štěpy lipidů (prostaglandiny, tromboxan, leukotreny) i některé složky sacharidového metabolismu. Významné jsou i reaktivní (a toxické) kyslíkové a dusíkové intermediální produkty (155).

5.1.1. Patofyziologie zánětové reakce

Po kontaktu krve s cizím materiálem dochází k aktivaci bílkovinných a buněčných elementů krve a plazmy (17). Zánětová reakce je spuštěna po aktivaci imunokompetentních buněk, které produkují celou řadu mediátorů (91). Jsou zodpovědné za obraz orgánové dysfunkce (161). Některé mediátory mají synergický efekt. Výsledkem celé řady imunitních pochodů je soubor reakcí, které slouží k tomu, aby byla cizorodá látka detekována, izolována a zničena. Intenzita reakce ale musí mít vnitřní kontrolní mechanismy, které zabrání přílišné rozkolísanosti prozánětových a protizánětových mechanismů. Pokud je systém vychýlen příliš na stranu prozánětovou, dojde k rozvoji systémové zánětové reakce (22).

Klinická manifestace systémové zánětové reakce organismu, která se nejprve projeví selháváním plic a ledvin s poruchou krevní koagulace, se nazývá syndrom multiorgánové dysfunkce (170).

Pokud je tomu opačně, může se vyvinout kontraregulační antagonistická reakce (CARS) a organismus působením autoprotilátek zamezí v pokračování zánětové reakce (30, 176). Některé základní mediátory spektra zánětové reakce udává tabulka 3.

Tabulka 3. Důležité mediátory zánětové reakce

Buněčná složka	Bílkovinná složka	Humorální složka
Neutrofilly	Prokoagulační	Cytokiny
Trombocyty	Kalikrein-kininová	Chemokiny
Monocyty	Komplementová	Proteolytické enzymy
Endoteliální buňky	Fibrinolytická	xxxxxxxxxxxx

Upraveno dle různých autorů (114).

5.1.1.1. Cévní reakce

Nastupuje bezprostředně po poškození tkáně a trvá několik hodin. Po krátkodobé vazokonstrikci se v oblasti zvyšuje prokrvení, které spolu s bloádou mízních kanálků vede k edému. Na vazodilataci se podílí hlavně histamin, serotonin a bradykinin. Následnou reakcí je únik krevní plazmy s bílkovinnou složkou včetně fibrinogenu do intersticia. Současně se zvyšuje viskozita krve a zpomaluje se její tok. To, spolu s aktivací koagulačního systému a vystupňováním agregace trombocytů, vede k tvorbě mikrotrombů cévního řečiště (173). Cévní změny usnadňují i průnik leukocytů do zánětového ložiska. Chemotaxí unikají z dilatovaných cév granulocyty, lymfocyty, trombocyty i monocyty; pasivně jsou strhávány erytrocyty a je vystupňována proliferace fibroblastů. Z fibrinogenu se postupně vytváří fibrinová síť (175).

5.1.1.2. Humorální reakce

Vazbou plazmatických bílkovin na povrch cizorodé látky se aktivuje kaskáda krevního srážení a uvolňuje se řada humorálních působků, z nichž nejvýznamnější je kalikrein. Ten aktivuje buněčnou složku celé reakce - hlavně neutrofilly (91).

Důležitou složkou humorální odezvy je systém komplementový z 11 makromolekul frakce β – globulinů. Hlavním účelem jeho aktivace je identifikace a eliminace cizorodé látky z organismu, a proto má důležitou roli v rozvoji zánětové reakce (91). Existuje více cest aktivace komplementového systému, všechny vyústí v tvorbu enzymu C3 – konvertázy (91). Při jeho štěpení se uvolňuje řada dalších mediátorů, z nichž nedůležitější je histamin, mediátor z žírných buněk a bazofilů (115). Společně s bradykininem patří mezi nejsilnější vazodilatační látky. Ovlivňuje hladkou svalovinu cév a zvyšuje permeabilitu kapilár. Jejich

vlivem na volná nervová zakončení se vytváří bolestivá reakce organismu (91, 115). Převahou oxidačních reakcí v organismu vznikají volné kyslíkové radikály (91).

5.1.1.3. Buněčná reakce

V ohnisku akutní zánětové reakce stoupá aktivita granulocytů (11). Později se zapojují i monocyty a makrofágy, žírné buňky a elementy z cévních stěn a pojiva (138). Významnou roli má tumor necrosis factor (TNF) a destičkový aktivátor (PAF), které jsou produkovány aktivovanými monocyty a makrofágy (12). Umožňují leukocytům zachytit se na stěnách cév a účinkem chemotaxinů proniknout do zánětem postiženého intersticia. Vedle granulocytů pronikají do ložiska i monocyty, lymocyty a trombocyty, vytvářející četné enzymy a protimikrobní látky (154).

Působením prozáněťových chemotaktických mediátorů (např. histaminu, trombinu) a záněťových cytokinů dochází v granulocytech a endotelových buňkách k aktivaci adhezních molekul. Tyto aktivované neutrofile adherují k endotelu cév a kapilár a produkují další cytotoxické působky, hlavně volné kyslíkové radikály, proteolytickou látku elastázu a vazoaktivní lyzozomální enzymy. To vše vede k dalšímu zvýšení propustnosti kapilár s největším negativním destrukčním vlivem především na plicní parenchym (11, 91).

5.1.2. Projevy zánětové reakce organismu

Vnější projevy složitých řetězců změn v organismu lze monitorovat a dané parametry (celková teplota, bolest, koncentrace leukocytů, C-reaktivní protein) měřit. Z výsledků je možné usuzovat na intenzitu obranné odezvy organismu. Stejně tak lze, pomocí různých projevů zánětové reakce a hlavně dynamiky jejich změn, posuzovat i úspěšnost příslušné léčby. Některé z vnějších projevů zánětu a dynamika jejich změn byly použity i v této práci.

5.1.2.1. Zvýšená teplota a horečka

Zvýšení celkové tělesné teploty nad fyziologickou mez patří k přirozeným obranným mechanismům a bývá prvním projevem každé formy zánětu. Zvýšení teploty v oblasti lokalizovaného zánětu je možno pokládat za projev „místní“ horečky. Horečku vyvolávají nízkomolekulární endogenní pyrogeny, vytvářené především aktivovanými monocyty, makrofágy, lymfocyty a neutrofilními leukocyty. Uvolňují se vlivem řady mikrobiálních složek a produktů fagocytózy. Jejím vlivem se zvyšuje pohyblivost leukocytů a monocytů i jejich fagocytární schopnost. Aktivuje se řada metabolických procesů (154). Měření tělesné

teploty a teploty v tělních dutinách patří k základnímu monitorování celkové zánětové odezvy organismu na zevní podněty. První zmínky o systematickém měření tělesné teploty za účelem diagnózy chorob sahají do začátků 19. století (105).

5.1.2.2. Bolest

Aktivací komplementového systému se uvolňuje řada mediátorů, z nichž nejdůležitější je histamin, mediátor z žírných buněk a bazofilů. Společně s bradykininem patří mezi nejsilnější vazodilatační látky, působící přímo na volná nervová zakončení a tím vytváří bolestivou reakci (91). Bolest je projev individuální a nepatří mezi objektivní kritéria zánětu. Lze jí kvantifikovat a objektivizovat například pomocí stupnice bolesti. Vizualní analogové škály (VAS) dle *Scotta-Huskissona* (209). Na stupnici 0 – 10 lze rozlišovat 3 stupně intenzity bolesti:

0 – 3 → žádná či mírná bolest

4 – 6 → mírná až střední bolest

7 – 10 → silná až nesnesitelná bolest

5.1.2.3. Počet leukocytů

Přesnější výpovědní hodnotu vývoje zánětu má monitorace počtu leukocytů v krvi a hlavně sledování dynamiky jejich změn. V prvotní fázi zánětu se často pozoruje pokles počtu leukocytů, který je způsoben přesunem a jejich ztrátou při adhezenci k cévnímu endotelu. Počáteční deplece je rychle vyrovnána hyperprodukcí v kostní dřeni s následující leukocytózou (94).

5.1.2.4. C – reaktivní protein (CRP)

Ke sledování dynamiky zánětu se používá monitorace hodnot C- reaktivního proteinu (CRP). Jedná se o pentamerický protein, který se tvoří v játrech. Byl popsán *Tilletem* a *Francisem* v roce 1930 (231). Název vychází ze schopnosti precipitovat C - polysacharid pneumokoků (224). CRP je schopen rozeznat nejen cizí bakterie, ale také vlastní poškozené buňky a tím umožnit jejich odstranění makrofágy a komplementovým systémem. Na makrofázích je receptor pro CRP, tzv. makrofágový Fc receptor pro Imunoglobulin G (26).

Za fyziologického stavu se sérové koncentrace CRP se pohybují v referenčních mezích 0 - 10 g . l⁻¹. Fyziologická hodnota koncentrace CRP v séru bývá vyšší u žen než u mužů a

u obou pohlaví se zvyšuje s věkem. Vyšší hodnoty sérového CRP je u kuřáků reakcí na poškození tkání chronickou expozicí kouřem (108).

Koncentrace v séru stoupá za 6 až 9 hodin po inzultu a vrcholu dosahuje v průměru 3. den. Je nejrychleji „reagujícím“ proteinem na zánětový podnět a jeho hodnoty závisí na vyvolávajícím faktoru zánětu a na jeho intenzitě (108). U bakteriální infekce jsou změny koncentrace významně vyšší, než u virových inzultů (108). Tvorba CRP je indukována hlavně interleukinem - 6 (IL - 6), který je produkován v místě zánětového poškození tkání makrofágy. Menší vliv na jeho tvorbu mají prozánětové cytokiny jako interleukin 1 (IL - 1) a tumor nekrotizující faktor (TNF- α) (40).

Hodnoty CRP korelují s hodnotou BMI a dokonce s ukazateli centrální obezity, jakými jsou obvod pasu a objem viscerálního tuku. Působí to nadprodukce IL - 6 v adipocytech viscerálního tukové tkáně, který je cestou vena portae transportován do místa tvorby CRP - do jater (248). Na individuální variabilitě CRP v populaci se podílejí i genetické faktory: polymorfismus genu pro CRP i genu pro IL - 6 (21).

5.1.3. Nejdůležitější cytokiny ve vztahu ke klinické studii

Cytokiny jsou solubilní obranné mediátory organismu. Různé typy buněk mohou produkovat stejné cytokiny a naopak stejný typ buněk může tvořit různé cytokiny. Dělí se na cytokiny prozánětové a protizánětové (4).

Variabilita produkce se vysvětluje vlivem velkého podílu genetické predispozice (163). Na produkci cytokinů má také vliv nutriční (47).

Některé nemoci, například ateroskleróza a zvláště pak neoplastické choroby, tvorbu cytokinů také ovlivňují (27). Velmi pevnou vazbou příslušného cytokinu na specifické membránové receptory buněk se aktivují intracelulární buněčné mechanismy (68).

Některé cytokiny byly zkoumány z pohledu imunitní reakce organismu. Mnohé z nich lze užít nejen k diagnostickým účelům, ale i k terapii nádorových chorob. V současnosti je známo okolo 120 různých mediátorů, ale dosud jen 10 % z nich se klinicky užívá (144). Některé lze použít jako ukazatele průběhu nemoci a dle dynamiky změn jejich koncentrace v tělesných tekutinách je možno stanovit prognózu onemocnění (32).

Cytokiny mohou být významným prognostickým faktorem u nemocných s vysokým rizikem rozvoje septického stavu (128).

Některé změny koncentrací v séru a v pleurální tekutině mohou napomoci v diagnostice či predikci úspěchu terapie recidivujících pleurálních výpotků (195).

Prozáněťové cytokiny mají velmi krátký biologický poločas a za fyziologických podmínek mají v séru nulové hodnoty, jejich zvýšení může velmi rychle (v intervalu 0 - 3 hodiny) signalizovat kontakt organismu se zánět vyvolávajícím podnětem. Klinickému uplatnění brání dosud jejich vysoká cena, a proto se užívají prozatím spíše v experimentu nebo klinických studiích. Jisté uplatnění mají v neonatologii nebo v intenzivní medicíně (18).

a) Interleukin - 1 (IL - 1)

IL - 1 je souhrnný název pro Interleukin - 1 alfa (IL - 1 α) a Interleukin - 1 beta (IL - 1 β). Tvoří ho dva příbuzné proteiny, které mají společný buněčný receptor. Byl izolován koncem 70. let. Jeho předchůdce lze prokázat u ještěrek, ryb i některých bezobratlých organismů. Vzniká v polymorfonukleárních leukocytech a monoklonárních fagocytech, menší množství tvoří T a B - lymfocyty, epitelové a endotelové buňky a fibroblasty. Jeho vlivem se stupňuje proliferace, diferenciaci a funkční aktivita T a B - lymfocytů a monocytů. Lze ho detekovat v plazmě u nemocných v sepsi. Ovlivňuje i tvorbu CRP (144).

b) Interleukin - 6 (IL - 6)

IL - 6 vzniká v lymfocytech, fibroblastech a monocytech. Biochemicky se jedná o glykoprotein. Aktivuje T a B - lymfocyty a indukuje tvorbu CRP v játrech (183). Analýza jeho sérové hladiny může poskytnout velmi rychlý laboratorní obraz probíhající akutní fáze bakteriálního zánětu (18).

c) Interleukin - 8 (IL - 8)

IL - 8 patří mezi chemokiny granulocytů a ovlivňuje jejich chemotaxi (83).

d) Tumor necrosis factor alpha (TNF - α)

TNF - α je primárním mediátorem zánětu. Produkují ho mononukleáry, má pleiotropní efekt na cílové buňky. Způsobuje dysfunkci či selhání orgánů u sepse. Má zřejmě významnou úlohu v koordinaci záněťové odpovědi a aktivaci cytokinových sítí (214).

e) Proteiny akutní fáze zátěže organismu (PAF)

PAF odrážejí aktivaci cytokinové kaskády. Jejich zdrojem jsou jaterní buňky (69).

5.1.4. Buněčné membránové receptory

Membránové receptory TLRs (Toll-like receptors) slouží k identifikaci extracelulárně lokalizovaných patogenů. Jsou nejvíce zastoupeny na tzv. klíčových buňkách přirozené imunity, především na makrofázích. Pomocí receptorů TLR jsou rozpoznávány nejen patogenní mikroorganismy, ale i patologické signály z vnitřního prostředí organismu. Identifikace nebezpečných vzorů pomocí TLR receptorů spustí vnitřní buněčné dráhy, které se pak podílejí na rozvoji zánětové reakce (113). Identifikace nebezpečných vzorů pomocí TLR receptorů zahájí stimulaci nitrobuněčných drah a iniciují zánětovou reakci (103).

a) TLR – 2, TLR – 4

Receptory bílkovinné povahy jsou na povrchu cytoplazmatických membrán monocytů, makrofágů, dendritických buněk a granulocytů. Toll-like receptory stojí v první linii obrany proti patogenům. Navázáním cizorodé molekuly na Toll-like receptor je spuštěna kaskáda produkce cytokinů, které aktivují T a B - lymfocyty. Dosud je jich identifikováno okolo 10. Každý má jinou funkci a váže se na něj specifický ligand (113).

Studie na zvířecích modelech ukázaly, že aktivace receptorů TLR - 2 a TLR - 4 pomocí nebakteriálních podnětů hraje důležitou úlohu v rozvoji orgánové dysfunkce (59).

b) TREM – 1

Je spouštěcí receptor produkováný myeloidními buňkami (182). Patří mezi důležité regulátory vrozené imunity a jeho hlavní funkcí je zesilovat zánětovou odpověď na infekční podněty (71). V současnosti se TREM -1 začíná užívat k odlišení sepse od aseptického zánětového podnětu. V experimentu na myších se například prokázalo, že zablokováním TREM -1 lze organismus ochránit před septickým šokem (178).

c) CD – 163

Solubilní CD -163 je vychytávací (scavengerový) receptor pro hemoglobin. Vyskytuje se hlavně na monocytech a makrofázích. Jeho exprese je indukována IL - 6 a glukokortikoidy. Vzhledem k solibilitě se snadno uvolňuje do tělních tekutin. Největší koncentrace dosahuje v období střední a doznívající fáze zánětu. Má protizánětový význam a dynamika jeho změn může sloužit jako indikátor průběhu zánětové reakce (158).

d) CD – 64

CD - 64 je receptor pro IgG. Vyskytuje se na aktivovaných makrofázích, monocytech a aktivovaných granulocytech. Jeho expresi na příslušných buňkách zvyšují prozáněťové faktory (57).

e) Fas receptor (FasR, CD - 95, Apo - 1)

Fas receptor je bílkovina, která se skládá ze 325 aminokyselin. Nachází se na povrchu většiny buněk, jeho aktivací je spouštěna tzv. programovaná buněčná smrt, a proto se nazývá též „receptor smrti“. Hraje důležitou roli v regulaci imunitní odpovědi. Nepodílí se přímo na ničení poškozených buněk. Tím, že odstraňuje přebytečné cytotoxické T-lymfocyty, zabraňuje extrémním imunitním reakcím (219).

5.1.5. Faktory snižující záněťovou reakci

Jelikož je snahou vyvolat silnou lokální záněťovou reakci v pleurální dutině, je nutné vědět, které mechanismy a léky mohou očekávanou reakci výrazně snížit.

V experimentu na zvířatech se prokázala redukce tvorby pleurálních adhezí po podání kortikosteroidů a nesteroidních protizáněťových látek (221, 245). I když nejsou známy randomizované studie, které by podobný efekt prokázaly u lidí, doporučuje se před zamýšlenou pleurodézou vyřadit příslušné léky a k analgezii použít opiáty (227). Pleurodézu může snížit útlum aktivace kaskády koagulace po podání heparinu jak v prevenci, tak i v léčbě tromboembolické nemoci (181). Intenzitu záněťové reakce může výrazně snížit i masivní podávání volumexpandérů na bázi hydroxyetylškrobu (119).

6. Cíle práce

V naší klinické práci se setkáváme s nemocnými, u kterých po předchozí nákladné léčbě základního nádorového onemocnění, přetrvává opakovaná tvorba výpotku v pleurální dutině, která bývá příčinou dušnosti. Dosud jedinou efektivní možností léčby je navození aseptické pleuritidy. Intenzita celkové a lokální reakce nebyla dosud měřena a objektivizována. Běžně se k monitoraci celkové zánětové reakce v klinické praxi využívá, jako nejrychleji reagující ukazatel, protein CRP. Vzestup hodnot CRP v séru lze zaznamenat nejdříve za 9 a více hodin po kontaktu s vyvolávající noxou. Maximum hodnot bývá dosaženo 3. den.

Cílem práce bylo objektivizovat průběh změn v zánětové reakci po podání talku do pleurální dutiny a nalézt časněji detekovatelné zánětové ukazatele. Na základě zjištěných změn vybraných ukazatelů zánětu by bylo možné modifikovat další léčbu například ještě v období zavedeného hrudního drénu.

a/ Na standardním paliativním postupu léčby maligních pleurálních výpotků u vybrané skupiny nemocných objektivizovat zánětovou reakci organismu na intenzivní zevní chemický podnět.

b/ Porovnat klinický efekt léčby s dynamikou vybraných změn celkových zánětových ukazatelů, které jsou v klinice rutinně používány (celková tělesná teplota, hodnota leukocytů v krvi a koncentrace C-reaktivního proteinu v séru).

c/ Zhodnotit senzitivitu lokální zánětové reakce jako nové metody k možné predikci efektivity paliativní léčby maligních pleurálních výpotků na základě sledování dynamiky změn pleurálních hodnot buněčných populací a dynamiky změn v expresi vybraných membránových buněčných receptorů.

d/ Na základě vyhodnocených dat navrhnout optimální léčebný postup u recidivujících maligních pleurálních výpotků.

7. Materiál a metodika

7.1. Soubor nemocných

V období od ledna 2009 do prosince 2010 byla na Kardiochirurgické klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Hradci Králové provedena torakoskopická pleurodéza pomocí aplikace talku u 57 nemocných s cytologicky prokázaným recidivujícím maligním pleurálním výpotkem.

Před plánovaným výkonem byl zhodnocen celkový biologický stav nemocného s reálnou prognózu doby přežití. Prognóza doby přežití byla stanovena minimálně na tři měsíce ve vztahu k základní diagnóze. Do vlastního souboru bylo zařazeno 47 nemocných, u kterých byla v minulosti provedena minimálně třikrát hrudní punkce nebo hrudní drenáž. Jednalo se o 29 (61,7 %) mužů a 18 (38,3 %) žen. Věkový interval byl 42 - 80 let a průměrný věk 65 let. Ve snaze o eliminaci některých faktorů, které by mohly zánětovou reakci ovlivnit, bylo 10 nemocných ze studie na základě níže uvedených indikačních a eliminačních kritérií vyřazeno.

Soubor nemocných s přehledem diagnóz a rozdělený dle pohlaví udává tabulka 4. Retrospektivně byl soubor rozdělen na skupinu 40 nemocných (A) s dobrým efektem léčby bez recidivy výpotku a skupinu 7 nemocných (B), u které bylo nutné v průběhu 9 měsíční monitorace intervenovat opakovanou punkcí, či drenáží. Množství výpotku v mililitrech jednak v době přijetí, jednak i v čase sledování udává tabulka 5. Základní demografická data souboru udává tabulka 6. Přehled základních diagnóz maligního onemocnění udává tabulka 7. Vybrané závažné přidružené choroby s možným vztahem k průběhu léčby udává tabulka 8. Standardní laboratorní ukazatele udává tabulka 9.

Tabulka 4. Diagnózy základního maligního onemocnění

Diagnóza	M (muži) n (%)	Ž (ženy) n (%)
karcinom plic	15 (51,7)	2 (11,1)
metastázy	-----	-----
- ca prsu	0	6 (33,3)
- ca ovária	0	2 (11,1)
- ca GITu	8 (27,5)	2 (11,1)
- lymfomu	1 (3,4)	0
- ca ledvin	0	1 (5,5)
maligní mezoteliom	3 (10,3)	2 (11,1)
maligní tymom	2 (6,8)	0
neuroendokrinní tu	0	1 (5,5)
tumor mediastina	0	2 (11,1)
Σ	29	18

GIT - gastrointestinální trakt, ca - karcinom, n - počet nemocných

Tabulka 5. Množství pleurálního výpotku u obou skupin* (ml)

Čas (měs.)	A	B	p - value
P	1000 (500 - 2000)	1500 (1000 - 2500)	0,0014
D	200 (100 - 500)	400 (300 - 600)	0,121
1	200 (100 - 500)	800 (300 - 1000)	<0,001
3	250 (150 - 500)	700 (300 - 1000)	<0,001
6	250 (150 - 400)	950 (800 - 1250)	<0,001
9	250 (200 - 400)	1150 (850 - 1200)	<0,001

* - medián (minimum – maximum),

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

P - hodnota při příjmu nemocného, D - hodnota při propuštění nemocného

Tabulka 6. Demografická data souboru

	A n (%)	B n (%)	p - value
M (muži) n (%)	24 (60)	5 (71,4)	-
Ž (ženy) n (%)	16 (40)	2 (28,6)	-
průměrný věk (roky) ¹	66 (42 - 80)	71 (49 - 80)	0,748
BMI ¹	25 (22 - 29)	22 (21 - 25)	0,002
torakoskore* ¹	5,1 (2,7- 8,2)	7,1 (5,2 - 7,9)	0,002
počet punkcí ¹	3 (2 - 4)	5 (3 - 5)	< 0,001
objem tekutiny před výkonem** ¹ (ml)	1000 (500 - 2000)	1500 (1000 -2500)	0,011
VAS*** ¹ při přijetí	2 (1 - 3)	2 (2 - 3)	0,779

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby
n - počet nemocných, BMI - Body mass index

* - Falcoz, P. E., Massim „, Brouchet, L., Chocron, S. et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): Risk model for in hospital death in 15183 patients requiring thoracic surgery. *A J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, vol.133, s. 325-332.

** - objem tekutiny dle UZ vyšetření 24 ± 3 hodiny před operací, *** - VAS - Vizuální analogová škála bolesti, ¹ - medián (minimum – maximum)

Tabulka 7. Základní diagnózy ve vztahu k efektu léčby

Diagóza	A n (%)	B n (%)	Total n (%)
karcinom plic	14 (35,0)	3 (42,9)	17 (36,2)
metastázy	-----	-----	-----
- ca prsu	5 (12,5)	1 (14,3)	6 (12,8)
- ca ovária	2 (5,0)	0	2 (4,2)
- ca GITu	9 (22,5)	1 (14,3)	10 (21,3)
- lymfomu	1 (2,5)	0	1 (2,1)
- ca ledvin	1 (2,5)	0	1 (2,1)
maligní mezoteliom	3 (7,5)	2 (28,6)	5 (10,6)
maligní tymom	2 (5,0)	0	2 (4,2)
neuroendokrinní tu	1 (2,5)	0	1 (2,1)
tu mediastina	2 (5,0)	0	2 (4,2)
Σ	40 (100)	7 (100)	47 (100)

GIT - gastrointestinální trakt, ca - karcinom, tu – tumor

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby
n - počet nemocných

Tabulka 8. Přidružené diagnózy ve vztahu k efektu léčby

	A n (%)	B n (%)	p - value
CHOPN	16 (40,0)	4 (57,1)	0,438
Chronický nikotinizmus	21 (52,5)	5 (71,4)	0,436
Intersticiální plicní proces	7 (17,5)	3 (42,8)	0,154
Pleuropneumonie v anamn.	12 (30,0)	1 (14,3)	0,655
Arteriální hypertenze	29 (72,5)	3 (42,9)	0,187
Srdeční selhání v anamn.	2 (5,0)	2 (28,6)	0,099
Diabetes mellitus	12 (30,0)	3 (42,8)	0,663
ICHS	24 (60,0)	2 (28,6)	0,216
IM	6 (15,0)	1 (14,3)	1
CMP	2 (5,0)	1 (14,3)	0,390

CHOPN - chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální, ICHS - ischemická choroba srdeční,

IM - infarkt myokardu, CMP - cévní mozková příhoda

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

n - počet nemocných

Tabulka 9. Vstupní laboratorní parametry*

	A	B	p - value
Hemoglobin ($\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	130 (100 - 142)	124 (98 - 132)	0,027
Hematokrit (%)	31 (26 - 42)	28 (26 - 33)	0,023
Trombocyty ($10^9 \cdot \text{l}^{-1}$)	256 (132 - 336)	150 (145 - 254)	< 0,001
Leukocyty ($10^9 \cdot \text{l}^{-1}$)	5,1 (3,9 - 8,4)	4,9 (3,9 - 7,0)	0,308
INR	1,2 (0,9 - 1,5)	2,02 (1,6 - 2,4)	< 0,001
APTT	1,09 (0,9 - 1,3)	1,3 (0,9 - 1,3)	0,008
ALT ($\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$)	1,07 (0,24 - 2,02)	2,4 (1,02 - 2,9)	< 0,001
AST ($\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$)	0,99 (0,4 - 2,1)	1,3 (0,86 - 2,2)	0,070
S - bilirubin ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	11 (5 - 26)	26 (12 - 29)	< 0,001
S - kreatinin ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	79,5 (63,0 - 118,0)	101 (79 - 132)	< 0,001
S - urea ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	8,1 (4,5 - 12,0)	10 (8,8 - 15,0)	0,001
Totální protein ($\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$)	72,5 (61,0 - 81,0)	64 (58 - 71)	< 0,001
S - CRP ($\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$)	11,0 (10,0 - 19,0)	9 (8 - 17)	0,062

* - medián (minimum – maximum)

INR - international normalization ratio, APTT - activated partial thromboplastin time, ALT - alanine transaminase, AST - aspartate aminotransferase, S - sérový, CRP- C-reaktivní protein

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

7.1.1. Vstupní indikační výběrová kritéria k zařazení do studie

- a/ Průkaz maligního výpotku z cytologie.
- b/ Třetí či další odlehčovací hrudní punkce nebo hrudní drenáž.
- c/ Zkracující se interval mezi hrudními punkcemi.

7.1.2. Eliminační výběrová kritéria k vyřazení ze studie

- a/ Probíhající chemoterapie.
- b/ Probíhající kortikoterapie.
- c/ Probíhající léčba heparinem nebo prevence nízkomolekulárními hepariny.
- d/ Probíhající léčba nesteroidními analgetiky nebo antiflogistiky.
- e/ Vstupní sérová hodnota koncentrace CRP vyšší než $20 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$.

7.2. Metodika

Studie byla zaměřena na retrospektivní zhodnocení vybraných celkových a lokálních zánětových parametrů a dynamiky jejich změn po paliativní torakoskopické aplikaci talku do pleurální dutiny u recidivujících maligních pleurálních výpotků. Výsledky byly seřazeny od známých a v klinické praxi běžně užívaných ukazatelů celkových projevů zánětu až po ukazatele dosud neprezentované. Pro názornost a hlavně pro možnost vzájemného vyhodnocení a srovnávání jednotlivých výsledků byla data prezentována stejnou formou a to jak vyjádřením číselných hodnot v tabulkách, tak i vizualizací spojnicovými a sloupcovými grafy. Operační výkon byl prováděn na základě písemného souhlasu nemocného, který je doložen v Informovaném souhlasu s výkonem podle Směrnice SM 65/MET 3 - vzor B₁.

7.2.1. Příprava nemocného k operaci

Nemocní byli přijati den před plánovaným výkonem se základním předoperačním vyšetřením. Vedle standardních biochemických parametrů a krevního obrazu je důležité

aktuální vyšetření CRP. Jeho vysoké vstupní sérové hodnoty vedly k vyřazení nemocných ze sledovaného souboru. Výsledek spirometrie nebyl hodnocen, jelikož masivní výpotek spirometrické hodnoty zkresluje.

7.2.2. Premedikace a vedení anestézie

Předanesteziologická příprava a vedení anestézie probíhaly v souladu se Standardem anesteziologických postupů u hrudních operací ST LA 1.08, platných ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové od 9.1.2008. Nemocní, kteří podstoupili VTS operaci, byli zařazeni do skupiny výkonů typu II.

a) Premedikace

Večer před operací byly na pokyn anesteziologa podány bromazepam 1,5 mg (Lexaurin, Krka, Slovinsko) a bisulepini hydrochloridum 2 mg (Dithiaden, Zentiva, ČR).

b) Úvod do anestézie

Na operačním sále, po zvážení operačního rizika dle škály klasifikace Americké anesteziologické společnosti (ASA), zavedl anesteziolog buď dvě periferní žilní kanyly, nebo centrální žilní kanylu na stejné straně operace. Základní životní funkce byly monitorovány třísvodovým elektrokardiografem (EKG) a neinvazivním měřením krevního tlaku (NIBP) a oxymetrie (SpO_2). Invazivní měření krevního tlaku (IBP) pomocí kanylace arteria radialis bylo užito výjimečně.

V poloze na zádech byl podán sufentanyl v dávce $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Sufenta, Janssen Pharmaceutica N.V., Belgie) a propofol v dávce $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Propofol 1%, „Fresenius“, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, SRN). Myorelaxace byla zajištěna cisatracuriem v dávce $0,1 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Nimbex, GSK, Itálie).

c) Zajištění dýchacích cest - intubace

Nemocný byl zaintubován buď dvouluminovou rourkou Broncho-CathTM Mallinckrodt, nebo orotracheální rourkou PortexTM (Smiths Medical ASD, Inc. Keene, USA) příslušného kalibru. V tom případě byla selektivní ventilace zajištěna použitím blockeru CoopdechTM Endobronchial Blocker Tube (Smiths Medical ASD, Inc. Keene, USA). Správná poloha intubační rourky či blockeru byla bronchoskopicky zkontrolována. Celková anestézie byla udržována sufentanylem v dávce $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (Sufenta, Janssen Pharmaceutica N.V.,

Belgie) a myorelaxace zajištěna cisatracuriem v dávce $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (Nimbex, GSK, Itálie). Epidurální anestézie nebyla použita.

7.2.3. Antibiotická profylaxe

K peroperační profylaxi byl použit Ampicillinum natricum, Sulbactamum natricum (Unasyn, Pfitzer Italia S.r.l.) v dávce 1,5 g intravenózně při úvodu do anestezie. V případě známé alergie na antibiotika penicilinové řady byl podán cefalosporin 2. generace, a to cefuroxim (Axetine, Medochemie Ltd., Limassol Kypr) v dávce 1,5 g. Vzhledem ke krátké operační době postačila jen jedna dávka antibiotika.

7.2.4. Operační technika – videotorakoskopie

Nemocný byl polohován na kontralaterální bok s mírnou flexí polohovatelného operačního stolu k rozevření mezižebří. Po kožní incizi, před zavedením portu pro videokameru, byl digitálně palpován povrch plíce s cílem ozřejmit případné srůsty s hrudní stěnou. Tím byla eliminována možnost poranění plicní tkáně, které pak bývá při karcinomatóze pleury obtížně ošetřitelné.

Výpotek z pleurální dutiny byl odebrán k analýze a postupně odsát. Evakuace byla prováděna postupně v porcích s maximálním jednorázovým objemem okolo 750 ml k zamezení možné komplikace – reexpanzního plicního edému (RPE). Po evakuaci tekutiny a observaci pleurální dutiny byla provedena biopsie nástěnné pleury a rozrušeny případné pleurální srůsty.

Talek byl aplikován v práškové formě do pleurální dutiny v doporučené dávce 5 g pomocí jednoduchého zařízení zavedeným portem. Po talkáži byla provedena vizuální kontrola krvácení a reexpanze plicního křídla. Portem pro videokameru byl zaveden silikonový hrudní drén velikosti 28 F.

Pomocí převlečného kroužku byl drén fixován stehem ke kůži nemocného. Mobilní fixace umožnila manipulaci s drénem - povytahování - v průběhu léčby. První 4 hodiny po výkonu byl systém napojen jen na spádovou drenáž. V průběhu dalších 4 hodin bylo zapojeno aktivní odsávání s kontrolovaným podtlakem - 20 cm H₂O. Hrudní drén byl odstraněn, když byly odpady za 24 hodin < 150 ml.

Videoasistovanou torakoskopii (VATS) užíváme minimálně jen jako konverzi výkonu při anesteziologických nwebo chirurgických komplikacích. V našem souboru jsme jí nepoužili.

7.2.5. Pooperační péče

Komplexní pooperační péče byla zajištěna na jednotce intenzivní péče (JIP) kardiochirurgické kliniky (KCH) nebo na lůžkovém oddělení kliniky anestézie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM). Nemocný byl při splnění extubačních kritérií, jako jsou: vědomí, svalová síla a uspokojivé ventilační parametry ($paO_2/FiO_2 > 50$, $paCO_2 < 50$ mm Hg), extubován na operačním sále. Pokud nebyla tato kritéria naplněna, byl nemocný přeintubován jednoluminovou rourkou a extubován až na JIP. Došlo-li během monitorace k rozvoji oxygenační dysfunkce se saturací hemoglobinu $O_2 < 90$ %, byla zahájena neinvazivní plicní ventilace. Při rozvoji dechové nedostatečnosti s poklesem $paO_2 < 60$ mm Hg nebo vzestupem $paCO_2 > 50$ mm Hg byl nemocný napojen na umělou plicní ventilaci (UPV). Došlo-li během terapie k poklesu koncentrace hemoglobinu < 85 g . l⁻¹, byla podána erymasa. Po stabilizaci základních životních funkcí byl nemocný předán do péče na oddělení intermediální péče a poté na standardní oddělení.

7.3. Odběr pleurálního výpotku

Pleurální výpotek o objemu 5 ml byl odebrán do zkumavky s heparinem – odběrový systém BD Vacutainer® (BD (Becton, Dickinson and Company USA) s komerčně zajištěnou definovanou heparinizací LH 68 I.U. Tím byl eliminován vznik krevních sraženin, které by znemožnily analýzu buněčných elementů.

a) Algoritmus odběru

1. odběr – po zavedení portu pro kameru do pleurální dutiny před odběrem biologického materiálu z viscerální či parietální pleury k histologickému vyšetření či před rozrušováním srůstů.
2. odběr – 2 hodiny po ukončení výkonu na JIP.
3. odběr – první pooperační den v 10.00 hodin na JIP.

Interval od ukončení talkáže do dalšího odběru na jednotce intenzivní péče se pohyboval v rozmezí $2,5 \pm 0,25$ hodiny.

Interval mezi 2. odběrem a 3. odběrem byl v rozmezí 23 ± 1 hodina.

b) Laboratorní metodika

Centrifugací vzorků se oddělila tekutina od buněčných populací. Pleurální tekutina byla zamrazena pro vyšetření některých ukazatelů zánětu pomocí enzymatické imunoanalýzy (sTREM, sCD163, sTLR, sFaS). Buněčná suspenze byla označena pomocí kombinace monoklonálních protilátek. Průtokovou cytometrií bylo analyzováno procentuální zastoupení základních subpopulací leukocytů – podíl lymfocytů, granulocytů a buněk monocyto-makrofágové řady. Úroveň exprese membránových znaků byla hodnocena průběžně bezprostředně po odběru a koncentrace solubilních markerů zánětu byla analyzována s ohledem na časovou dynamiku až zpětně ze zamražených vzorků pleurální tekutiny. Hodnocení parametrů buněčné imunity bylo provedeno pomocí imunofluorescenční analýzy průtokovým cytometrem FACS Calibur (Becton Dickinson, San Jose, USA) na principu velikosti a morfologie buněk. Buňky byly identifikovány na základě leukogatu (specifická exprese membránových znaků CD - 45 a CD - 14). Protilátka proti panleukocytárnímu antigenu CD - 45 byla konjugována s fluorochromem APC (alofykocyanin) a protilátka proti CD - 14 byla konjugována s fluorochromem PerCP (peridin chlorofyl α protein).

7.4. Hodnocení efektu pleurodýzy

a) Kvantifikace množství výpotku

Ke kvantifikaci výpotku byla užitá neinvazivní ultrazvuková metoda - přístroj Toshiba Xario[®] (Toshiba Medical Systems, Sweden) s použitím konvexní sondy 2-5 MHz v předem stanovených intervalech. Metoda je všeobecně uznávána jako dostatečně validní.

b) Kritérium dušnosti

Objektivizovat tento parametr ve vztahu k množství výpotku je komplikované. Každý nemocný je individuálně schopen tolerovat jinou míru dušnosti. Ta závisí na: věku, celkové fyzické kondici (získané v předchorobí), míře tělesné aktivity a fyzické zátěže. Velkou roli má i celkový průběh léčby základního nádorového onemocnění. K těmto proměnným je nutné vztáhnout i některé objektivní výsledky jako například krevní obraz, vazebnou hodnotu hemoglobinu, ale i funkční parametry plic. K objektivizaci míry dušnosti byla použita modifikovaná *Borgova* škála hodnocení subjektivních pocitů, které udává tabulka 10 (31).

Tabulka 10. Borgova škála pro hodnocení subjektivních pocitů dušnosti (0 – 10)

0 žádná	6 velmi silná
1 velmi, velmi slabá	7 těžká
2 velmi slabá	8 velmi těžká
3 lehká	9 velmi, velmi těžká
4 střední	10 maximální
5 poněkud silná	XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Upraveno dle: Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise*, 1982, vol. 14, s. 377-381.

8. Statistické metody hodnocení

Ke statistickému vyhodnocení výsledků byly použity počítačové programy NCSS 2007 (NCSS, USA) a Statistica (StatSoft, USA). Pro jednotonost (data normální i při zamítnutí normality) jsou kvantitativní parametry popsány jako medián a minimum s maximem. K porovnání kvantitativních parametrů mezi skupinami se testovala hypotéza shody vůči alternativě neshody. Byl užit dvouvýběrový *t* – test. V případě zamítnutí normality dat byl použit neparametrický *Mann – Whitney* test. Pokud byla navíc zamítnuta shoda rozptylů, byl použit *Kolmogorov – Smirnov* test.

K porovnání opakovaného měření stejného parametru mezi skupinami v čase byl použit parametrický model jednofaktorové analýzy rozptylu s opakovanými měřeními a mnohonásobným porovnáním *Fisherovým* LSD testem, který porovnává rozdíl mezi skupinami a rozdíl v čase měření. Při porovnání jednotlivých parametrů v čase zvlášť v každé skupině byla testována nulová hypotéza shody parametrů vůči alternativě, že se alespoň dva časové okamžiky liší. Protože se porovnávaly tři časové okamžiky, bylo nutné

použít model rozptylu s opakovaným následným mnohonásobným porovnáním. Pro časté porušení normality nebylo možno v převážné většině případů použít parametrickou verzi ANOVY, ale neparametrickou Friedmanovu analýzu rozptylu. V případě významnosti *Friedmanovy* ANOVY bylo žádoucí sledovat výsledky mnohonásobného porovnání – tj. porovnání dvojic časových okamžiků. K tomu bylo použito neparametrického *Wilcoxonova* testu. Pro specifické hodnocení kvalitativních funkcí bolesti se testovala hypotéza nezávislosti v kontingenční tabulce vůči alternativě závislosti pomocí *Fisherova* přesného testu.

Ke sledování souvislosti mezi imunologickými parametry a kvantitativními veličinami byl použit dvouvýběrový t-test nebo neparametrický *Mann-Whitney*, případně *Kolmogorovův – Smirnovův* test. Souvislost kvantitativních parametrů byla sledována s užitím neparametrických Spearmanových korelačních koeficientů.

V tabulkách byly výsledky příslušných ukazatelů seřazeny tak, že se v čase sledování mezi sebou vždy porovnával: 1. - 2. odběr, 2. - 3. odběr a 1. - 3. odběr.

Pro grafické vyjádření byly použity spojnicové grafy s hodnotami mediánu (s mírou variability minimum - maximum) a s vyznačením hladiny statistické významnosti.

Pro porovnání výsledků mezi skupinami A a B byly v tabulkách výsledky seřazeny tak, že se vždy ve stejném čase mezi sebou porovnávaly hodnoty ukazatelů každé skupiny. Pro grafické vyjádření byly použity sloupcové grafy s hodnotami mediánu (s mírou variability minimum - maximum) a s vyznačením hladiny statistické významnosti.

Dosažené hladiny statistické významnosti jsou v grafech vyznačeny takto:

$p = 0,05 - 0,01$ (*), $p = 0,01 - 0,001$ (**), $p < 0,001$ (***)

Testy byly provedeny na hladině statistické významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

9. Výsledky

Nebyla zjištěna statisticky významná závislost obou skupin na pohlaví ($p = 0,692$) ani na vstupní základní diagnóze maligního onemocnění ($p = 0,917$). Efekt léčby neovlivnily ani přidružené diagnózy, které jsou uvedeny v tabulce 8.

9.1. Peroperační charakteristiky

Byl prokázán statisticky významný rozdíl v množství evakuované tekutiny na operačním sále u obou skupin ($p = 0,012$). Mezi oběma skupinami byl statisticky významný rozdíl i v tekutinové bilanci náhradních roztoků krystaloidů ($p = 0,001$) a koloidů ($p = 0,03$), které byly podány v době dekomprese plic při odsávání pleurální tekutiny. Peroperační parametry udává tabulka 11.

Tabulka 11. Peroperační parametry

	A	B	p-value
délka operace (min.)	45 ± 4	44 ± 4	0,449
evakuace tekutiny na sále (ml)	1150 (600 - 2400)	1450 (1150 - 1750)	0,012
náhradní roztoky (ml)	-----	-----	-----
- krystaloidy	1000 (500 - 1500)	1500 (1500 - 2500)	0,001
- koloidy	0 (0 - 500)	500 (1000 - 1500)	0,030

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

9.2. Pooperační charakteristiky

Na operačním sále bylo ve skupině A extubováno 9 nemocných, ve skupině B žádný. Průměrná doba umělé plicní ventilace po operaci se v obou skupinách lišila a byla delší u skupiny B ($p = 0,013$). Významné rozdíly vykazaly hematologické parametry, především koncentrace hemoglobinu za 12 hodin ($p = 0,003$) a hematokrit již za 6 hodin po operaci ($p < 0,001$). Proto byl zazanmenán i významný rozdíl v počtu indikovaných krevních převodů

a plazmy ($p < 0,001$). Souhrn nejdůležitějších sledovaných pooperačních a hospitalizačních charakteristik udávají tabulky 12 a 13.

Tabulka 12. Pooperační parametry

	A	B	p - value
délka UPV (hod)	1,25 (0 - 4)	2 (1 - 6)	0,013
hemoglobin za 6 hod. ($g \cdot l^{-1}$)	126 (99,0 - 140)	122 (98 - 126)	0,079
hemoglobin za 12 hod. ($g \cdot l^{-1}$)	121 (89 - 136)	113 (82 - 108)	0,003
hemoglobin za 24 hod. ($g \cdot l^{-1}$)	120 (85 - 137)	117 (87 - 125)	0,4
hematokrit za 6 hod. (%)	30 (26 - 40)	26 (25 - 31)	< 0,001
hematokrit za 12 hod. (%)	29 (25 - 35)	25 (22 - 28)	0,002
hematokrit za 24 hod. (%)	27 (20 - 36)	23 (20 - 27)	0,005
krevní deriváty	-----	-----	-----
- počet jednotek EBR (TU)	2 (0 - 3)	3 (2 - 3)	< 0,001
- počet jednotek FFP (TU)	0 (0 - 2)	2 (0 - 2)	< 0,001
náhradní roztoky (ml)	-----	-----	-----
- krystaloidy	1500 (500 - 2500)	1500 (1500 - 3000)	0,090
- koloidy	250 (0 - 1000)	500 (1000 - 1500)	0,079

UPV - umělá plicní ventilace, EBR - erytrocytární koncentrát, FFP - čerstvá zmražená plazma,

TU - transfúzní jednotka

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

Tabulka 13. Hospitalizační parametry

	A	B	p - value
délka pobytu na JIP (hod.)	24 (10 - 50)	40 (36 - 60)	< 0,001
délka hrudní drenáže (hod.)	96 (72 - 120)	120 (106 - 136)	< 0,001
celkové ztráty HD (ml)	1000 (600 - 1800)	2000 (1550 - 2500)	< 0,001
výpotek před dimisí (ml)	200 (0 - 500)	400 (300 - 600)	< 0,001
VAS při propuštění	5 (3 - 7)	4 (2 - 5)	0,002
délka hospitalizace (dny)	5 (4 - 8)	9 (7 - 12)	0,015

HD - hrudní drén

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

9.3. Pooperační komplikace

V našem souboru jsme nezaznamenali chirurgickou komplikaci při použití VTS metody. Nebylo nutné konvertovat výkon na VATS nebo na torakotomii. Ve dvou případech ve skupině B jsme již peroperačně konstatovali postižení viscerální pleury. I to mohlo mít vliv na přetrvávající interpleurální dutinu a být i příčinou recidiv výpotku v průběhu monitorace.

Zaznamenali jsme dvě úmrtí v rámci 30 denní letality. V jednom případě došlo k úmrtí za 28 hodin po operaci. Příčinou byla globální respirační insuficience, jejíž příčinou mohl být rozvoj RPE. Příčinou druhého úmrtí byl akutní infarkt myokardu při uzavěru kmene levé koronární tepny. Souhrnný přehled komplikací udává tabulka 14.

Tabulka 14. Pooperační komplikace po VTS talkáži

	A n (%)	B n (%)	p - value
oxygenační dysfunkce	18 (45,0)	6 (85,7)	0,097
akutní respirační selhání	7 (17,5)	4 (57,1)	0,042
atelektáza (bronchoskopie)	3 (7,5)	1 (14,3)	0,487
recidivující pneumotorax	2 (5,0)	0	1
pneumonie	4 (10,0)	2 (28,6)	0,213
ARDS	3 (7,5)	2 (28,6)	0,213
RPE	1 (2,5)	0	1
paroxysmus fibrilace síní	16 (40,0)	3 (42,3)	1
recidivují fibrilace síní n (%)	12 (30,0)	2 (28,6)	1
akutní renální selhání (dle RIFLE)*	1 (2,5)	1 (14,3)	0,278
multiorgánové selhání	1 (2,5)	0	1
serózní sekrece z rány	9 (22,5)	3 (42,3)	0,349
perzistující dutina	0	2 (28,6)	0,031
nemocniční mortalita (30 - ti denní)	1 (2,5)	1 (14,3)	0,278

ARDS - syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrom), RPE - reexpanzní plicní edém

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

n - počet nemocných,

* Teplan, V. et al. *Akutní poškození ledvin v klinické medicíně*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010. 416 s.

9.3.1. Ventilační komplikace

Doba pooperační umělé plicní ventilace se mezi skupinami nelišila a pohybovala se okolo dvou hodin. Častý výskyt přechodných projevů dechové tísně s poklesem saturace hemoglobinu $O_2 < 90 \%$ se zlepšil zavedením neinvazivní plicní ventilace. V obou skupinách se vyskytly případy vzniku akutní respirační insuficience v pooperačním období po extubaci i přes splnění extubačních kritérií. Stav akutní respirační insuficience byl stanoven na základě poklesu $paO_2 < 60 \text{ mm Hg}$ či při vzestupu $paCO_2 > 50 \text{ mm Hg}$. Potom byla nutná UPV.

9.3.2. ARDS po talkáži

Projevy dechové tísně po talkáži s rozvojem dechové nedostatečnosti a vznikem ARDS, jsou důsledkem vstřebávání nehomogenních malých partikulí talku z pleurálního prostoru do plicního parenchymu (49, 137, 172, 193). Tento původce dechové nedostatečnosti se vyskytl v obou skupinách. U skupiny B byl výskyt zaznamenán častěji, relativní četnost byla téměř 30%.

9.3.3. RPE – reexpanzní plicní edém

Vzácná příčina dechové nedostatečnosti se vyskytla v našem souboru pouze v jednom případě. Byla ale příčinou časného úmrtí nemocné krátce po operačním výkonu.

9.3.4. Bronchopneumonie

Diagnóza bronchopneumonie nebo pneumonie byla stanovena na základě kultivačního nálezu ve sputu. Klasický rtg obraz zastínění plicního parenchymu vzhledem k provedené talkáži nebyl přínosný stejně tak jako vzestup zánětových parametrů. Jen při pozitivním kultivačním nálezu ze sputa byla nasazena cíleně antibiotika.

Pozitivita kultivačního nálezu z bronchoalveolární laváže (BAL) byla vyšší ve skupině B. Porovnáním relativních četností výskytu pozitivního kultivačního nálezu, lze konstatovat, že u skupiny B byl výskyt infekcí dolních dýchacích cest téměř 3 x častější, než u skupiny A. I tento poznatek nepřímo ukazuje na různě nastavenou imunologickou odpověď na zevní podněty obou skupin.

9.3.5. Atelektáza

Atelektáza se vyskytla u obou skupin nemocných. Projevila se nejen poslechoвым nálezem a difúzním zastřením plicního parenchymu při rtg vyšetření, ale i zmenšením příslušné poloviny hrudníku. Bylo velice obtížné diagnostické rozhodnutí, kdy byla prvotní

příčinou rozvoje dalších infekčních komplikací pooperační atelektáza a kdy byla naopak důsledkem primární plicní infekce.

9.3.6. Kardiální komplikace

U části nemocných z obou skupin bylo nutné zahájit v časném pooperačním období srdeční inotropní podporu s pozitivní tekutinovou bilancí. Fibrilace síní byla také zaznamenána u obou skupin nemocných.

9.3.7. Renální komplikace

Akutní selhání ledvin dle kriterií RIFLE (222) se vyskytlo v obou skupinách vždy 1x. V prvním případě došlo jen k poklesu diurézy po dobu delší jak 12 hodin pod $0,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. V druhém případě vznikla anurie důsledkem multiorgánové dysfunkce.

9.3.8. Ostatní komplikace

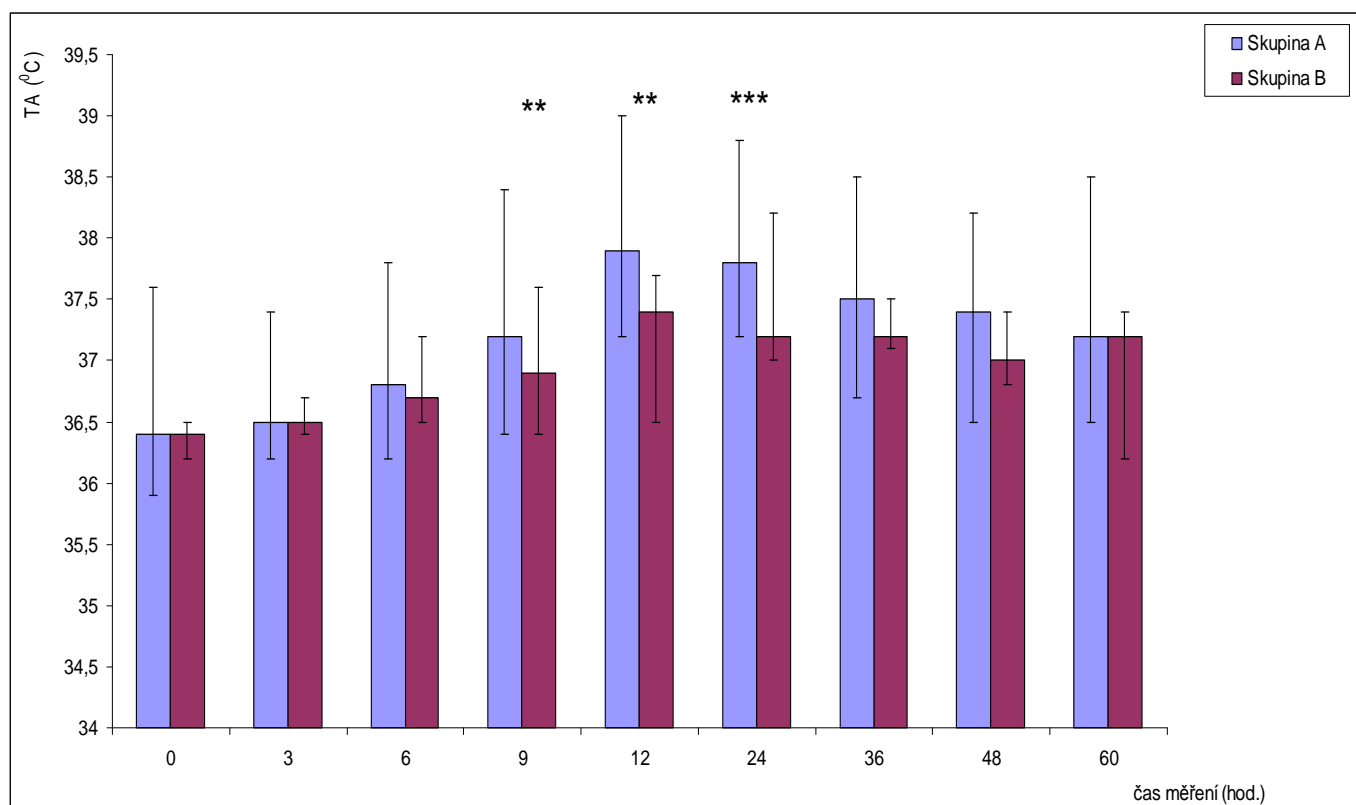
Ve dvou případech přetrvávala po celou dobu monitorace zbytková dutina, jejíž příčinou bylo nádorové postižení viscerální pleury. Ranné komplikace, nejčastěji serózní sekrece v místě po zavedeném hrudním drénu, byly řešeny lokálním ošetřováním.

9.4. Celková zánětová reakce organismu na talkáž

Intenzitu zánětové reakce lze kvantifikovat monitorací celkových nebo lokálních příznaků. Některé lze dobře objektivizovat, jiné jsou spíše subjektivním prožitkem nemocného.

9.4.1. Celková tělesná teplota

Graf 1. Dynamika tělesné teploty ve skupinách A a B

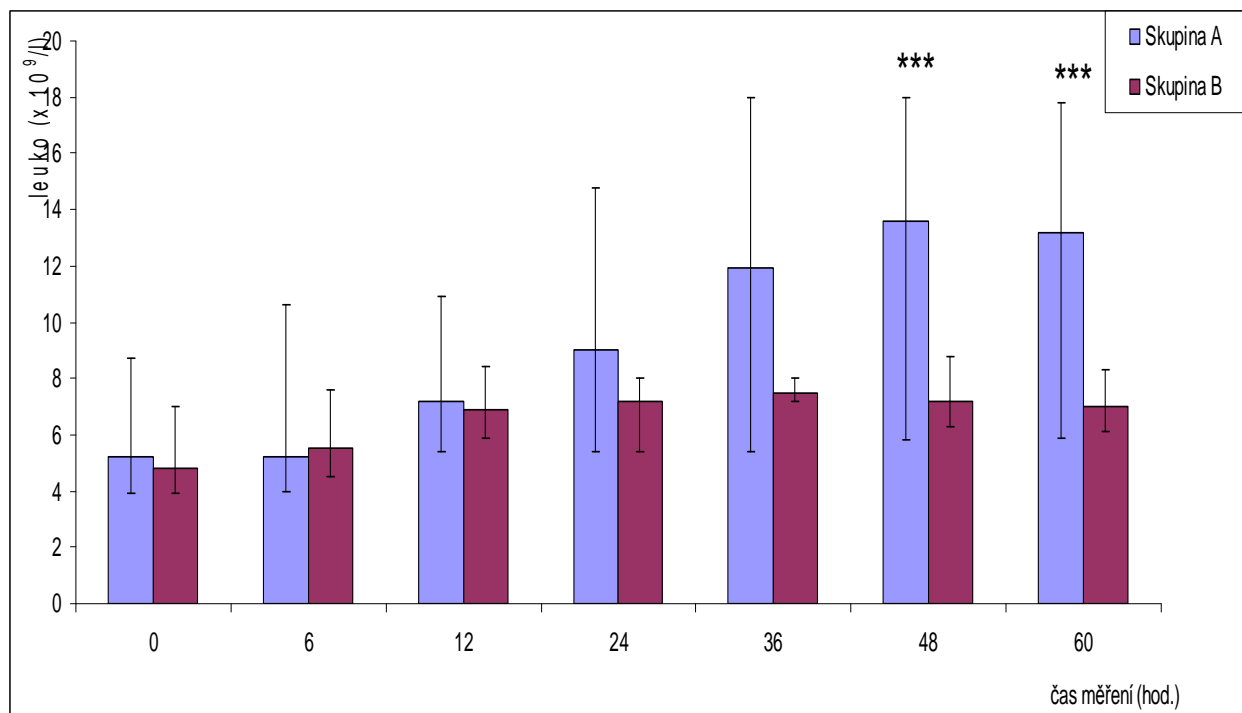


** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Signifikantní rozdíl vzestupu axilární teploty u obou skupin A a B nastal za 9 hodin po podání talku a významný rozdíl mezi skupinami A a B byl v intervalu 9 - 24 hodin.

9.4.2. Počet leukocytů v krvi

Graf 2. Dynamika počtu leukocytů v krvi ve skupinách A a B

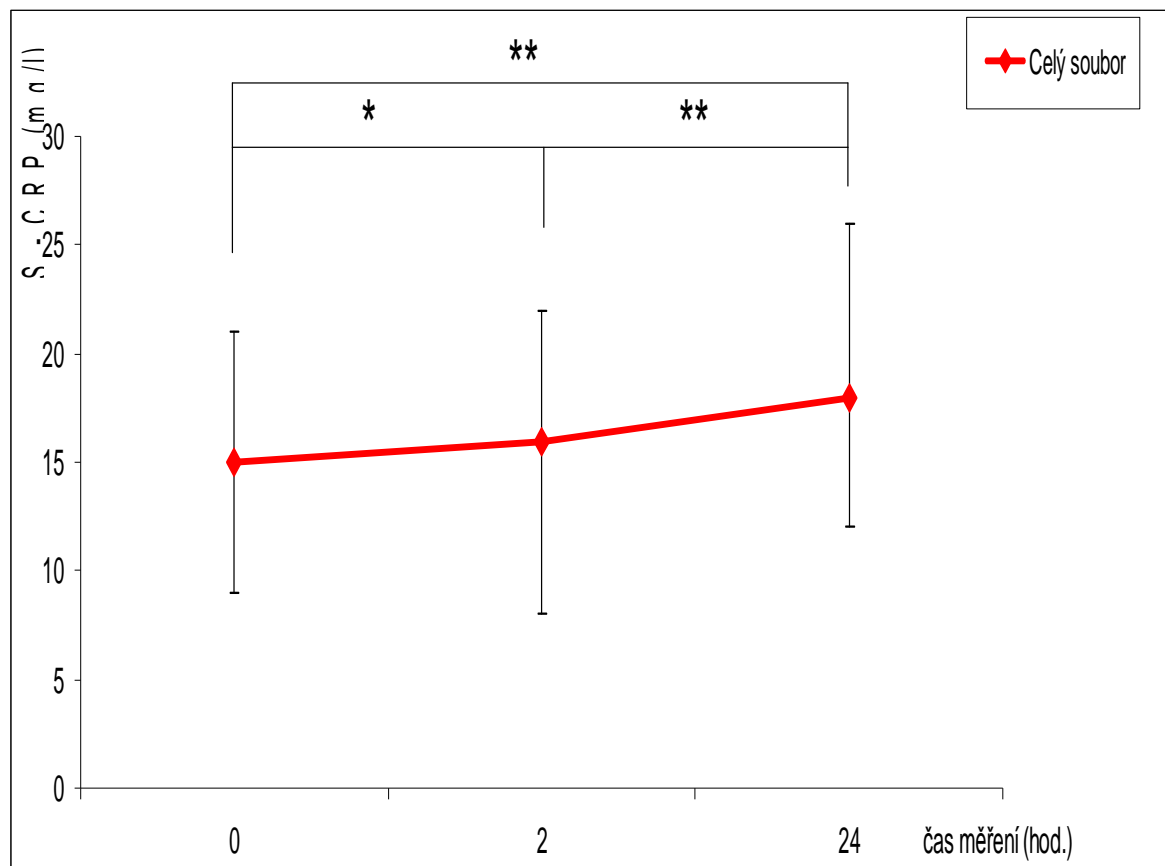


** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Vzestup počtu leukocytů v krvi nastal u obou skupin za 12 hodin. Statisticky významný rozdíl hodnot mezi skupinami A a B byl za 48 hodin po talkáži a přetrvával po celou dobu monitorace.

9.4.3. Sérová hodnota koncentrace CRP

Graf 3. Dynamika sérových koncentrací CRP v celém souboru

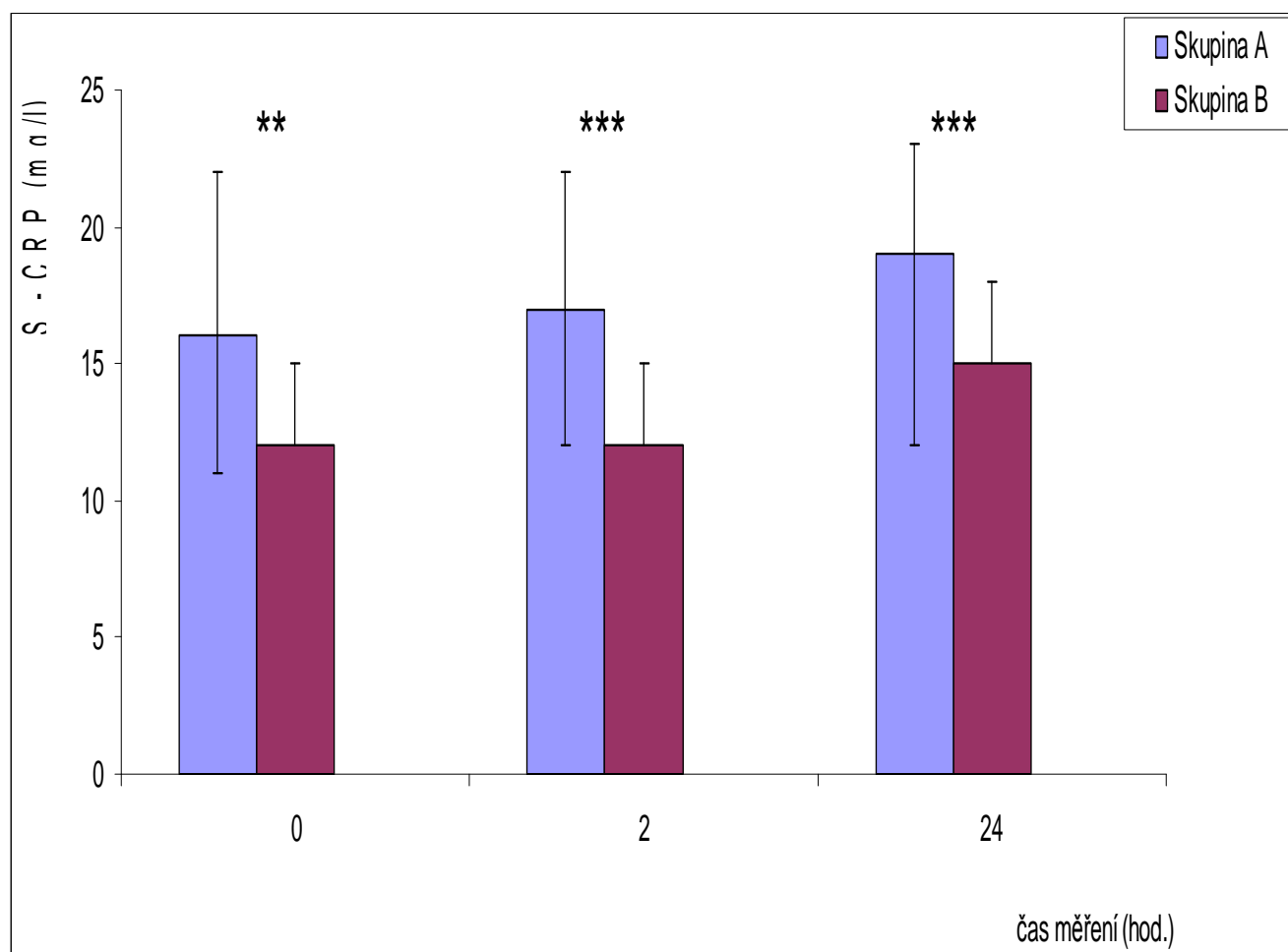


S - CRP – sérové hodnoty koncentrace CRP (v mg/l)

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Byly zaznamenány statisticky rozdíly v sérových hodnotách koncentrace CRP v celém souboru během jednotlivých intervalů měření.

Graf 4. Dynamika sérových koncentrací CRP ve skupinách A a B



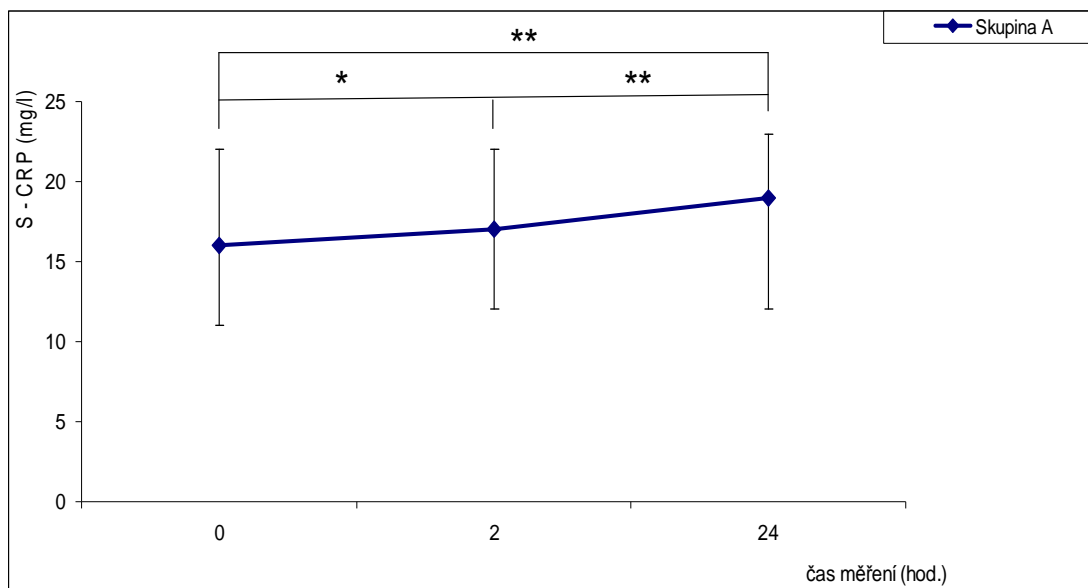
S - CRP – sérové hodnoty koncentrace CRP (v mg/l)

** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Skupiny se nelišily ve vstupních hodnotách koncentrace CRP ($p = 0,062$), které jsou uvedeny v Tabulce 9. Vstupní laboratorní parametry.

Významný vzestup sérových hodnot koncentrace CRP u skupiny A byl v 1. odběru po zahájení VTS operace ještě před aplikací talku a pokračoval po celou dobu sledování.

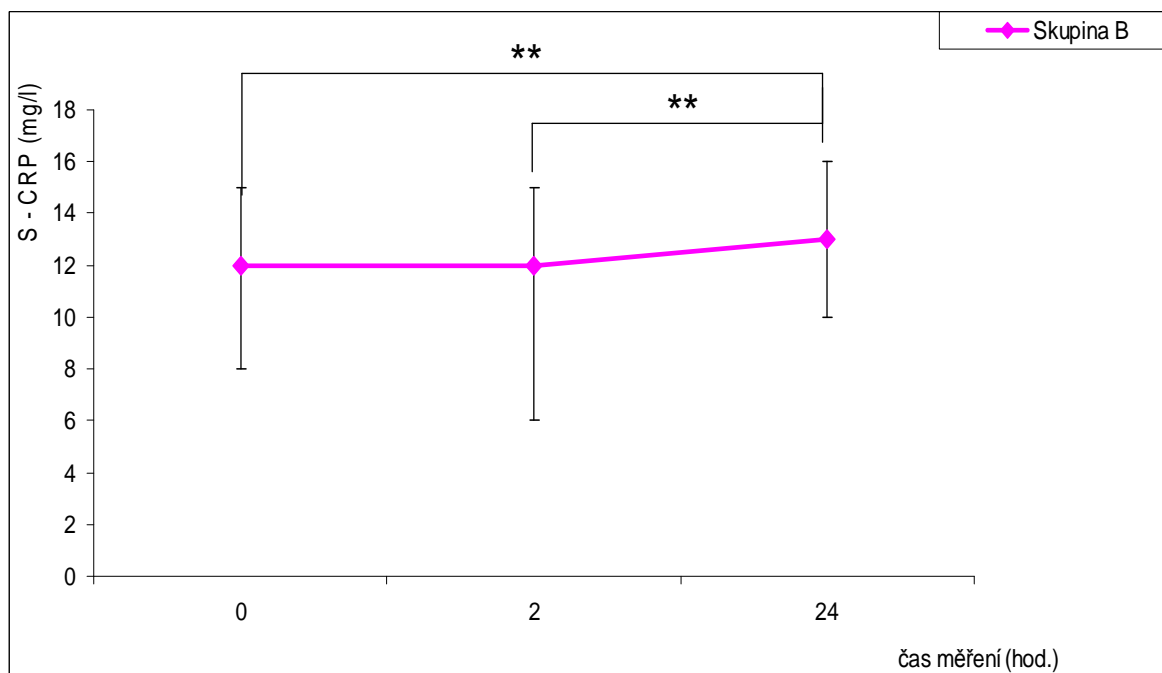
Graf 5. Dynamika sérových koncentrací CRP ve skupině A



S - CRP – sérové hodnoty koncentrace CRP (v mg/l), * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Významný rozdíl byl již mezi 1. a 2. odběrem i a trval po celou dobu monitorace.

Graf 6. Dynamika sérových koncentrací CRP ve skupině B



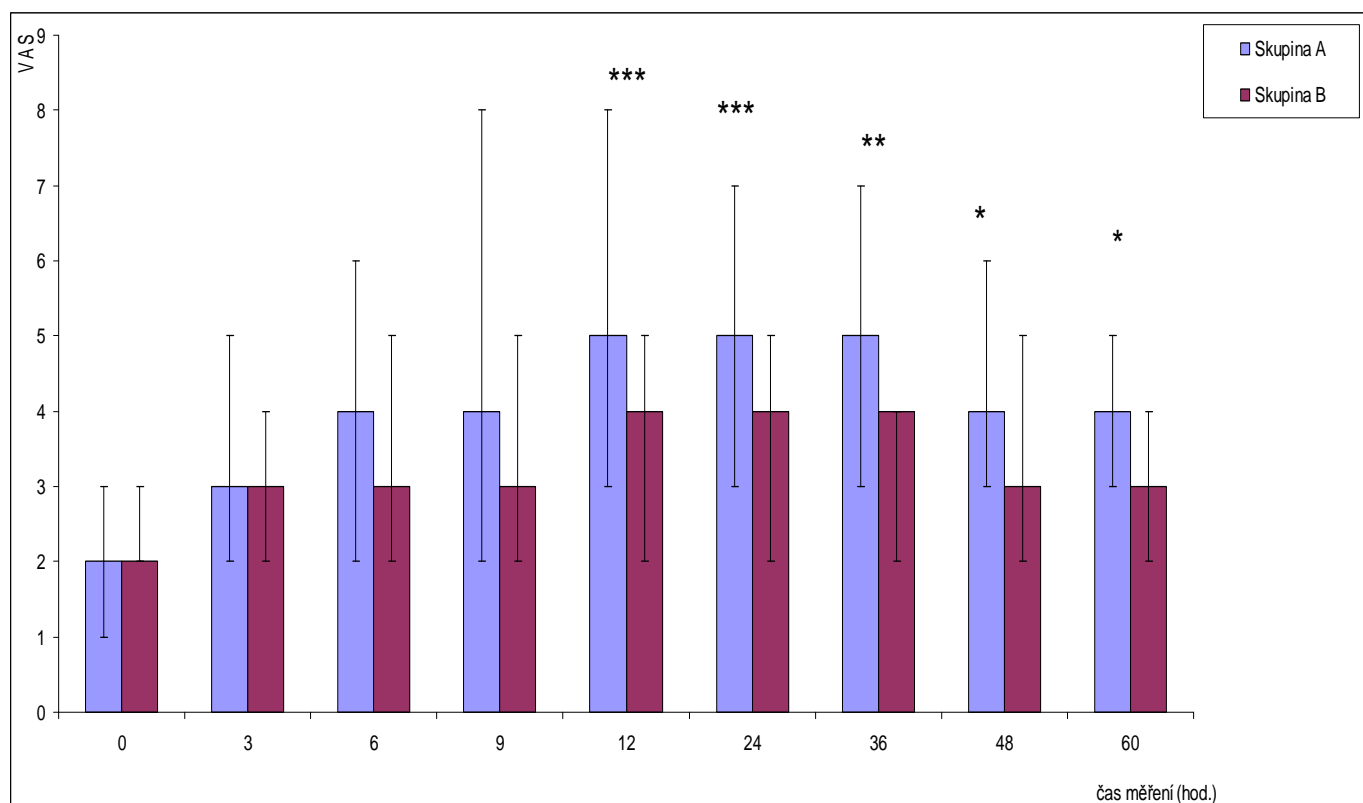
S - CRP – sérové hodnoty koncentrace CRP (v mg/l), ** - $p < 0,01$

Významný rozdíl v hodnotách byl až mezi 2. a 3. odběrem.

9.4.4. Bolestivá reakce organismu

Obtížněji, za předpokladu subjektivní chyby nemocného, lze vyjádřit pomocí stupnice VAS i míru bolestivé reakce. Charakter bolestivé reakce udává tabulka 15.

Graf 7. Intenzita bolestivé reakce (VAS 0 - 10)



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Vzestup bolestivé reakce nastal za 6 hodin po talkáži u obou skupin (VAS > 4 již vyžaduje silnou analgetickou terapii). Významný rozdíl mezi skupinami A a B nastal za 12 hodin a přetrvával po celou dobu sledování.

Tabulka 15. Charakter bolestivé reakce dle VAS v době propuštění do domácí péče

Typ bolesti	A n (%)	B n (%)
tupá	7 (18,9)	2 (25)
bodavá	4 (10,8)	1(12,5)
kolikovitá	0	0
svíravá	7 (18,9)	2 (25)
vystřelující	5 (13,5)	1 (12,5)
pulzující	0	1 (12,5)
řezavá	5 (113,5)	0
pálivá	4 (10,8)	0
neurčitá	6 (16,2)	0
p – value 0,421		

A - soubor nemocných s úspěšným efektem léčby, B - soubor nemocných s neúspěšným efektem léčby

n - počet nemocných

VAS – vizuální analogová škála

Pomocí Fisherova přesného testu v kontingenční tabulce byla testována hypotéza nezávislosti vůči alternativě závislosti typu bolesti ve skupině A a B. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v charakteru bolesti ($p = 0,421$).

9.5. Lokální zánětová reakce organismu na talkáž

Protože námi navozená zánětová reakce probíhá v relativně uzavřeném prostoru hrudní dutiny, zaměřili jsme se i na sledování lokálních projevů zánětu.

Dynamiku změn lokální zánětové reakce ukazují změny pleurální hodnoty koncentrace CRP a celá řada imunologických ukazatelů.

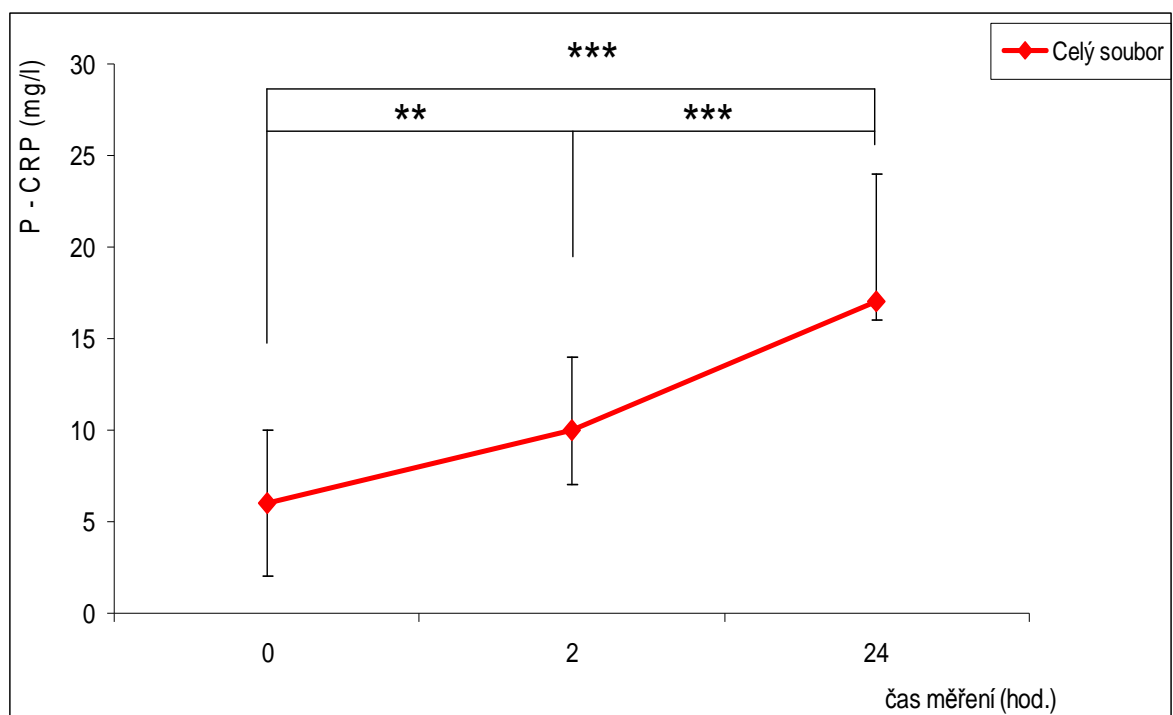
9.5.1. Hodnota koncentrace CRP v pleurálním výpotku

Tabulka 16. Lokální zánětové reakce – koncentrace CRP (mg/l) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
6 (2 - 10)	10 (7 - 14)	xxxxx	0,006
xxxxx	10 (7 - 14)	17 (8 - 24)	< 0,001
6 (2 - 10)	xxxxx	17 (8 - 24)	< 0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 8. Dynamika koncentrací CRP v pleurálním výpotku v celém souboru



P - CRP – hodnoty koncentrace CRP (v mg/l) v pleurálním výpotku, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

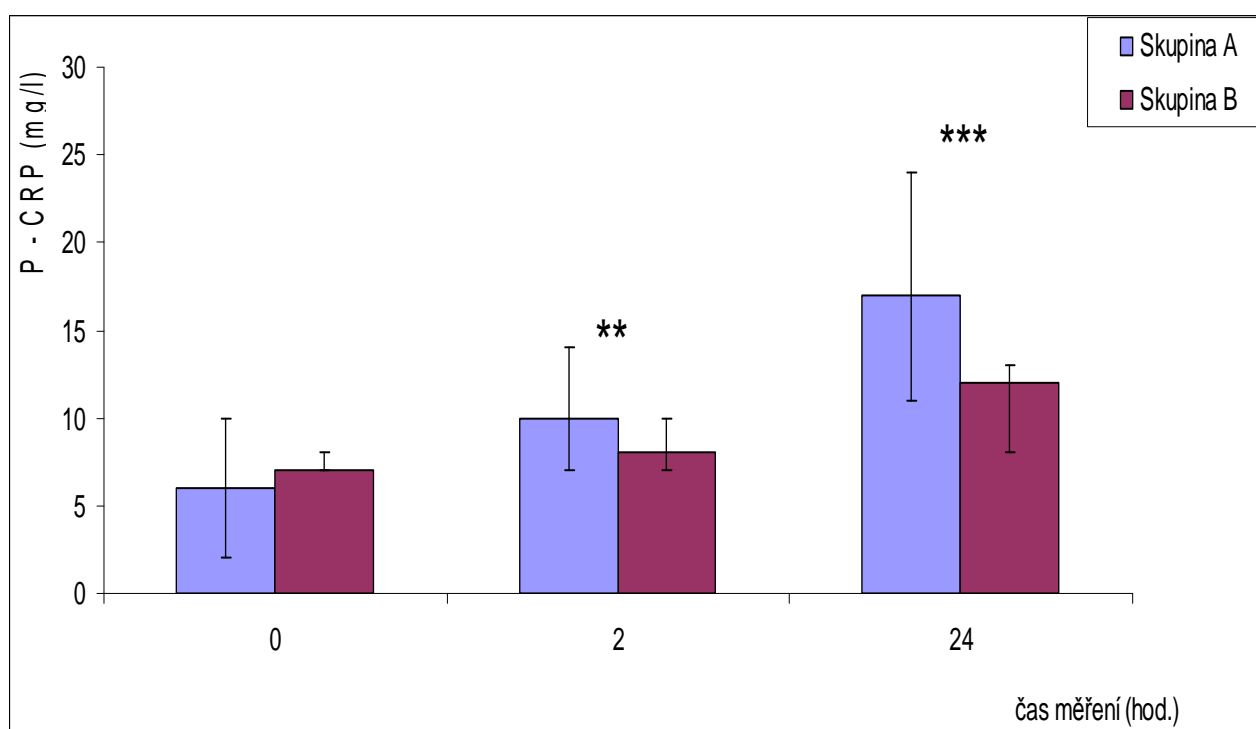
Byly zaznamenány statisticky významné rozdíly v stoupajících hodnotách koncentrace CRP v pleurální tekutině v celém souboru během všech intervalů měření.

Tabulka 17. Lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – koncentrace CRP (mg/l) v pleurální tekutině*

Čas (hod.)	A	B	p – value
0	6 (2 - 10)	7 (7 - 8)	0,524
2	10 (7 - 14)	8 (7 -10)	0,025
24	17 (11 - 24)	12 (8 -13)	< 0,001

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou, * - medián (minimum – maximum)

Graf 9. Dynamika koncentrací CRP ve skupinách A a B



P - CRP – hodnoty koncentrace CRP (v mg/l) v pleurálním výpotku, * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$

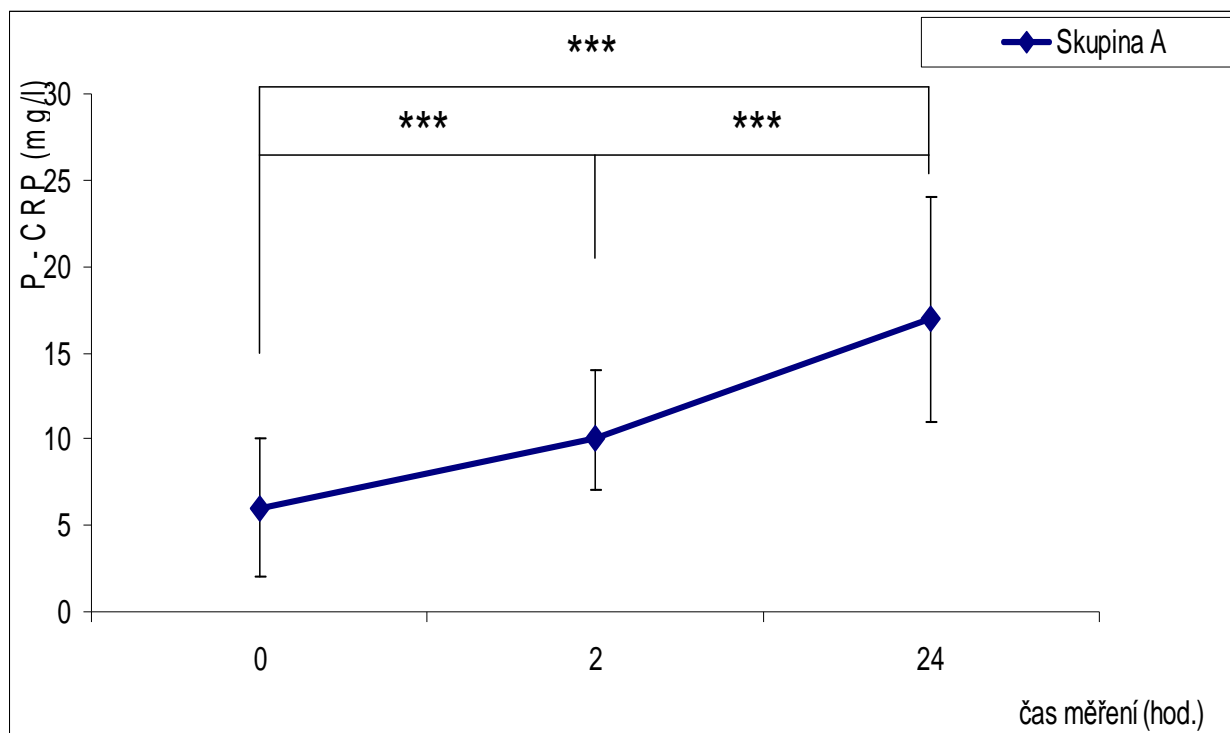
Byl zaznamenán statisticky významný rozdíl hodnot mezi oběma skupinami A a B za 2 hodiny po talkáži. Rozdíl hodnot se během monitorace zvyšoval.

Tabulka 18. Časový vývoj lokální zánětové reakce – skupina A - koncentrace CRP (mg/l) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
6 (2 - 10)	10 (7 - 14)	xxxxx	< 0,001
xxxxx	10 (7 - 14)	17 (11 - 24)	< 0,001
6 (2 - 10)	xxxxx	17 (11 - 24)	< 0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 10. Dynamika koncentrací CRP v pleurální tekutině ve skupině A



P - CRP – hodnoty koncentrace CRP (v mg/l) v pleurálním výpotku, *** - $p < 0,001$

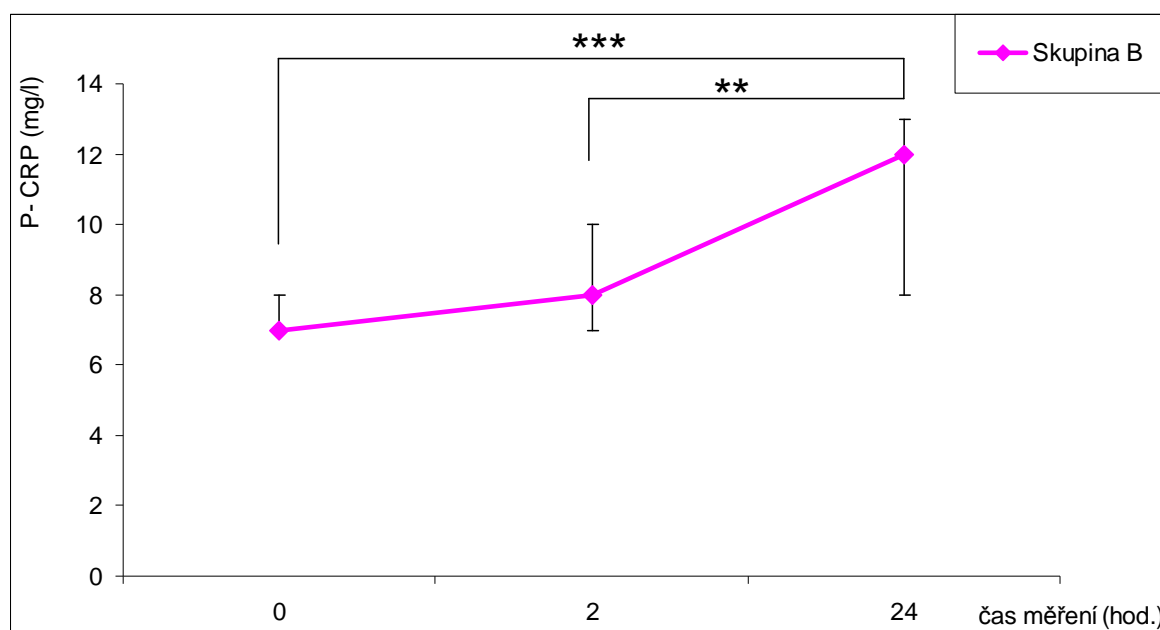
U skupiny A nastal statisticky významný vzestup hodnot již za 2 hodiny po aplikaci talku, tento stav pokračoval po celou dobu monitorace.

Tabulka 19. Časový vývoj lokální zánětové reakce – skupina B - koncentrace CRP (mg/l) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
7 (7 - 8)	8 (7 -10)	xxxxx	0,057
xxxxx	8 (7 -10)	12 (8 -13)	0,009
7 (7 - 8)	xxxxx	12 (8 -13)	< 0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 11. Dynamika koncentrací CRP v pleurální tekutině ve skupině B

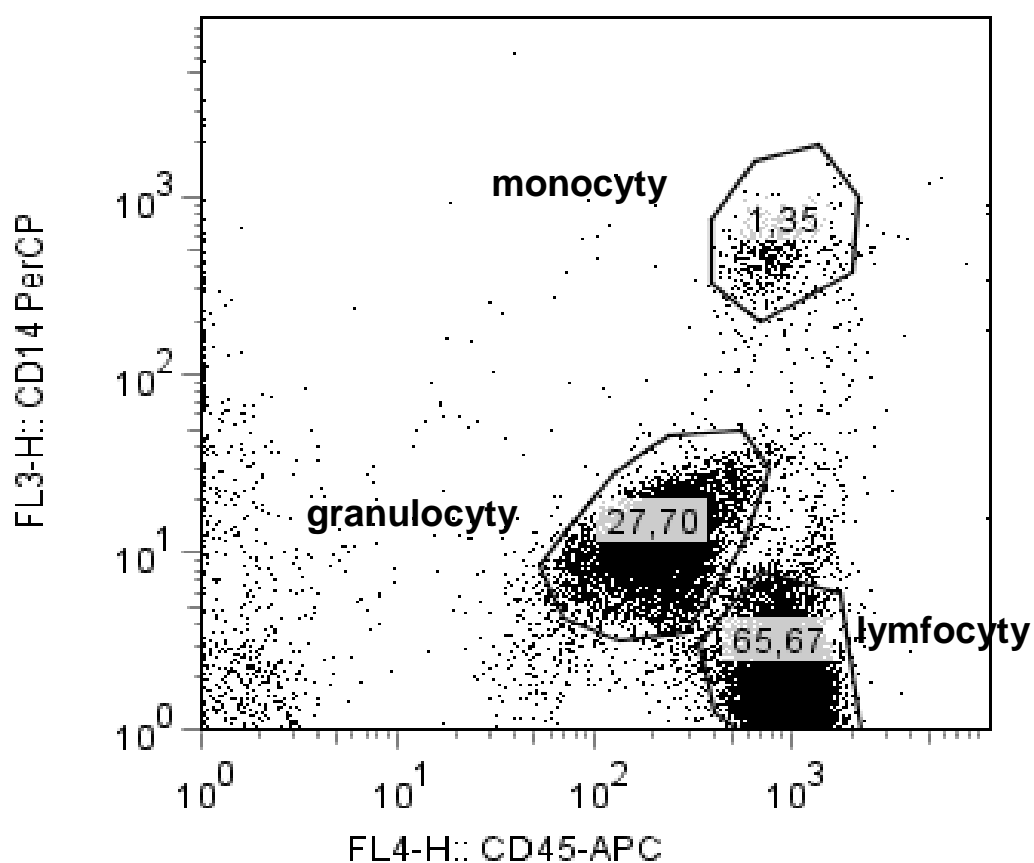


P - CRP – hodnoty koncentrace CRP (v mg/l) v pleurálním výpotku, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

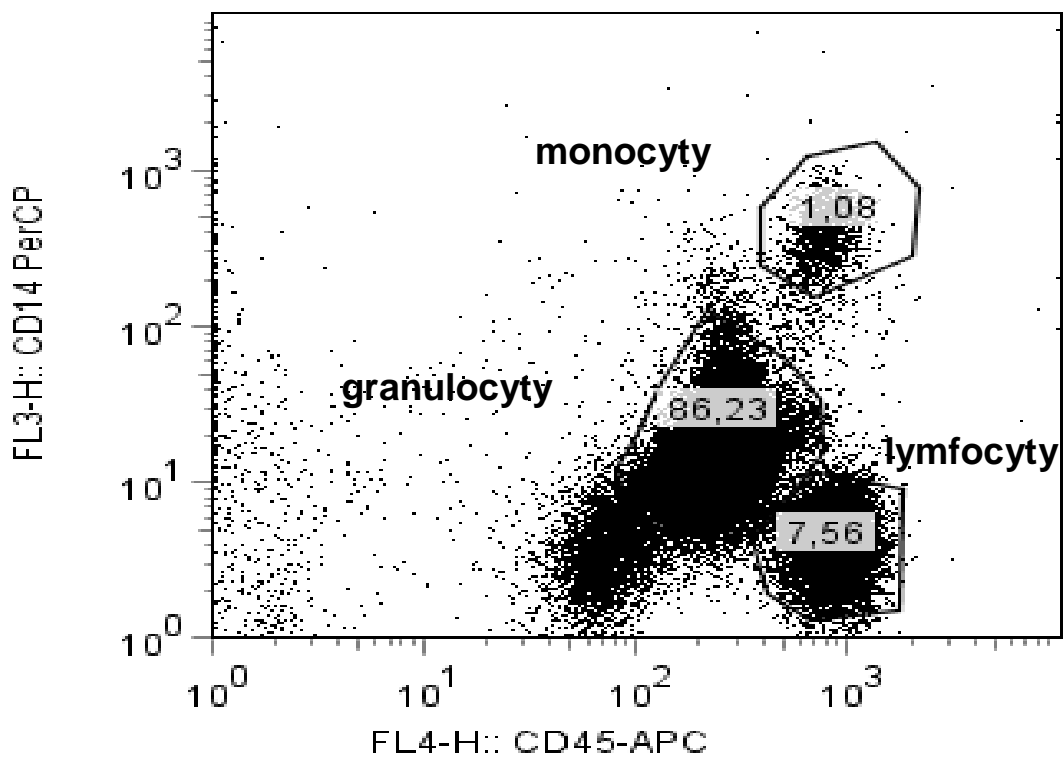
Ve skupině B došlo k statisticky významnému vzestupu hodnot až mezi 2. a 3. měřením.

9.5.2. Pleurální hodnoty buněčných populací

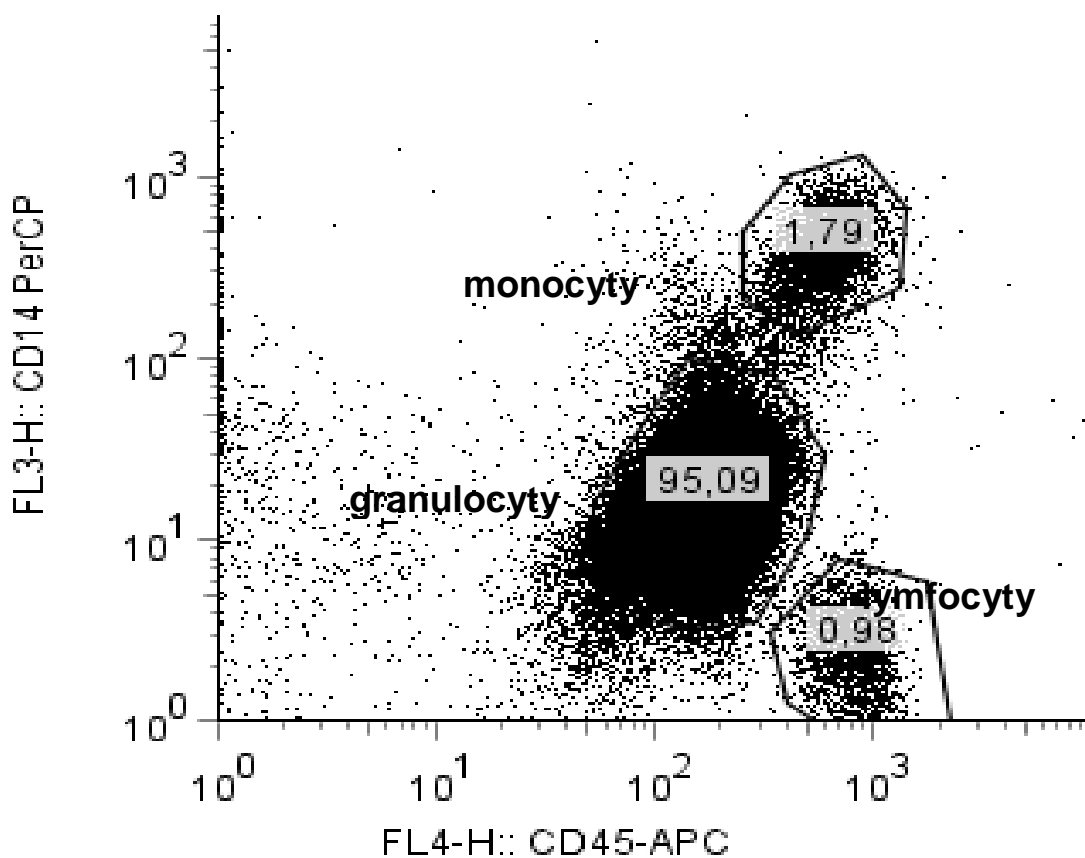
Na obrázcích 4 - 6 je demonstrována dynamika změn počtu buněčných subpopulací v pleurální tekutině. Bezprostředně po aplikaci dochází k prudkému poklesu zastoupení populace lymfocytů a naopak k vzestupu populace granulocytů. Vývoj v procentuálním zastoupení monocytů vykazuje jen minimální dynamiku změn.



Obr. 4. Relativní zastoupení základních leukocytárních subpopulací v pleurálním výpotku hodnocené průtokovou cytometrií před talkází



Obr. 5. Relativní zastoupení základních leukocytárních subpopulací v pleurálním výpotku hodnocené průtokovou cytometrií 2 hod po talkáži



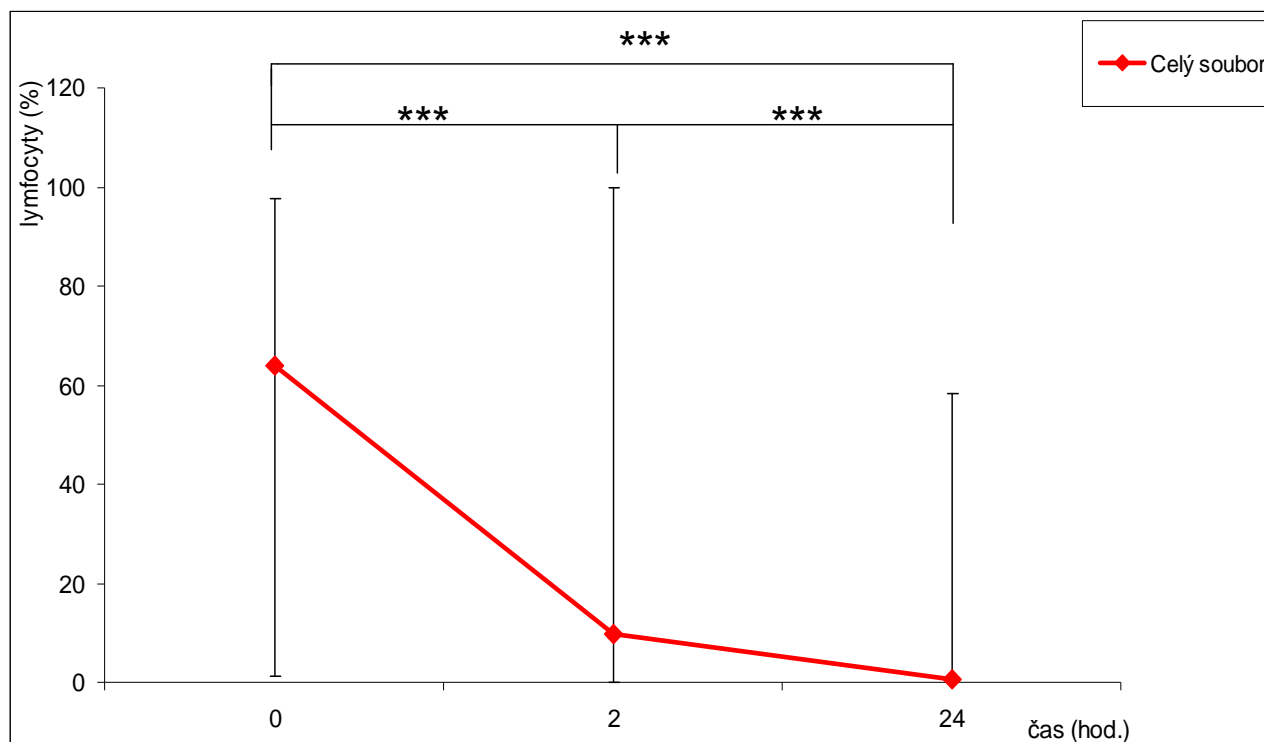
Obr. 6. Relativní zastoupení základních leukocytárních subpopulací v pleurálním výpotku hodnocené průtokovou cytometrií 24 hodin po talkáži

Tabulka 20. Časový vývoj lokální buněčné zánětové reakce – relativní četnost lymfocytů (%) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
64,0 (1,0 - 97,7)	9,9 (0,0 - 100)	xxxxx	< 0,001
xxxxx	9,9 (0,0 - 100)	0,8 (0 - 58,2)	< 0,001
64,0 (1,0 - 97,7)	xxxxx	0,8 (0 - 58,2)	< 0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 12. Dynamika relativní četnosti lymfocytů v celém souboru



*** - $p < 0,001$

Ve všech intervalech měření byl zaznamenán statisticky významný pokles procentuálního zastoupení lymfocytů

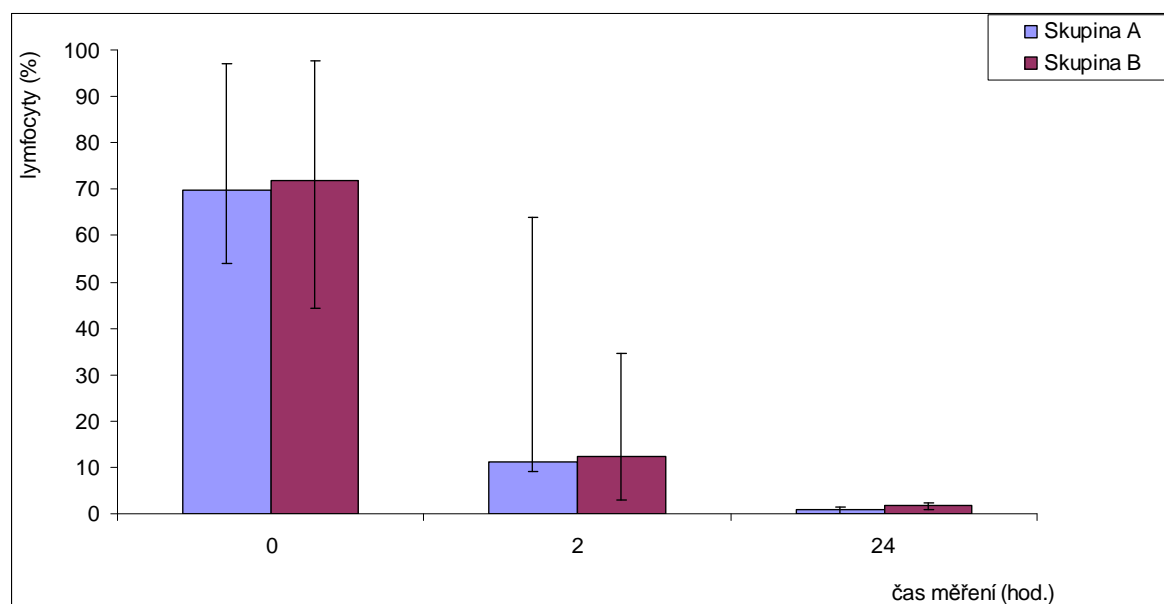
**Tabulka 21. Vývoj lokální zánětové reakce buněčného typu ve skupinách A a B
relativní četnost lymfocytů (%) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	69,7 (54,0 - 97,2)	71,9 (44,2 - 97,7)	0,869
2	11,0 (9,0 - 64,0)	12,2 (2,89 - 34,6)	0,580
24	0,8 (0,2 - 2,7)	1,9 (1,1 - 2,4)	0,535

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 13. Dynamika relativní četnosti lymfocytů ve skupinách A a B



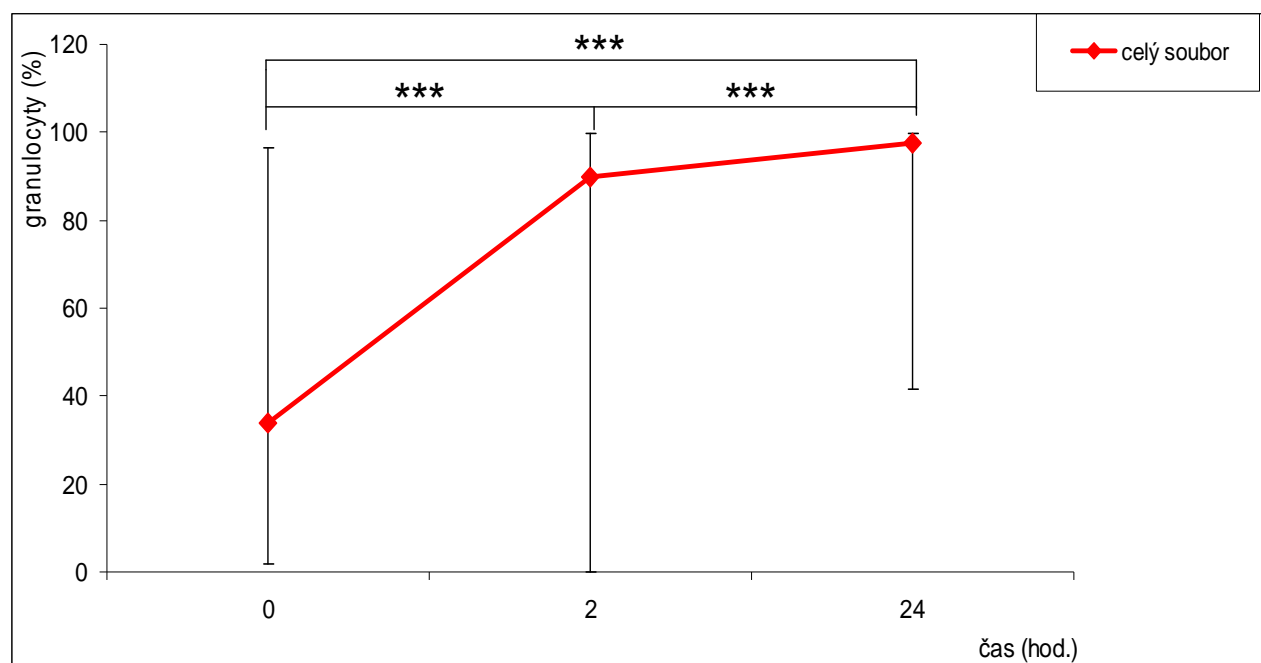
Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v poklesu procentuálních hodnot lymfocytů v závislosti na skupinách A a B.

Tabulka 22. Časový vývoj lokální buněčné zánětové reakce - relativní četnost granulocytů (%) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
33,9 (2,0 - 96,3)	90,0 (0 - 99,9)	xxxxx	< 0,001
xxxxx	90,0 (0 - 99,9)	97,4 (4,4 - 99,9)	< 0,001
33,9 (2,0 - 96,3)	xxxxx	97,4 (4,4 - 99,9)	< 0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 14. Dynamika relativní četnosti granulocytů v celém souboru



*** - $p < 0,001$

Byl zaznamenán statisticky významný vzestup počtu granulocytů ve všech intervalech měření.

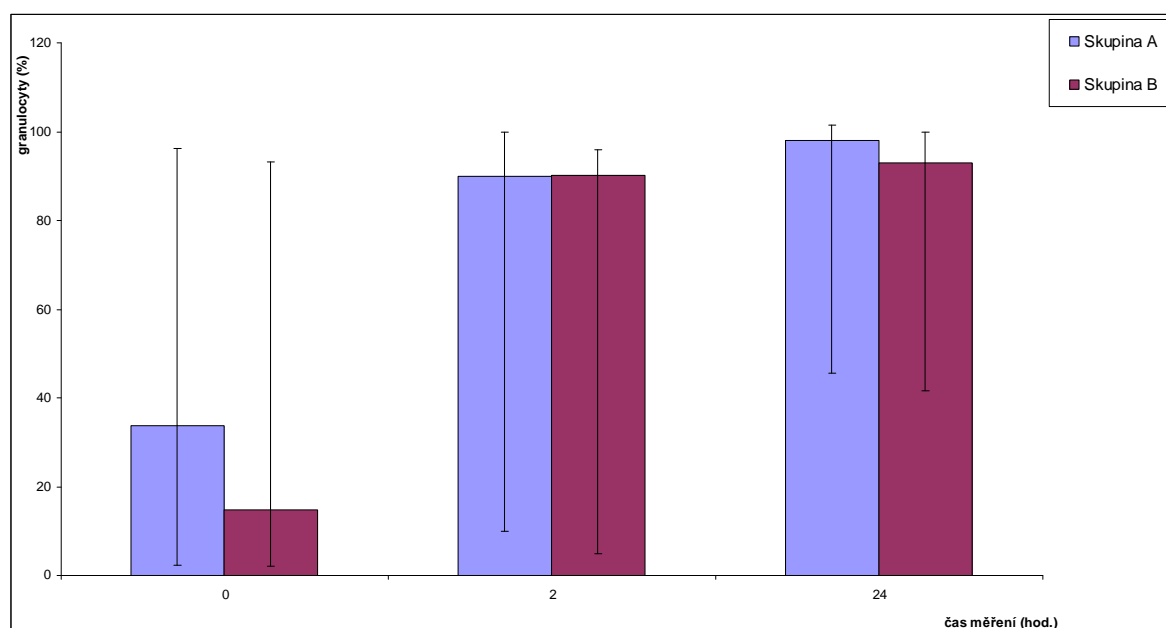
**Tabulka 23. Vývoj lokální zánětové reakce buněčného typu ve skupinách A a B
relativní četnost granulocytů (%) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	33,9 (2,2 - 96,3)	14,7 (2,0 - 93,3)	0,869
2	90,0 (10,0 - 99,9)	90,2 (0,0 - 96,0)	0,58
24	97,9 (45,4 - 101,5)	92,9 (41,4 - 99,9)	0,535

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 15. Dynamika relativní četnosti granulocytů ve skupinách A a B



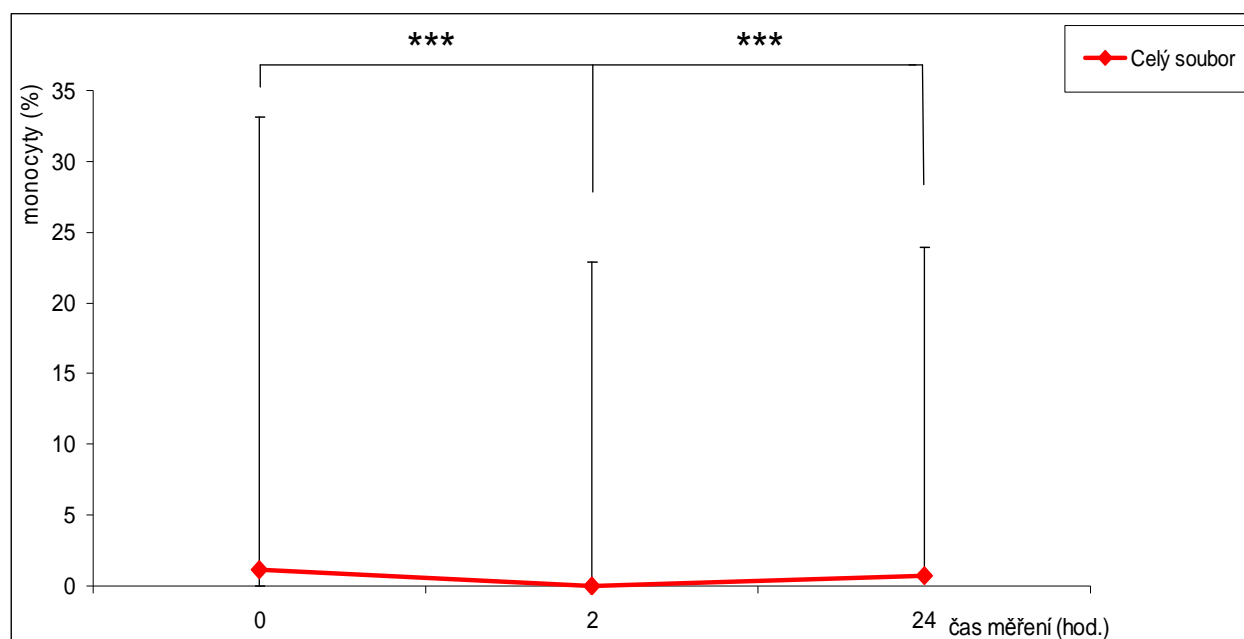
Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v procentuálním zastoupení počtu granulocytů mezi skupinami A a B.

Tabulka 24. Časový vývoj lokální buněčné zánětové reakce - relativní četnost monocyťů (%) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
1,2 (0 - 24)	0 (0 - 3,2)	xxxxx	< 0,001
xxxxx	0 (0 - 3,2)	0,7 (0 - 24,0)	< 0,001
1,2 (0 - 24)	xxxxx	0,7 (0 - 24,0)	0,595

* - medián (minimum – maximum)

Graf 16. Dynamika relativní četnosti monocyťů v celém souboru



*** - $p < 0,001$

Byl zjištěn statisticky významný pokles hodnot po aplikaci talku, ale během 24 hodin se hodnoty vyrovnávaly.

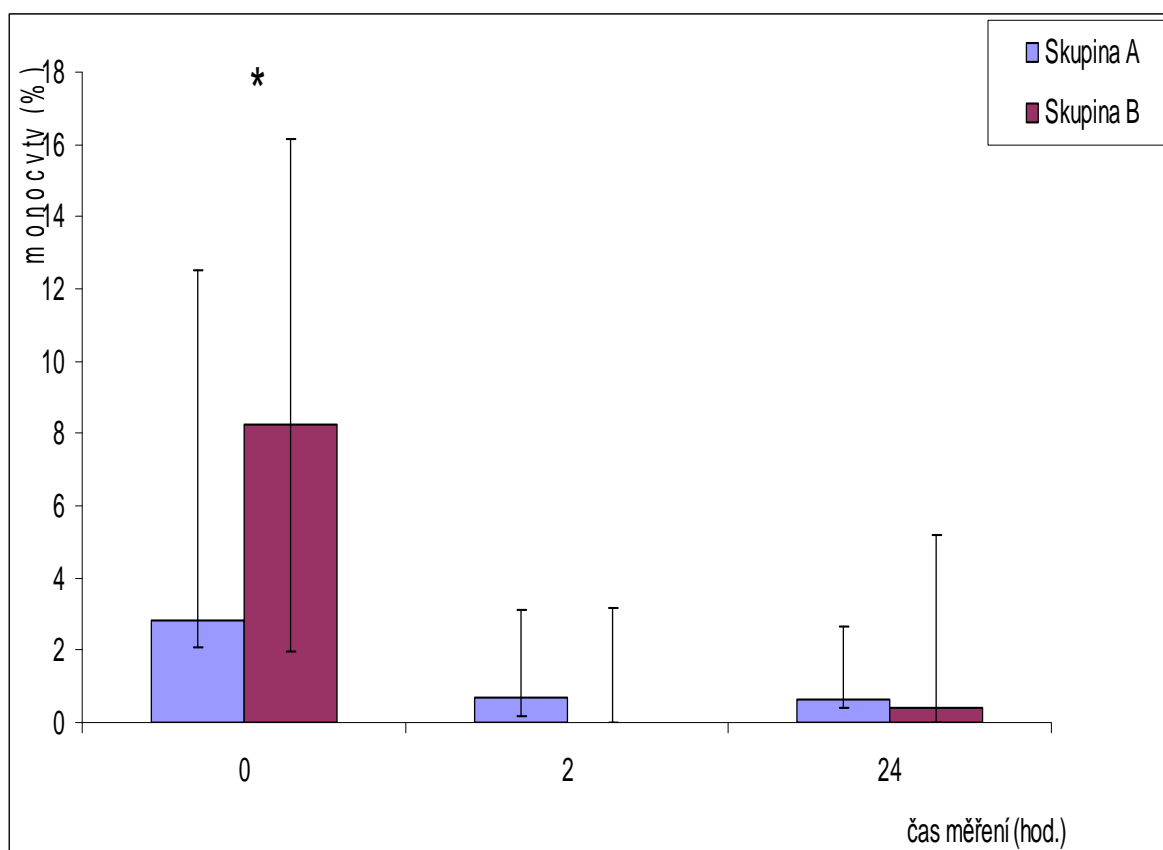
**Tabulka 25. Vývoj lokální zánětové reakce buněčného typu ve skupinách A a B
relativní četnost monocytů (%) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	2,8 (2,1 - 12,5)	8,3 (0,3 - 14,5)	0,039
2	0,7 (0,2 - 3,1)	0,0 (0,1 - 3,2)	0,997
24	0,6 (0,4 - 1,4)	0,4 (0,0 - 5,2)	0,535

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 17. Dynamika relativní četnosti monocytů ve skupinách A a B



* - $p < 0,05$

Byl statisticky významný rozdíl vstupních hodnot monocytů mezi skupinami A a B.

9.5.3. Dynamika změn v expresi membránových receptorů TLR - 2 a TLR - 4

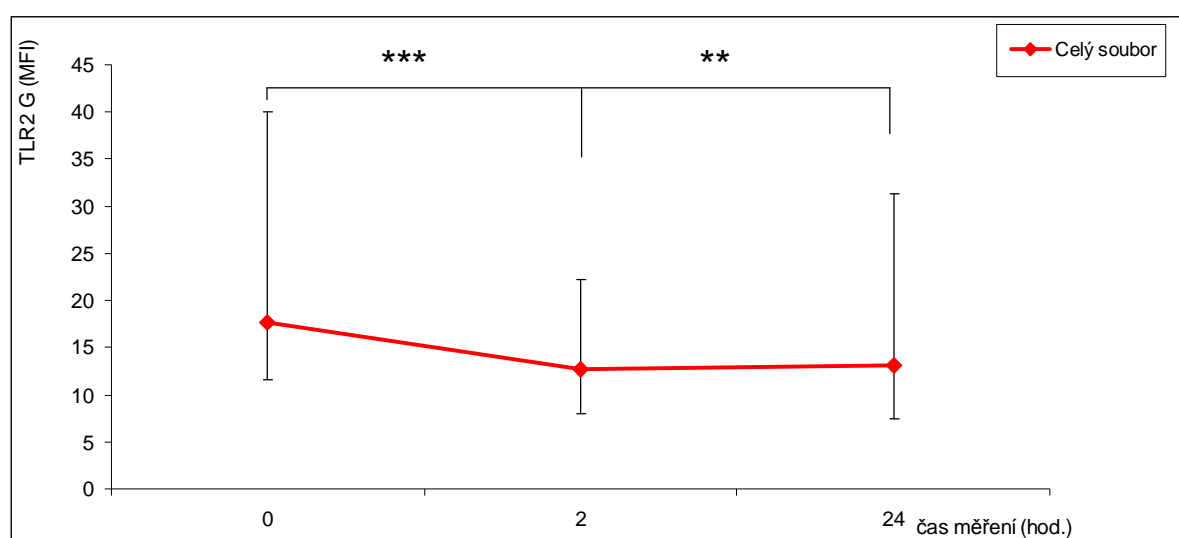
Z poznatků o buněčných receptorech, které jsou uvedeny v kapitole 5.1.4., jsme se zaměřili na zhodnocení lokální exprese a její dynamiky u nejvíce prozkoumaných membránových receptorů TLR - 2 a TLR - 4 na jednotlivých buněčných populacích granulocytů a monocytů.

Tabulka 26. Časový vývoj lokální zánětové reakce – TLR - 2 na granulocytech v (MFI) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
17,61 (11,54 - 40,07)	12,66 (8,07 - 22,29)	xxxxx	< 0,001
xxxxx	12,66 (8,07 - 22,29)	13,05 (7,48 - 31,32)	< 0,012
17,61 (11,54 - 40,07)	xxxxx	13,05 (7,48 - 31,32)	0,206

* - medián (minimum – maximum)

Graf 18. Dynamika hodnot TLR - 2 na granulocytech v celém souboru



** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, MFI - (mean fluorescence intensity)

Byl zaznamenán statisticky významný pokles v povrchové expresi TLR - 2 receptoru na granulocytech v 1. a 2. intervalu.

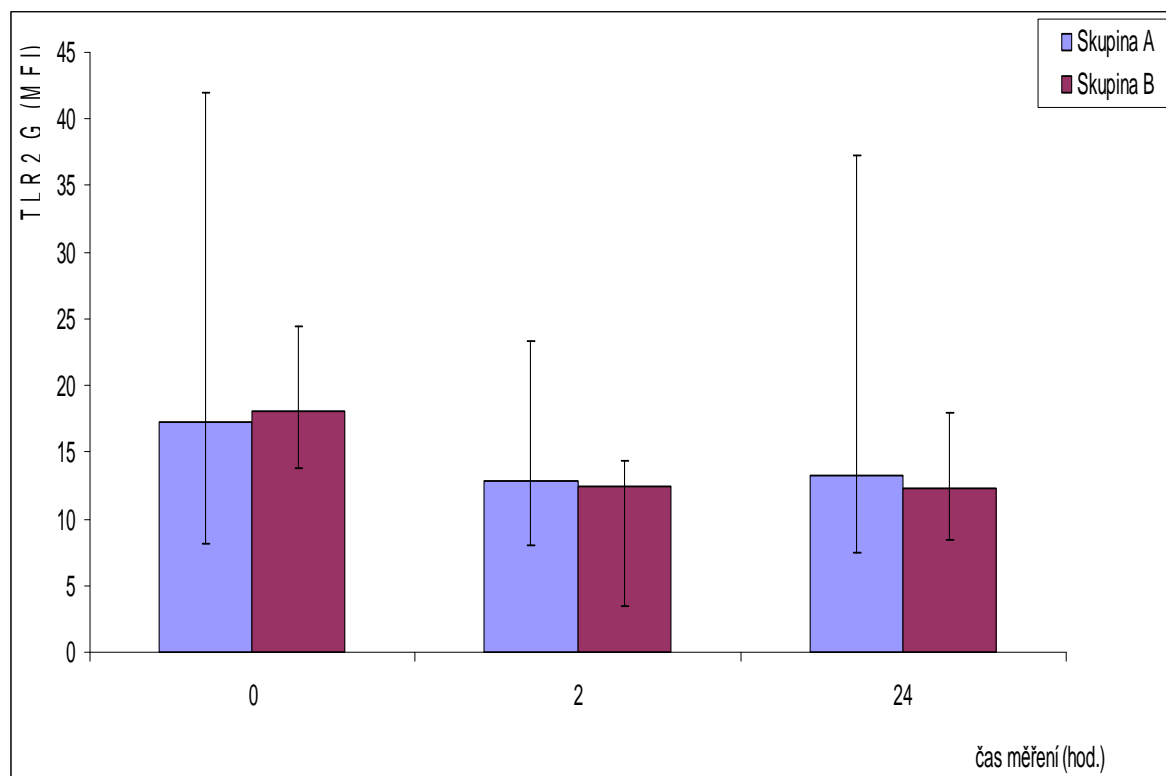
**Tabulka 27. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – TLR - 2
na granulocytech v (MFI) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	17,21 (8,18 - 8,18)	18,06(13,82 - 24,50)	0,568
2	12,88 (8,07 - 23,29)	12,45 (3,48 - 14,41)	0,171
24	13,23 (7,48 - 37,32)	12,31 (8,43 - 18,01)	0,506

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 19. Dynamika hodnot TLR - 2 na granulocytech ve skupinách A a B



MFI - (mean fluorescence intensity)

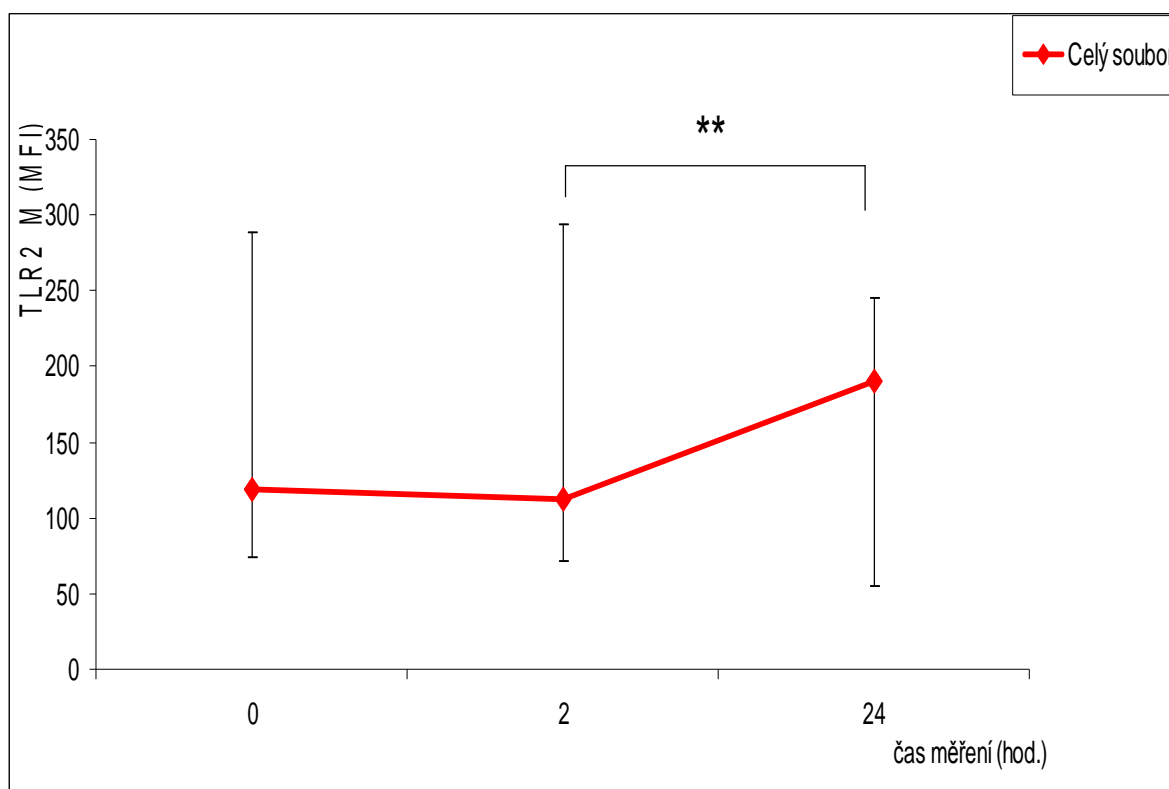
Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v povrchové expresi TLR- 2 receptoru na granulocytech ve vztahu ke skupinám A a B.

Tabulka 28. Časový vývoj lokální zánětové reakce – TLR - 2 na monocytech v (MFI) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
119,0 (74,5 - 289,0)	112,0 (65,4 - 287,7)	xxxxx	0,102
xxxxx	112,0 (65,4 - 287,7)	189,8 (55,2 - 245,6)	0,003
119,0 (74,5 - 289,0)	xxxxx	189,8 (55,2 - 245,6)	0,791

* - medián (minimum – maximum)

Graf 20. Dynamika hodnot TLR - 2 na monocytech v celém souboru



** - $p < 0,01$, MFI - (mean fluorescence intensity)

Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v povrchové expresi TLR - 2 receptoru na monocytech v intervalu 0 - 2 hodin

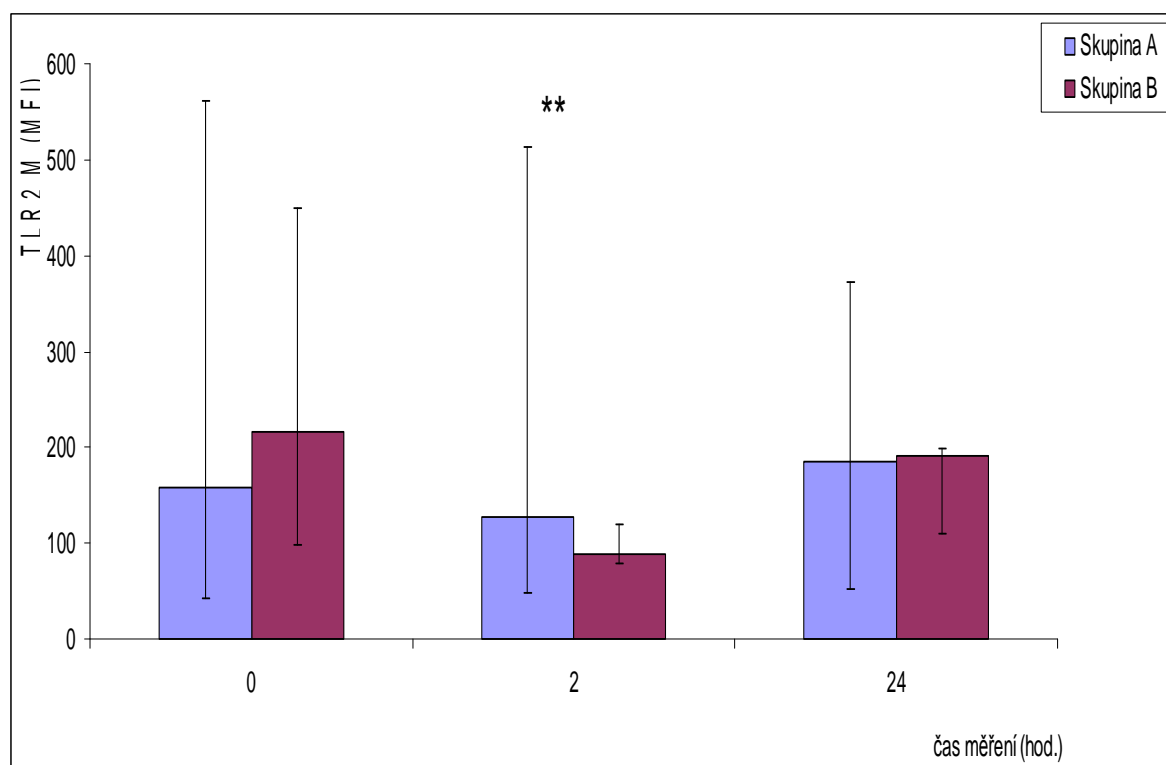
**Tabulka 29. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – TLR - 2
na monocytech v (MFI) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	158,95 (41,98 - 562,34)	215,77 (98,25 - 449,41)	0,200
2	126,78 (47,64 - 512,40)	89,70 (78,7 - 120,52)	0,005
24	186,00 (51,78 - 489,60)	191,60 (110 - 198,12)	0,128

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 21. Dynamika hodnot TLR - 2 na monocytech na ve skupinách A a B



** - $p < 0,01$, MFI - (mean fluorescence intensity)

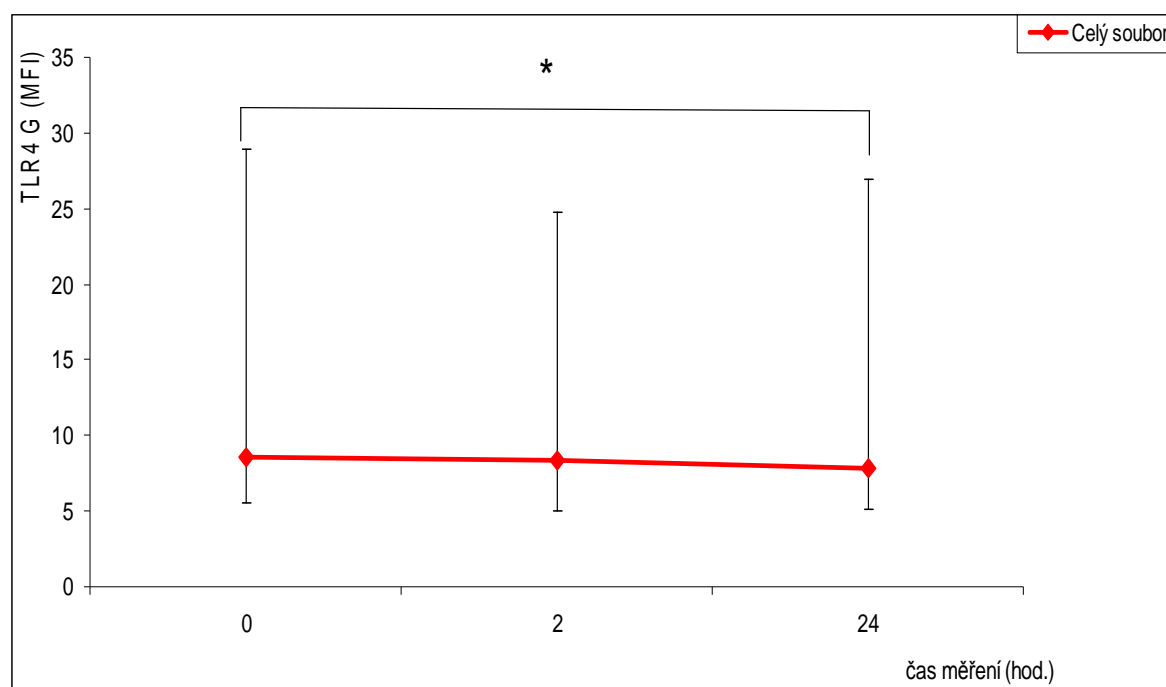
Byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vzestupu hodnot povrchové exprese TLR - 2 receptoru na monocytech mezi skupinami A a B za 2 hodiny po aplikaci talku.

Tabulka 30. Časový vývoj lokální zánětové reakce – TLR - 4 na granulocytech v (MFI) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
8,58 (5,56 - 28,9)	8,37 (5,0 - 24,73)	xxxxx	0,327
xxxxx	8,37 (5,0 - 24,73)	7,84 (5,11 - 26,93)	0,069
8,58 (5,56 - 28,9)	xxxxx	7,84 (5,11 - 26,93)	0,041

* - medián (minimum – maximum)

Graf 22. Dynamika hodnot TLR - 4 na granulocytech v celém souboru



* - $p < 0,05$, MFI - (mean fluorescence intensity)

Byl zjištěn rozdíl na hranici statistické významnosti v povrchové expresi TLR - 4 receptoru na granulocytech v intervalu 0 - 24 hodin.

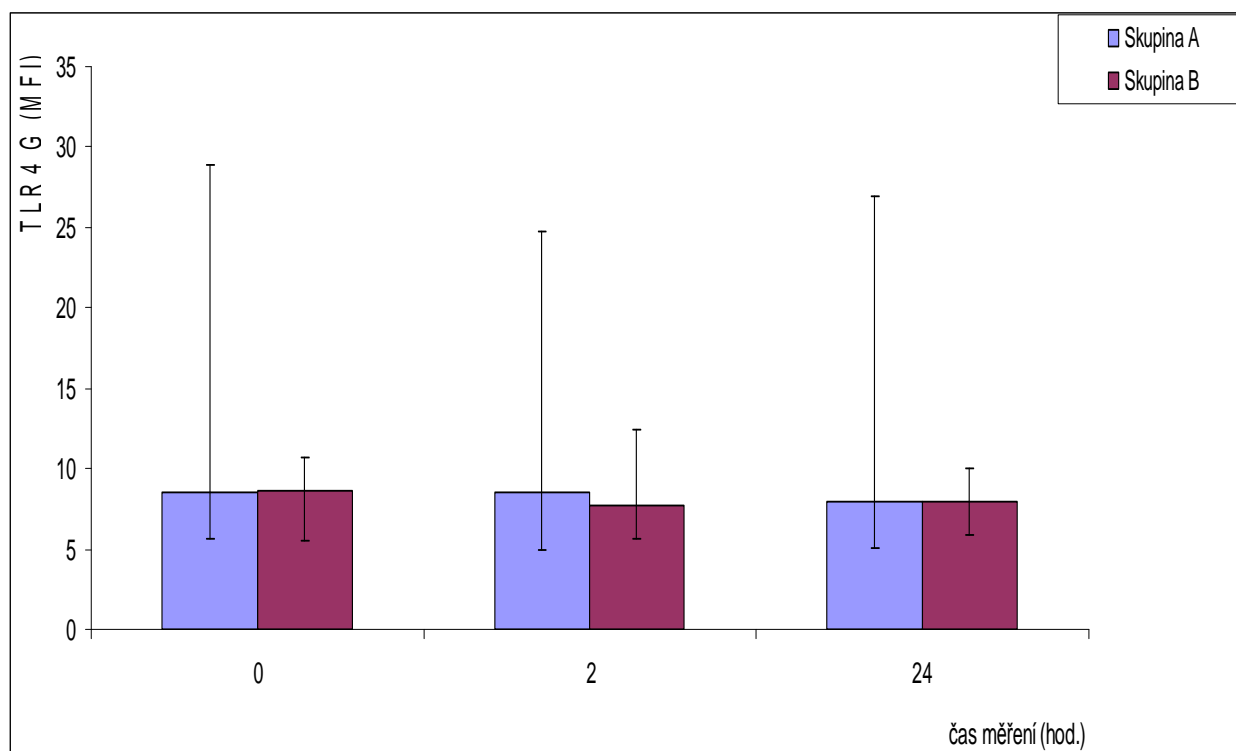
**Tabulka 31. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – TLR - 4
na granulocytech v (MFI) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	8,51 (5,61 - 28,9)	8,64 (5,56 -10,7)	0,608
2	8,50 (5,0 - 24,7)	7,77 (5,67 -12,47)	0,494
24	7,96 (5,11 - 26,93)	7,96 (5,9 -10,04)	0,614

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 23. Dynamika hodnot TLR - 4 na granulocytech ve skupinách A a B



MFI - (mean fluorescence intensity)

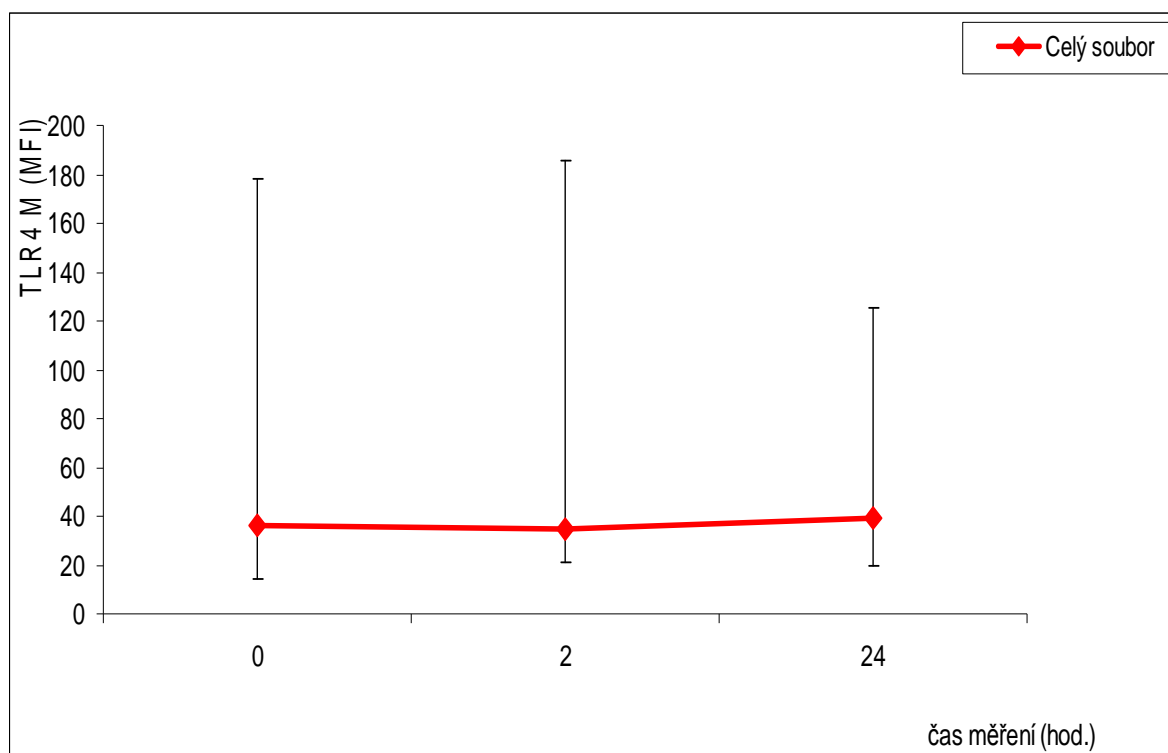
Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v povrchové expresi TLR - 4 receptoru na granulocytech mezi skupinami A a B po aplikaci talku do pleurální dutiny.

Tabulka 32. Časový vývoj lokální zánětové reakce – TLR - 4 na monocytech v (MFI) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
36,59 (14,2 -177,8)	34,47 (20,93 -185,7)	xxxxx	1,00
xxxxx	34,47 (20,93 -185,7)	39,60 (19,28 -125,3)	0,350
36,59 (14,2 -177,8)	xxxxx	39,60 (19,28 -125,3)	0,195

* - medián (minimum – maximum)

Graf 24. Dynamika hodnot TLR - 4 na monocytech v celém souboru



MFI - (mean fluorescence intensity)

Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v povrchové expresi TLR - 4 receptoru na monocytech po celou dobu monitorace.

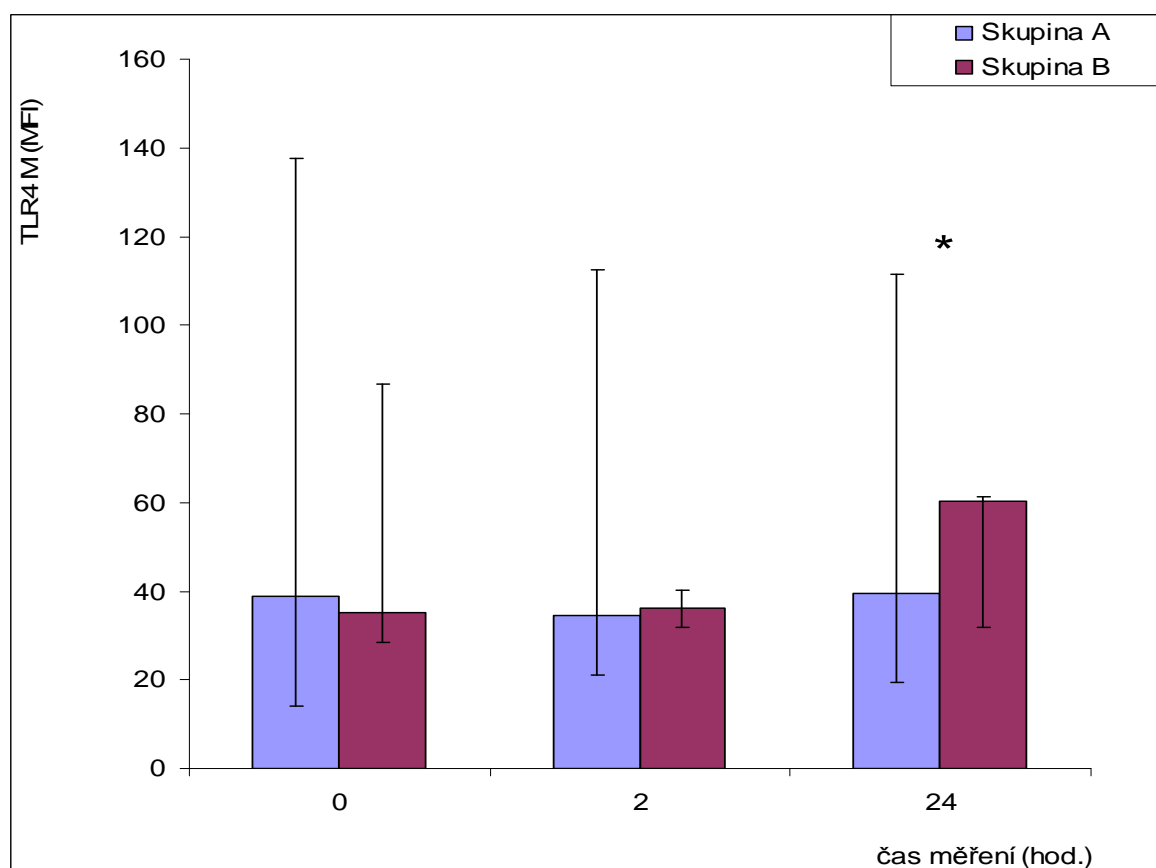
**Tabulka 33. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – TLR - 4
na monocytech v (MFI) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	38,71 (14,2 - 177,83)	35,26 (28,47 - 86,6)	0,669
2	34,46 (20,93 - 1851,73)	36,06 (31,8 - 40,32)	0,067
24	39,62 (19,28 - 1253,26)	60,19 (31,90 - 61,21)	0,040

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 25. Dynamika hodnot TLR - 4 na monocytech ve skupinách A a B



* - $p < 0,05$, MFI - (mean fluorescence intensity)

Byl zjištěn rozdíl vzestupu hodnot na hranici statistické významnosti mezi skupinami v povrchové expresi TLR - 4 receptoru na monocytech za 24 hodin po aplikaci talku.

9.5.4. Dynamika změn v expresi aktivační molekuly CD – 64

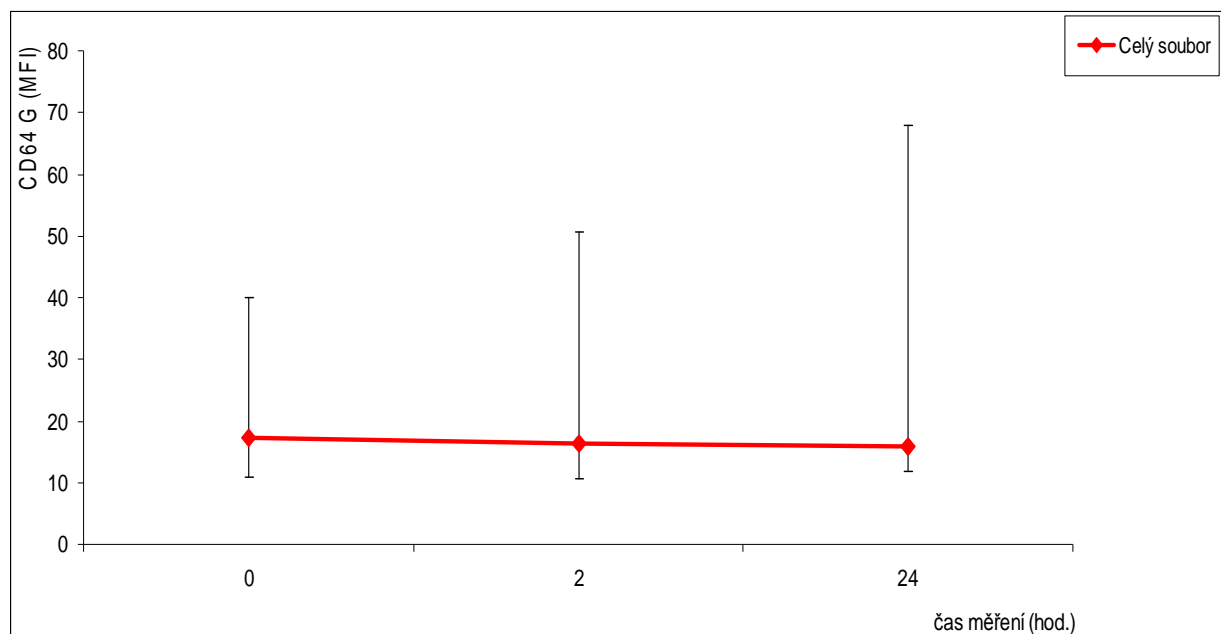
Za podobným účelem byl zkoumán receptor CD - 64 pro IgG, jehož expresi na granulocytech a monocytech zvyšují prozáněťové podněty.

Tabulka 34. Časový vývoj lokální záněťové reakce – CD - 64 na granulocytech v (MFI) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
17,39 (10,91 - 40,11)	16,37 (10,67 - 50,53)	xxxxx	0,046
xxxxx	16,37 (10,67 - 50,53)	15,91 (11,79 - 67,94)	0,041
17,39 (10,91 - 40,11)	xxxxx	15,91 (11,79 - 67,94)	0,721

* - medián (minimum – maximum)

Graf 26. Dynamika hodnot CD - 64 na granulocytech v celém souboru



MFI - (mean fluorescence intensity)

Nedošlo k statisticky významné dynamice změn v souboru po dobu monitorace.

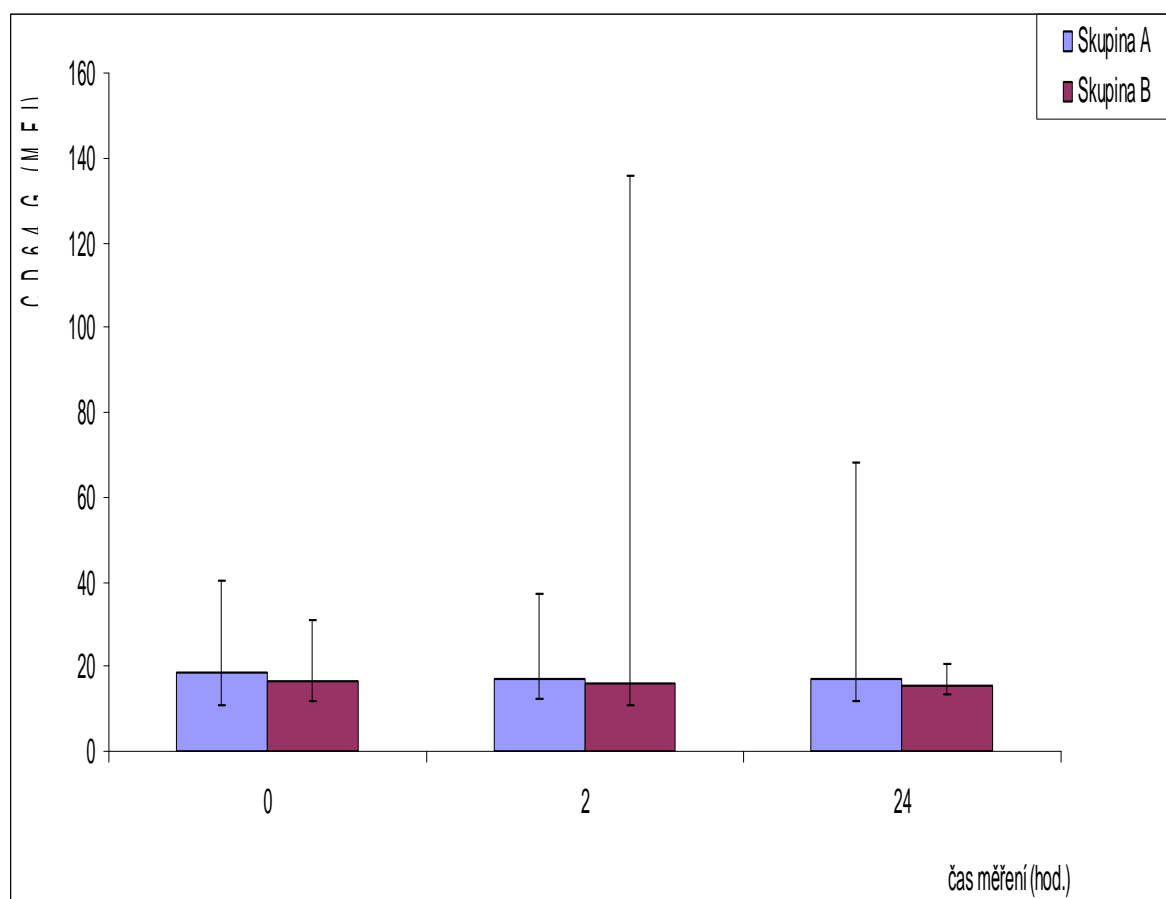
**Tabulka 35. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – CD - 64
na granulocytech (MFI) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	18,44 (10,91 - 40,11)	16,30 (114,96 - 31,13)	0,386
2	16,80 (12,58 - 37,01)	16,25 (10,67 - 135,53)	0,661
24	16,79 (11,79 - 67,94)	15,51 (13,3 - 20,69)	0,281

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 27. Dynamika hodnot CD - 64 na granulocytech ve skupinách A a B



MFI - (mean fluorescence intensity)

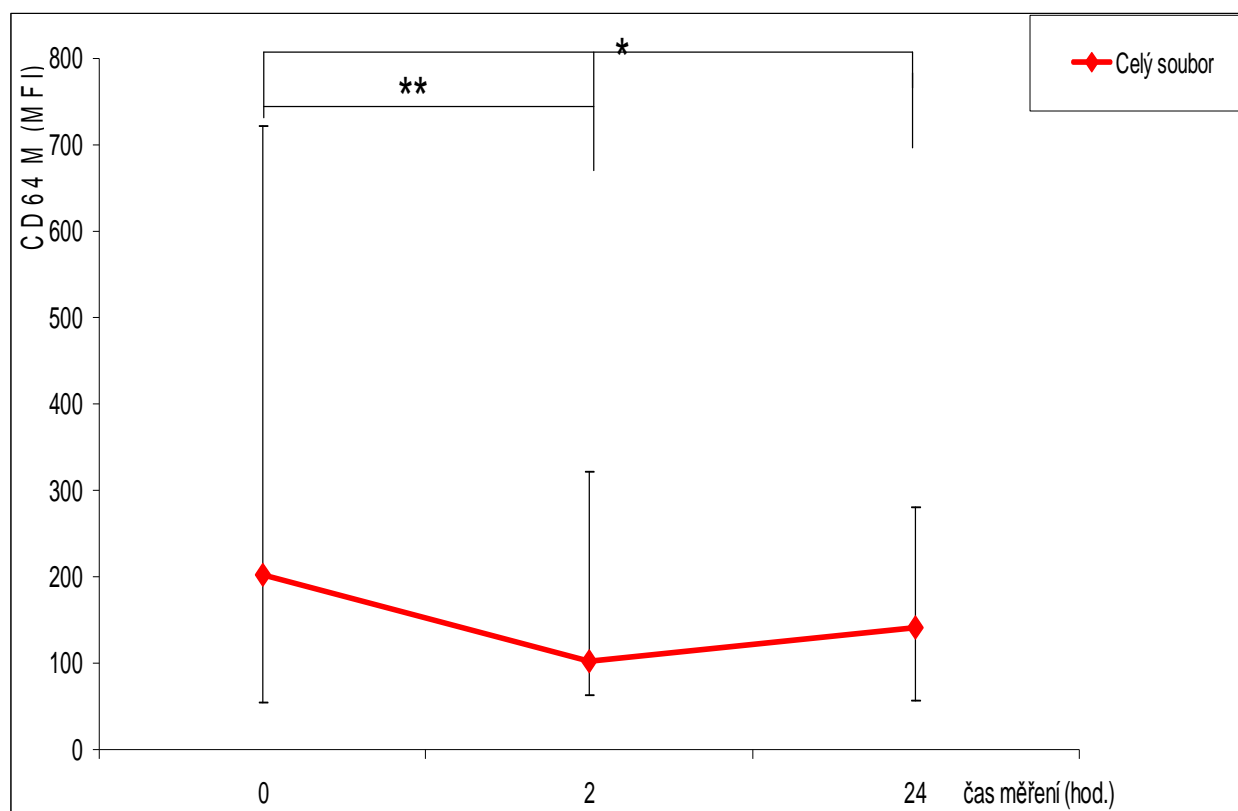
Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v expresi CD - 64 na granulocytech mezi skupinami A a B.

Tabulka 36. Časový vývoj lokální zánětové reakce – CD - 64 na monocytech v (MFI) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
201,32 (54,22 - 722,67)	101,66 (62,27 - 321,97)	xxxxx	0,007
xxxxx	101,66 (62,27 - 321,97)	140,75 (56,49 - 279,44)	0,012
201,32 (54,22 - 722,67)	xxxxx	140,75 (56,49 - 279,44)	0,185

* - medián (minimum – maximum)

Graf 28. Dynamika hodnot CD - 64 na monocytech v celém souboru



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, MFI - (mean fluorescence intensity)

Byl zaznamenán statisticky významný rozdíl v povrchové expresi CD - 64 na monocytech v intervalu 0 - 2 hodiny a 0 - 24 hodin.

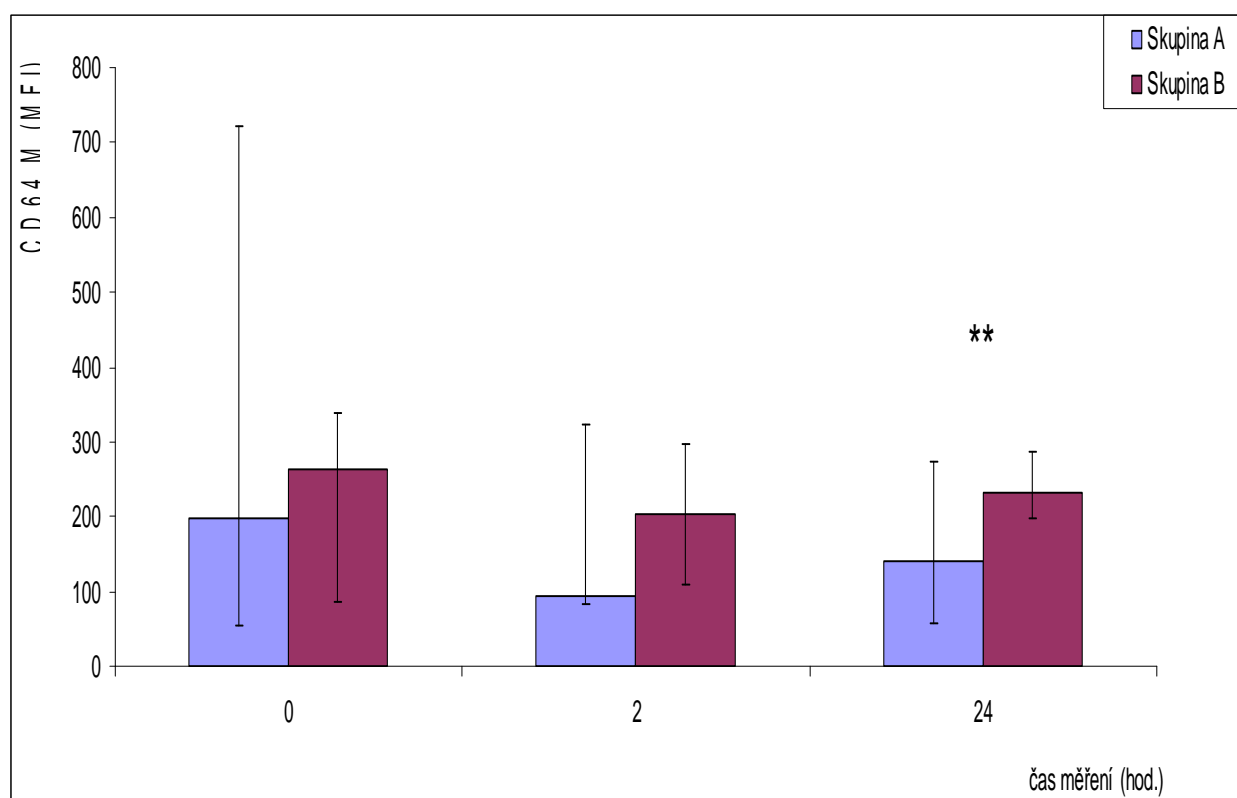
**Tabulka 37. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – CD - 64
na monocytech v (MFI) v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	196,91 (54,25 - 722,67)	196,91 (85,82 - 339,25)	0,643
2	92,78 (82,27 - 321,97)	92,78 (109,41 - 296,39)	0,631
24	140,00 (56,49 - 272,79)	231,77 (198,12 - 287,12)	0,006

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 29. Dynamika hodnot CD - 64 na monocytech ve skupinách A a B



** - $p < 0,01$, MFI - (mean fluorescence intensity)

Byl zjištěn významný vzestup exprese antigenu CD - 64 na monocytech 24 hodin po aplikaci talku u skupiny B.

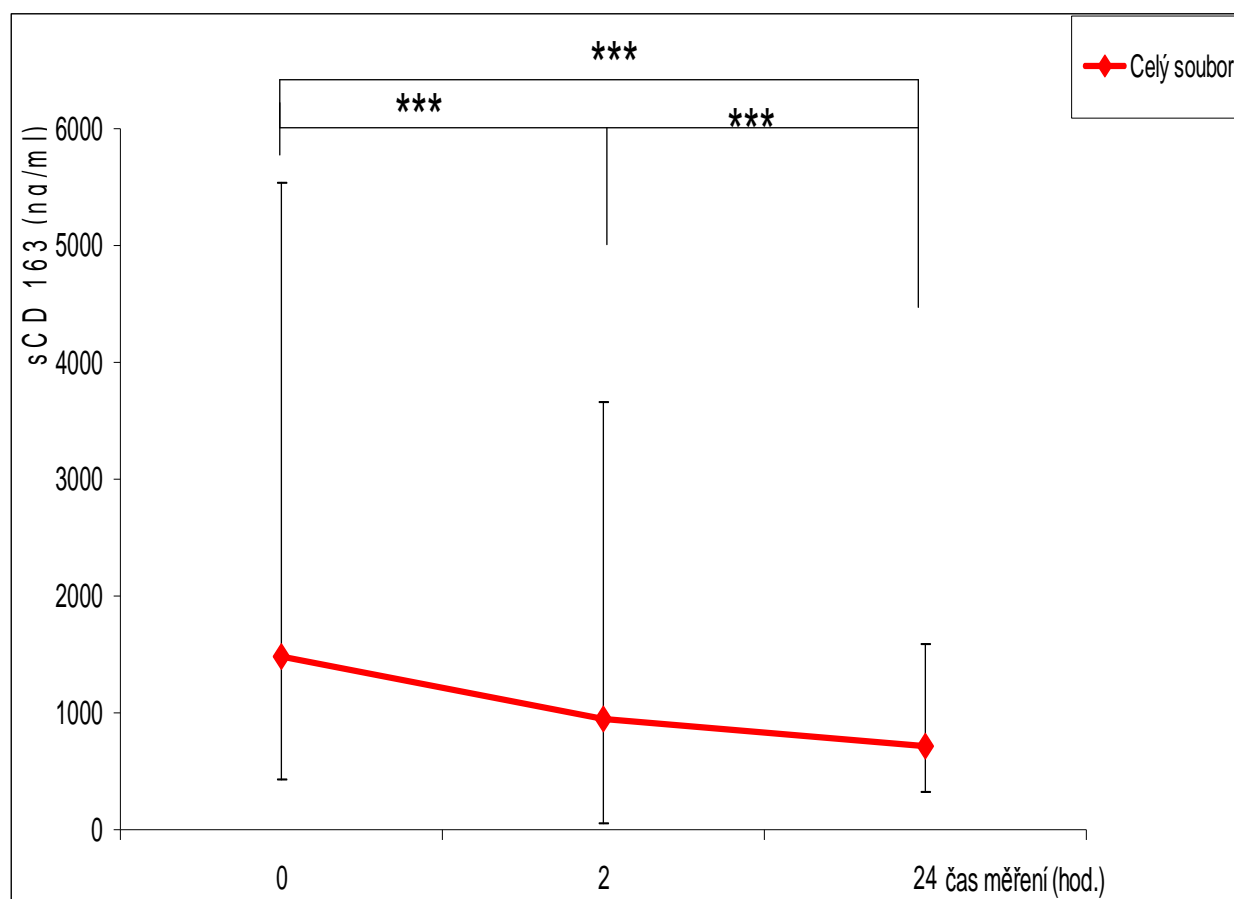
9.5.5. Dynamika změn koncentrací solubilních receptorů

Tabulka 38. Časový vývoj lokální zánětové reakce – sCD - 163 (ng/ml) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
1481,5 (425 - 5541)	942,0 (45 - 3657)	xxxxx	<0,001
xxxxx	942,0 (45 - 3657)	711,0 (314 - 1582)	<0,001
1481,5 (425 - 5541)	xxxxx	711,0 (314 - 1582)	<0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 30. Dynamika koncentrace sCD - 163 v celém souboru



*** - p < 0,001

Byl zjištěn významný pokles hodnot koncentrace sCD - 163 v průběhu celé monitorace.

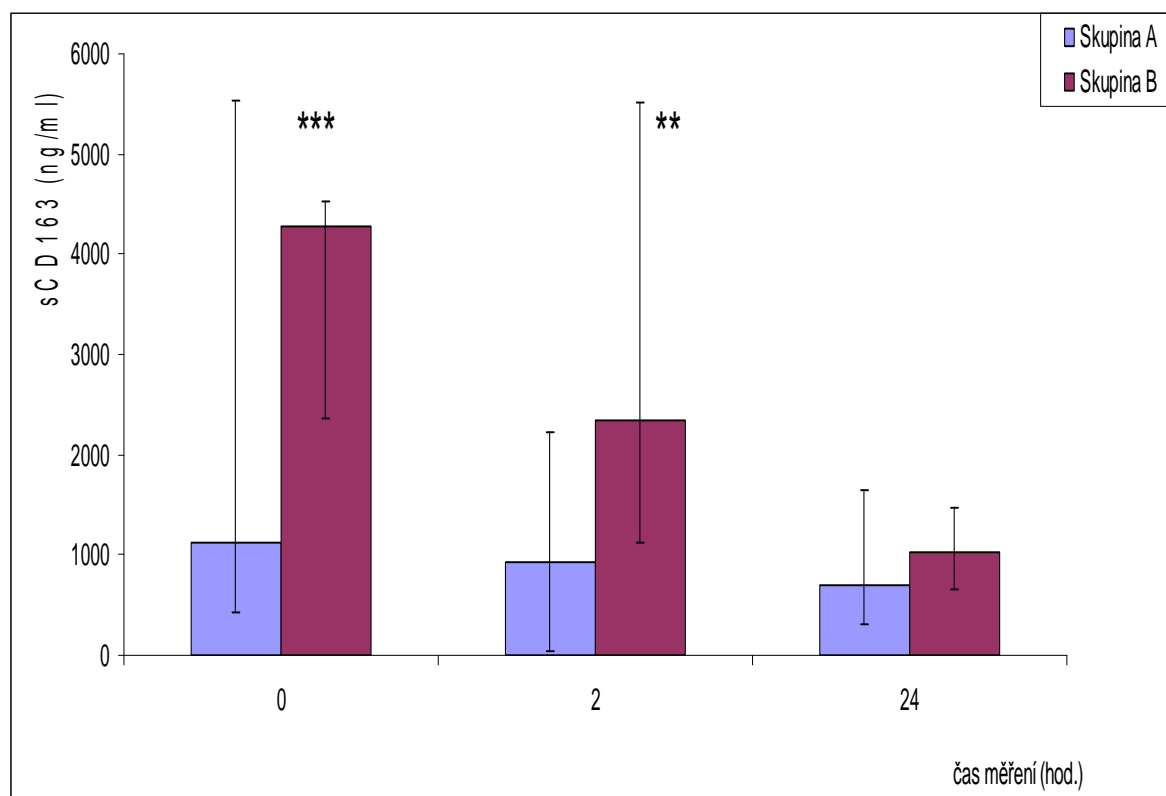
**Tabulka 39. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – sCD 163 (ng/ml)
v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	1128 (425 - 5541)	4275 (2353 - 4525)	0,001
2	936 (45 - 2231)	2346 (1118 - 5524)	0,028
24	695 (314 -1645)	1030 (658 - 1479)	0,10

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 31. Dynamika koncentrace sCD - 163 ve skupinách A a B



** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

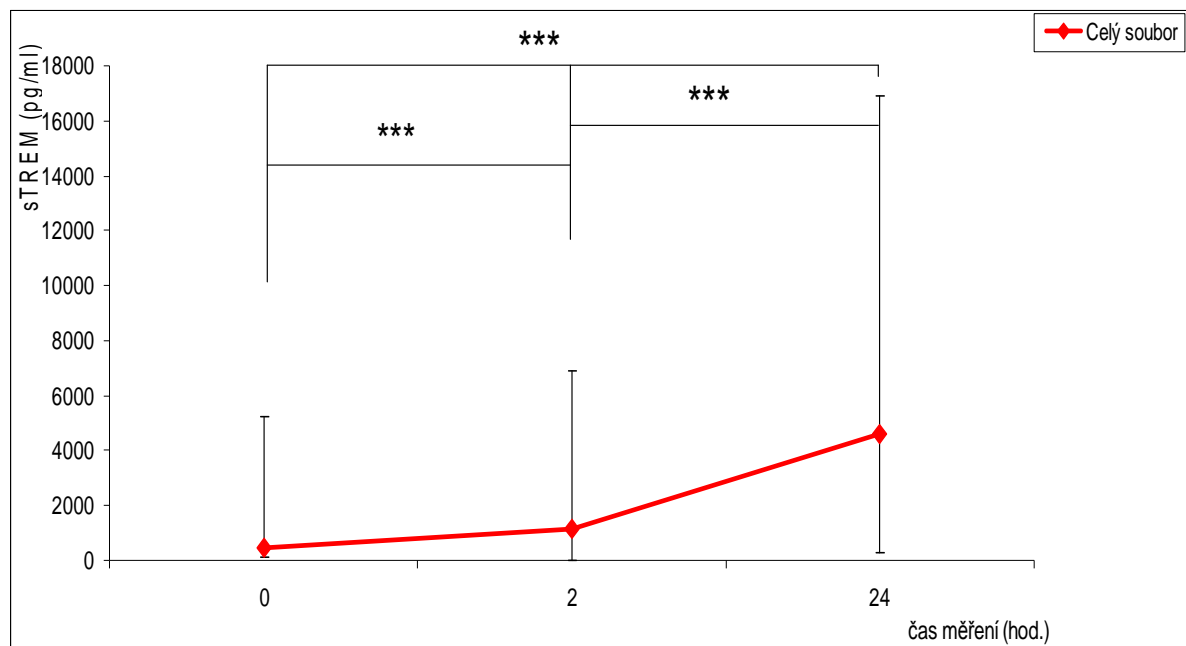
Byl zjištěn statisticky významný rozdíl hodnot koncentrace sCD - 163 mezi skupinami A a B v 1. odběru ještě před aplikací talku. Rozdíl přetrvával i za 2 hodiny po talkáži.

Tabulka 40. Časový vývoj lokální zánětové reakce – sTREM - 1 (pg/ml) – v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
484 (95 - 5206)	1162 (27 - 6919)	xxxxxx	<0,001
xxxxxx	1162 (27 - 6919)	4601 (280 -16936)	<0,001
484 (95 - 5206)	xxxxxx	4601 (280 -16936)	<0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 32. Dynamika koncentrace sTREM - 1 v celém souboru



*** - p < 0,001

Byl zjištěn statisticky významný vzestup sTREM - 1 v průběhu celé monitorace.

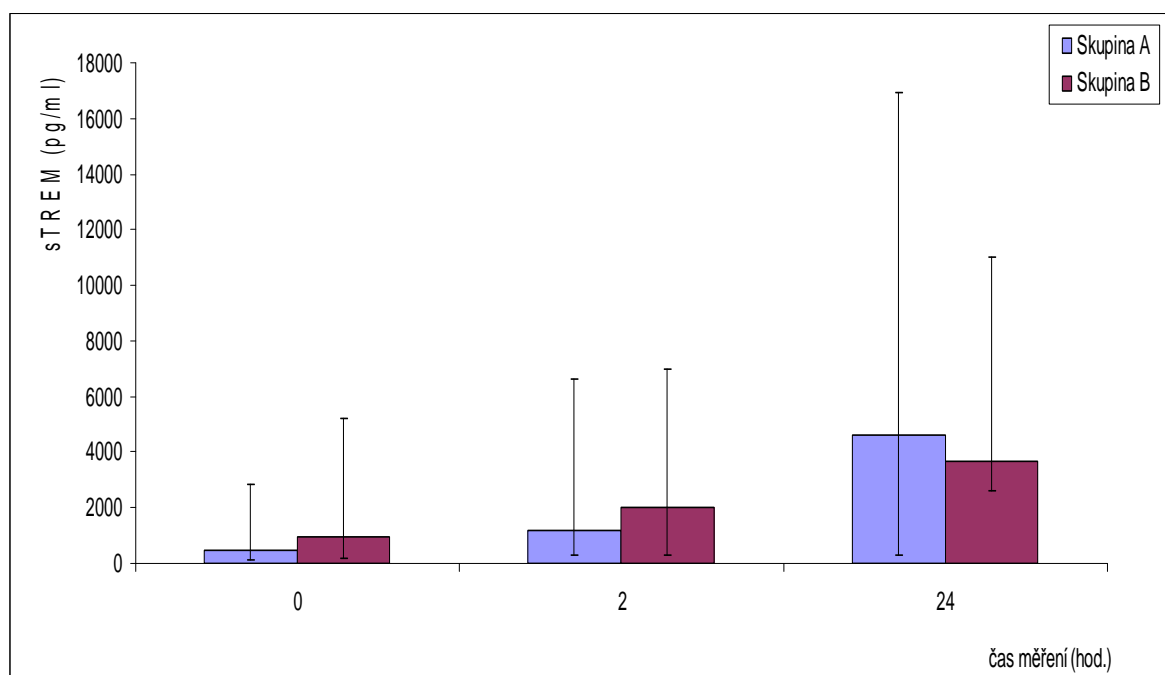
Tabulka 41. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – sTREM - 1 (pg/ml) v pleurální tekutině*

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	481 (95 - 2835)	924 (157- 5206)	0,146
2	1178 (280 - 6607)	2008 (309 - 6987)	0,602
24	4602 (280 -16936)	3672 (2634 -11004)	0,402

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 33. Dynamika koncentrace sTREM - 1 ve skupinách A a B



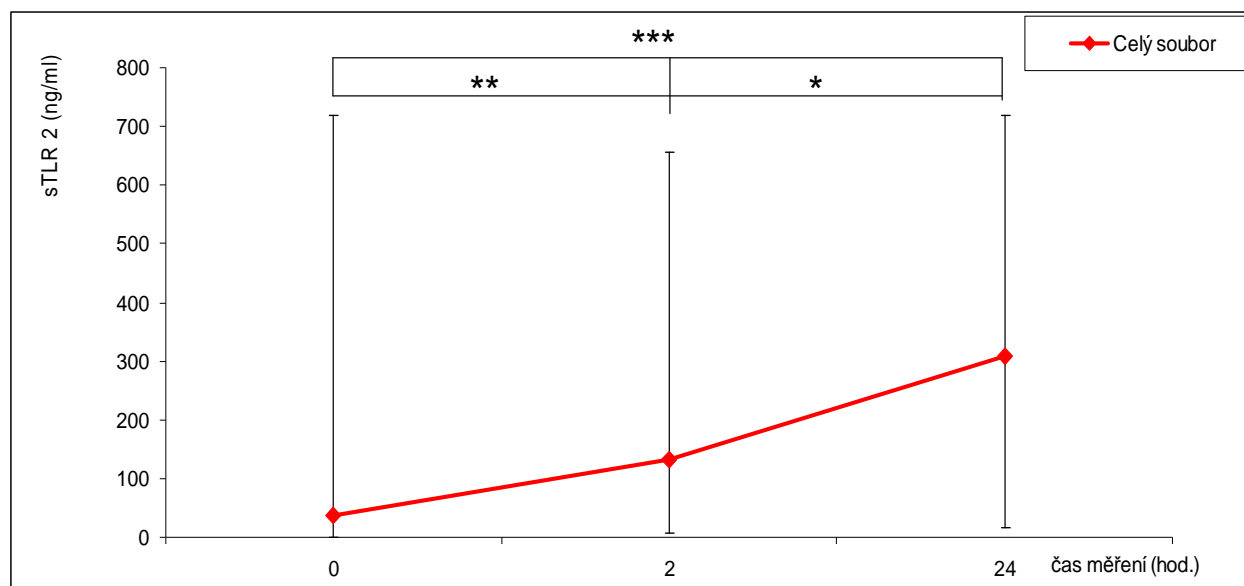
Nebyl zaznamenán rozdíl v dynamice mezi skupinami A a B, i když v dynamice celého souboru došlo k statisticky významnému vzestupu v době monitorace.

Tabulka 42. Časový vývoj lokální zánětové reakce sTLR - 2 (ng/ml) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
37 (0 - 718)	132 (6 - 656)	xxxxx	0,014
xxxxx	132 (6 - 656)	309 (17 - 718)	0,036
37 (0 - 718)	xxxxx	309 (17 - 718)	<0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 34. Dynamika koncentrace sTLR - 2 v celém souboru



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Dynamika solubilního prozánětového receptoru vykazala významný vzestup u celého souboru v čase monitorace.

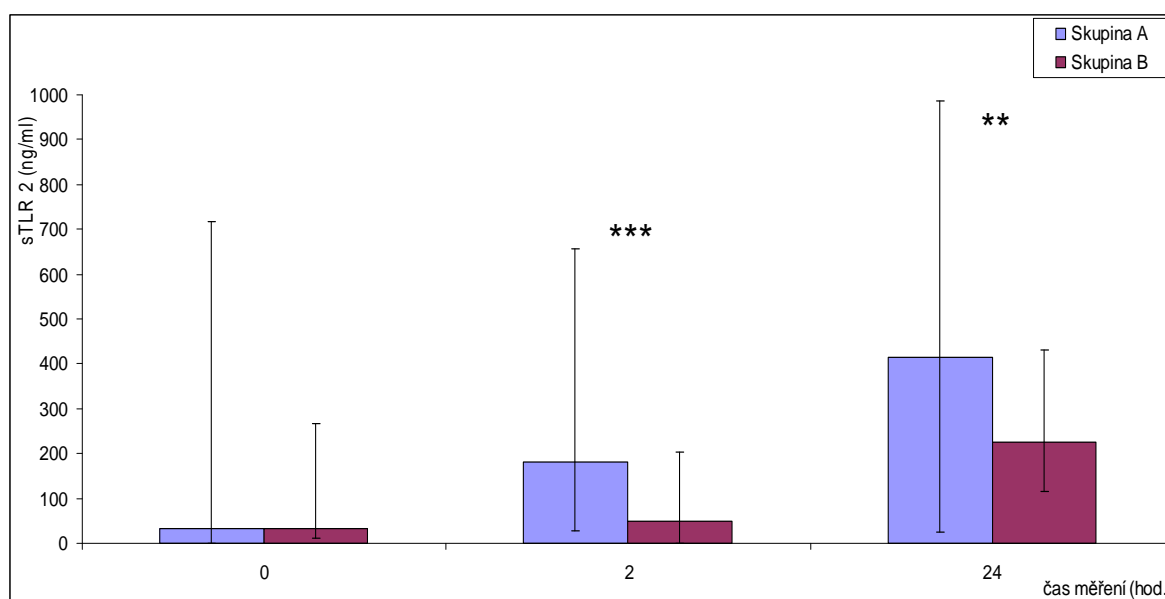
**Tabulka 43. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – sTLR - 2 (ng/ml)
v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	33,5 (0 - 718)	33 (12 - 236)	0,638
2	180 (27 - 656)	50 (0 - 204)	0,002
24	415,5 (17 - 987)	224 (116 - 431)	0,016

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 35. Dynamika koncentrace sTLR - 2 ve skupinách A a B



** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

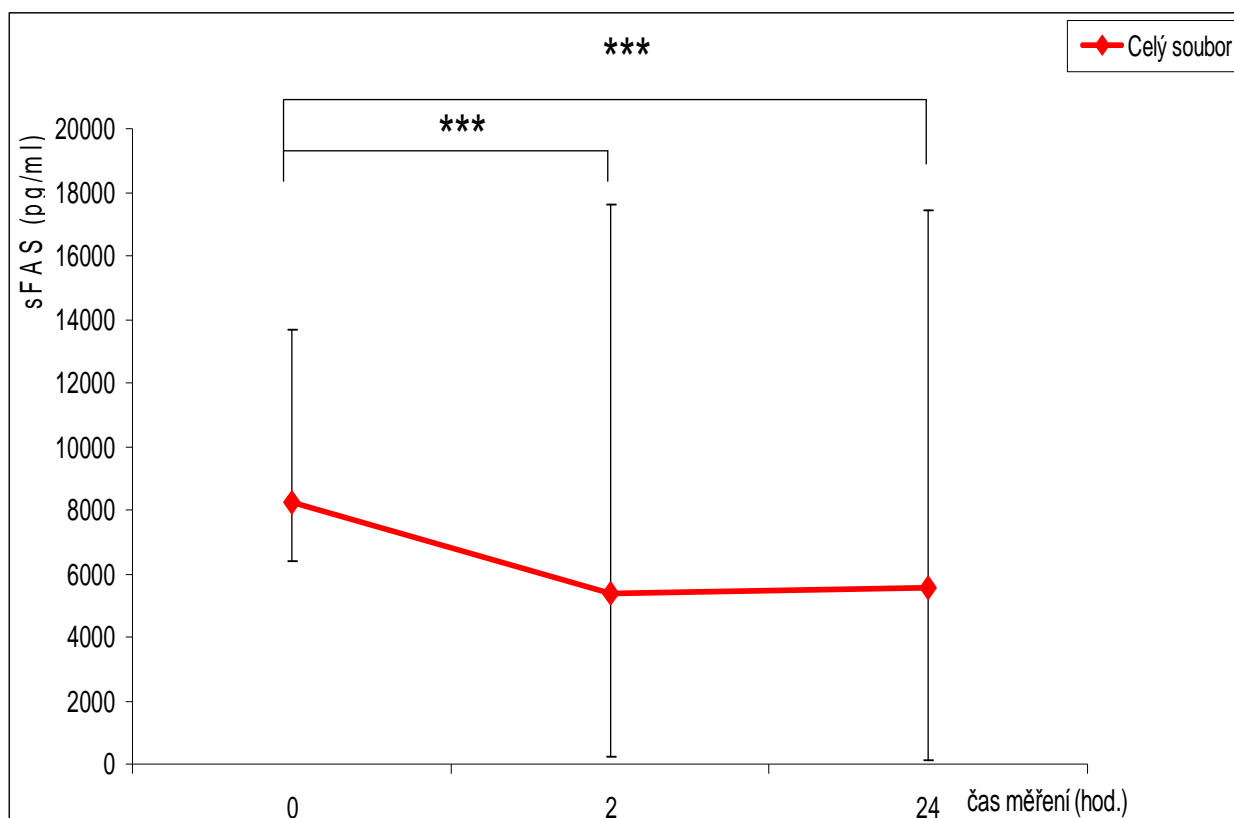
Hodnoty solubilního receptoru jsou statisticky významně nižší za 2 hodiny u skupiny B a přetrvávají se statistickou významností i za 24 hodin po talkáži. Naopak u skupiny A vykazuje vzestupnou dynamiku.

Tabulka 44. Časový vývoj lokální zánětové reakce sFAS (pg/ml) v pleurální tekutině*

0 hod.	2 hod.	24 hod.	p - value
8258 (6367 -13700)	5357 (209 -17611)	xxxxx	<0,001
xxxxx	5357 (209 -17611)	5566 (96 -17458)	0,594
8258 (6367 -13700)	xxxxx	5566 (96 -17458)	<0,001

* - medián (minimum – maximum)

Graf 36. Dynamika koncentrace sFAS v celém souboru



*** - $p < 0,001$

Za 2 hodiny po aplikaci došlo k výraznému poklesu. Nebyly zaznamenány statisticky významné změny hodnot v intervalu 2 - 24 hodin.

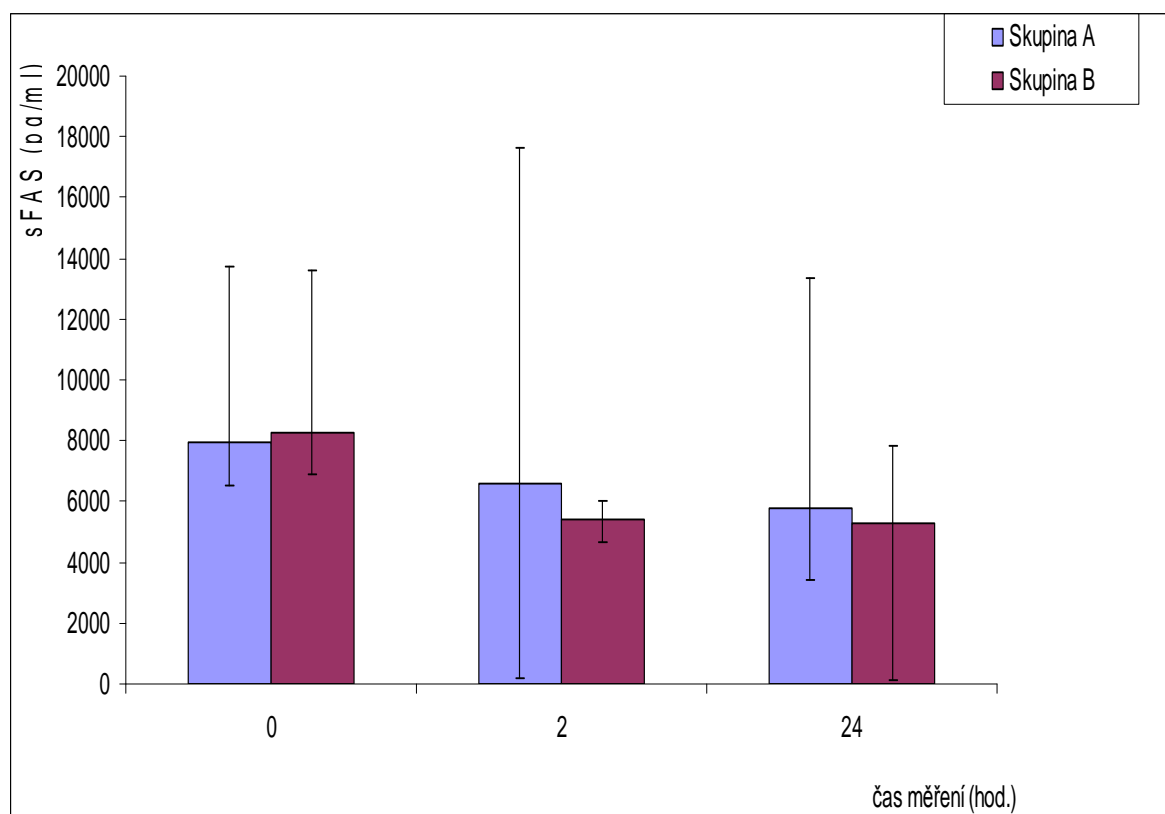
**Tabulka 45. Vývoj lokální zánětové reakce ve skupinách A a B – sFAS (pg/ml)
v pleurální tekutině***

Čas (hod.)	A	B	p - value
0	7964 (6550 -13750)	8255 (6882 -13600)	0,868
2	6578 (209 -17611)	5421 (4684 - 6030)	0,321
24	5760 (3445 - 13365)	5305 (96 -7845)	0,633

* - medián (minimum – maximum)

A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Graf 37. Dynamika koncentrace sFAS ve skupinách A a B



Nebyly zaznamenány statisticky významné změny hodnot v průběhu monitorace mezi skupinami A a B. Solubilní receptor buněčné apoptózy vykázal v celém souboru významný pokles, ale ve srovnání mezi skupinami A a B se žádná dynamika neprokázala.

9.6. Spolehlivost UZ kvantifikace výpotku

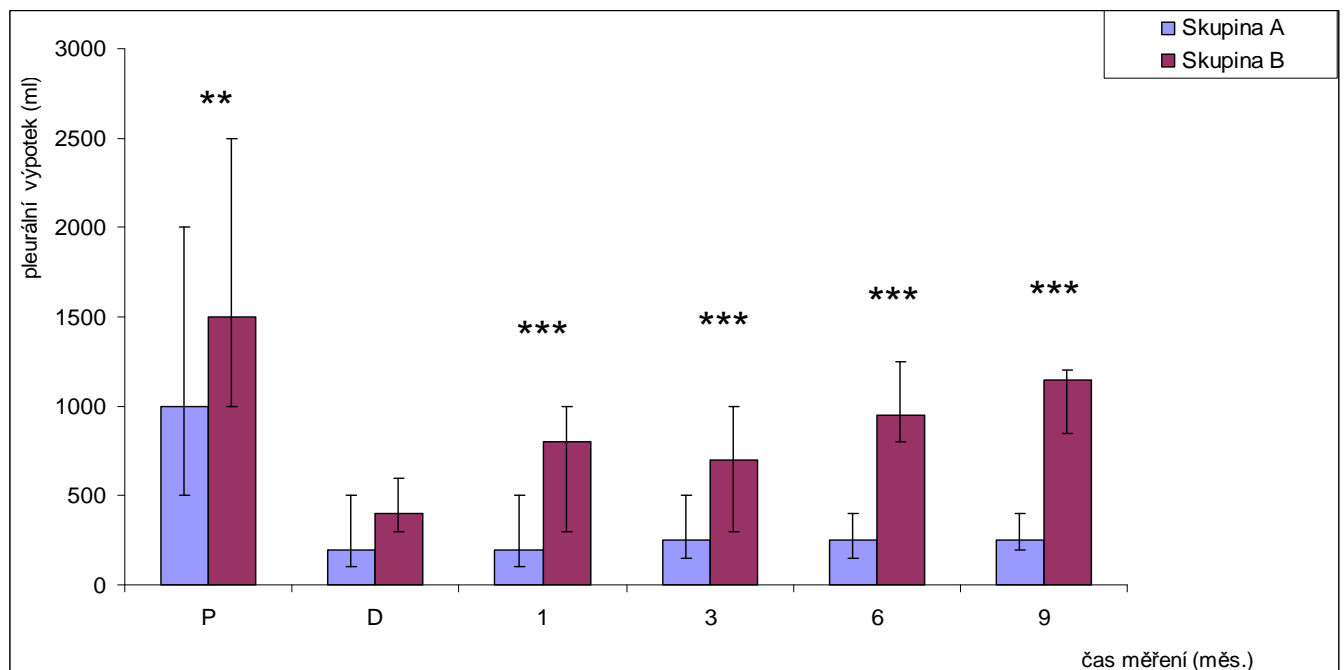
Tabulka 46. Vztah mezi kvantifikací výpotku UZ metodou a evakuací při operaci v (ml)*

	A	B	p - value
Před operací (ml)	1000 (500 - 2000)	1500 (1000 - 2500)	0,002
Při operaci (ml)	1150 (600 - 2400)	1450 (1150 - 1750)	0,006
p - value	0,197	0,093	XXXXXXXXXXXXX

* - medián (minimum – maximum) A - soubor bez recidivy, B - soubor s recidivou

Množství výpotku se před operací mezi skupinami A a B statisticky lišilo ($p = 0,002$). Neprokázal se ani u jedné ze skupin statisticky významný rozdíl mezi změřeným objemem výpotku sonografickou metodou před operací a množstvím výpotku evakuovaného během operace ($p = 0,197$, $p = 0,093$).

Graf 38. Vývoj množství výpotku ve skupinách A a B

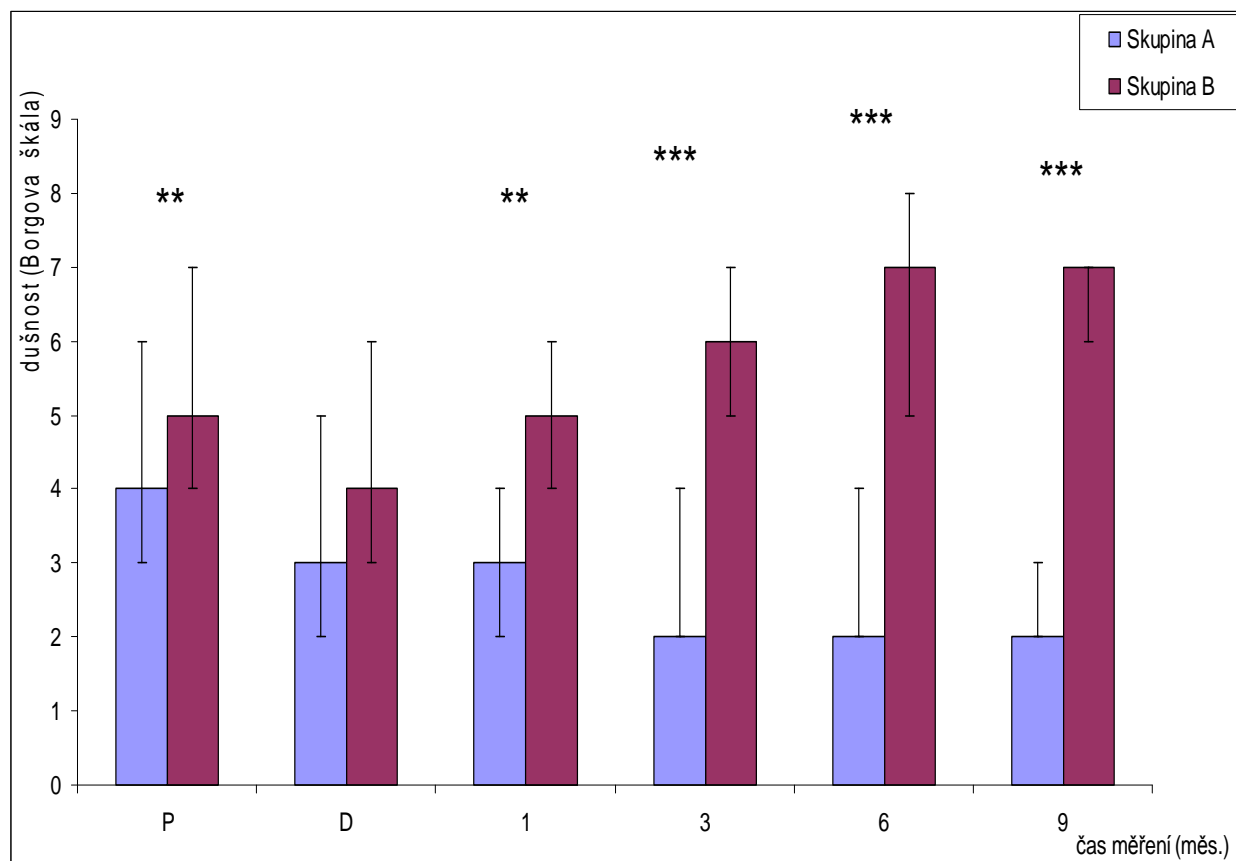


P – příjem, D – dimise ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, P – příjem, D – dimise

Statisticky významný vzestup množství výpotku u skupiny B se prokázal již za 1 měsíc po propuštění.

9.7. Vliv množství výpotku na dušnost nemocného

Graf 39. Vývoj dušnosti ve skupinách A a B

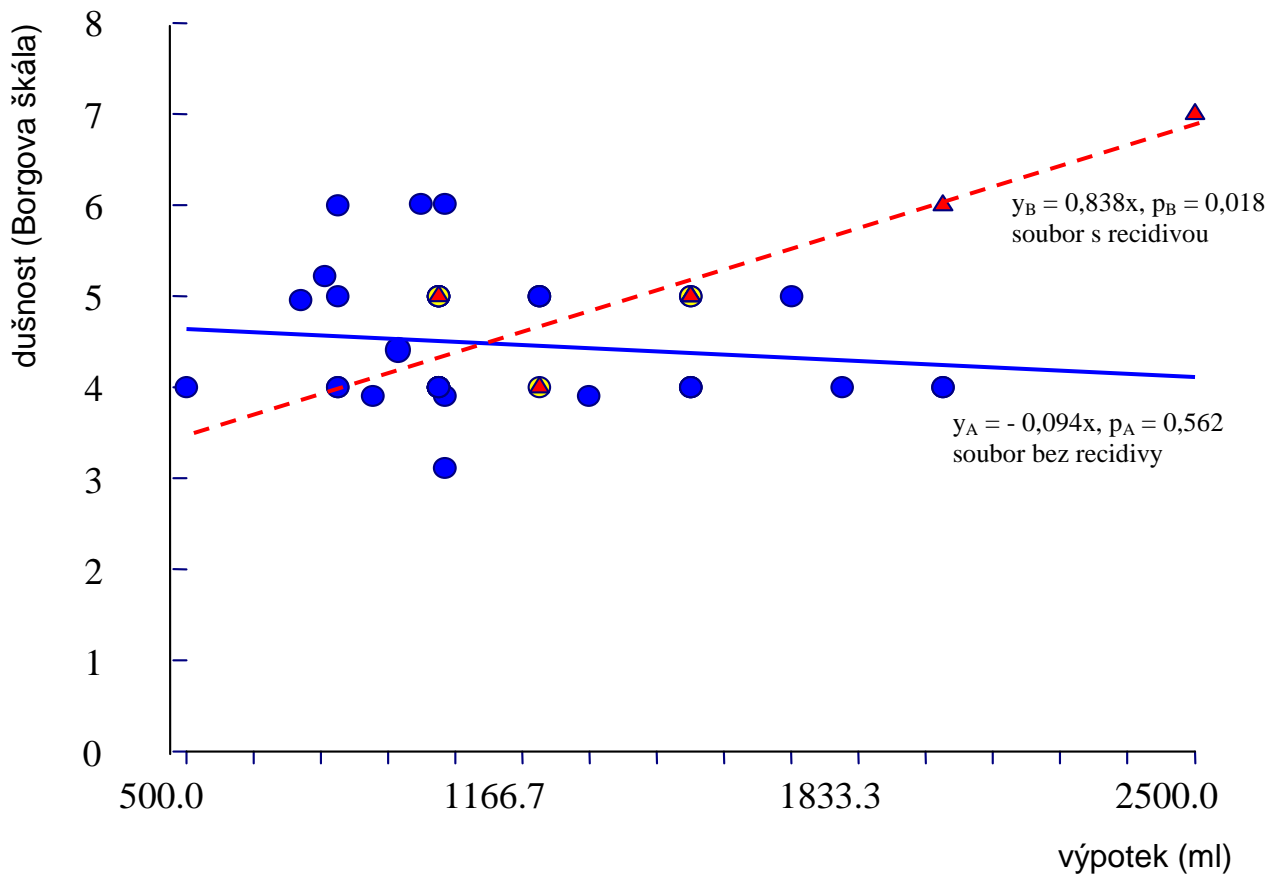


P – příjem, D – dimise

** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

Statisticky významný nárůst dušnosti byl prokázán u skupiny B za 1 měsíc po dimisi a pokračoval v průběhu celé doby monitorace.

Graf 40. Korelace dušnosti a množství výpotku v době přijetí mezi skupinami A a B



Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byla zjištěna jen určitá závislost dušnosti na objemu výpotku u skupiny B v době přijetí.

10. Diskuze

Kontinuální tvorba výpotků jakékoliv etiologie způsobuje nemocnému metabolický a minerálový rozvrat. Výrazně se podílí na rozvoji terminálního stavu nádorové kachexie. Chronická akumulace výpotku v pleurální dutině postupně komprimuje plicní parenchym. Prvním příznakem je rozvoj námahové dušnosti, později se přidává i klidová dušnost. Při zvětšujícím se objemu výpotku dochází v řádu několika dnů k progresi komprese plicního parenchymu s rozvojem plicní atelektázy. Nemocný je poté přímo ohrožen vznikem zánětlivého onemocnění plic v nevzdušném plicním parenchymu.

U nemocných s diagnózou maligního onemocnění je riziko zánětlivých komplikací vždy výrazně vyšší vzhledem k jejich předchozí chemoterapii či radioterapii, která zásadním způsobem snižuje imunitu.

Opakovanými hrudními punkcemi může dojít k řadě iatrogenních komplikací, jako například vznik pneumotoraxu či hemotoraxu při poranění interkostálních cév často u kachektických nemocných. S četností hrudních punkcí stoupá pravděpodobnost zavlečení infekce do pleurálního prostoru a to bývá doprovázeno vznikem hrudního empyému. Léčba empyému, i při jeho včasné diagnostice, bývá u imunokompromitovaných nemocných velmi často komplikována vznikem fibrotoraxu. Stav mnohdy vyžaduje rizikovou operaci často torakotomickým přístupem za účelem provedení dekortikace plicního křídla. Imobilizace, maligní nádorové onemocnění i předchozí onkologická léčba patří mezi nejrizikovější faktory vzniku fatálních plicních embolií (242).

Náš soubor nemocných byl rozdělen na základě retrospektivního zjištění výsledků léčby do 2 skupin. Skupina A (40 nemocných), u které byl zaznamenán příznivý efekt léčby bez recidivy výpotku a hlavně bez jeho progresu po celou dobu sonografické monitorace a skupinu B (7 nemocných), kde efekt léčby nebyl příznivý.

V základních demografických datech nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Obě skupiny měly ale různé vstupní parametry, ukazující na fyzickou a biologickou kondici nemocných. Vyšší rizikovitost skupiny B dokládají statisticky rozdílné hodnoty základních hematologických a biochemických ukazatelů. Statistické rozdíly koagulačních ukazatelů, především hodnoty INR a trombocytů, se mohly podílet i na rozdílně navozené imunitní reakci, protože je známo z některých prací, že provotně spuštěná koagulační kaskáda je v další fázi doprovázena imunitní reakcí (92). Statisticky rozdílné hodnoty BMI a vypočteného operačního, které udává torakoskóre opět dokládá rizikovitost druhé skupiny B.

Skupiny se nelišily v základních ukazatelích celkové zánětové reakce (CRP, koncentrace leukocytů) možná proto, že běžně klinicky monitorované ukazatele byly předmětem eliminačních kritérií při zařazování nemocných do studie. Ukázalo se, že základní maligní diagnóza neměla na konečný efekt léčby vliv, což může mít dva aspekty. Prvním je správná indikace k chirurgické intervenci v remisi základního onemocnění. Druhým je principiálně stejný vliv jakéhokoliv nádorového postižení pleury na mechanismus tvorby výpotku. Jednak aseptickou pleuritidou navozená hyperprodukce, jednak hyporesorbce při bloádě pleurálních stomat velkými nádorovými buňkami.

Vybrané přidružené diagnózy nemocných našeho souboru, které udává tabulka 8, neměly vliv na výsledný efekt léčby. Mohly mít negativní vliv na jejich další osud a ovlivnit letalitu.

Doba operačního výkonu byla srovnatelná, i když se na výkonech podíleli 3 hrudní chirurgové a pohybovala se okolo 45 minut. Byl zaznamenán i statisticky významný rozdíl v počtu předoperačních hrudních punkcí a také byl rozdíl v množství evakuované pleurální tekutiny na operačním sále mezi skupinami A a B ($p = 0,012$). To vše ukazuje na rizikovější nemocné ve skupině B. Možná i proto byl zamenán statisticky významný rozdíl v tekutinové bilanci mezi oběma skupinami a rozdílná potřeba podání náhradních roztoků k volumexpanzi po evakuaci pleurálního výpotku jednak na operačním sále, jednak i v pooperačním období 24 hodin na JIP. V kompetenci každého anesteziologa pak byla volba příslušného náhradního roztoku. V případě předoperačních hodnot totálního proteinu (TP) na hranici normy ($64 - 83 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$) byly, k udržení dostatečného onkotického tlaku, podávány mimo krystaloidů i koloidy. Nejčastěji byl použit hydroxyetylškrob (Voluven[®], Fresenius Kabi, Německo) i s vědomím, že může potlačit aktivaci imunitního systému a naši snahu vyvolat zánětovou reakci (119).

U několika nemocných z obou skupin bylo nutné použít katecholaminové podpory k udržení systémového tlaku krve na operačním sále nebo na JIP. Příčinou poklesu krevního tlaku mohla být relativní hypovolémie po evakuaci výpotku s následnou reexpanzí dlouhodobě komprimovaného a hypoperfundovaného plicního křídla. Srdeční arytmie, především fibrilace síní, byly u obou skupin nemocných zaznamenány s podobnou četností. Poruchy srdečního rytmu se běžně vyskytují při hrudních operacích a mohou být vyvolány vláním mediastina vlivem dekomprese příslušné pohrudniční dutiny či při manipulaci nástroji v okolí plicní stopky a perikardu. Nemocní, pokud touto arytmií již netrpí v předchorobí, dobře reagují na farmakologickou kardioverzi, například amiodaronem.

Výjimečně je nutná elektrická kardioverze. Minerálový rozvrat, jako vyvolávající příčinu vzniku fibrilace síní vzhledem k monitoraci mineralogramu, bylo možno vyloučit.

Z ostatních pooperačních komplikací byla nejzávažnější dechová nedostatečnost různé etiologie. Nečekanou a raritní komplikací byl vznik reexpanzního plicního edému.

Reexpanzní plicní edém je komplikace, jež vzniká po náhlé reinflaci dlouhodobě kolabovaného plicního křídla s incidencí 0 - 14 %. Letalita bývá kolem 20 % (151).

První zmínka pochází od *Pinaulta* z roku 1853 po provedené torakocentéze (109). Patofyziologické mechanismy vzniku RPE nejsou zcela objasněny. Dlouhá vazokonstrikce při hypoxii v kolabovaném plicním křídle vede k ischemickému poškození plicního parenchymu na buněčné úrovni.

Prudká reexpanze plicního křídla způsobí reperfúzi a uvolnění kyslíkových radikálů s poškozením alveolokapilární bariéry a vznikem *capillary leak* syndromu. Aktivací monocytů, makrofágů a neutrofilů jsou poškozeny mikrokapiláry a alveolo-kapilární bariéry v plicní mikrocirkulaci (87). Tak lze vysvětlit poškození nejen druhostranného plicního křídla ale i některých jiných parenchymatózních orgánů (151). Hlavním zdrojem volných forem kyslíku je xantinoxidáza (192).

Laboratorně lze prokázat i vzestup sérových koncentrací IL - 8, TNF - α a monocytového chemoatraktant-proteinu (87). RPE se většinou projeví jen jako rtg obraz zastínění na již rozepjatém plicním křídle.

Tak vzácná příčina dechové nedostatečnosti se vyskytla v našem souboru pouze v jednom případě a způsobila úmrtí v pooperačním období. Bezprostřední příčinou smrti byla běžnými prostředky nezvládnutelná dechová nedostatečnost. Vzhledem k diagnóze maligního onemocnění nebylo indikováno napojení nemocné na extrakorporální mimotělní oxygenaci (ECMO), i když naše pracoviště v indikovaných případech touto technikou disponuje. V našem případě se zdá být etiologie vzniku RPE následující. Při zachování doporučené postupné eliminace pleurálního výpotku ve 4 porcích po 500 ml na operačním sále byla nemocná v pooperačním období při UPV napojena na vysoký pozitivní endexpirační tlak (PEEP) v dýchacích cestách. Tak mohlo dojít k akceleraci reexpanze dlouhodobě výpotkem utlačeného pravého plicního křídla.

Záludná byla diagnostika dechové nedostatečnosti na podkladě plicní atelektázy. Diagnostikovat atelektázu u nemocných po talkáži pleurální dutiny je obtížné pro necharakteristický rtg obraz zastření pleurální dutiny. Je ale nutno na ní pomýšlet při rtg známkách přesunu mediastina spolu s průdušnicí z původní mediální polohy na postiženou stranu vlivem trakce při zmenšeném objemu nevzdušného plicního parenchymu. Nelze se

ani u tohoto typu léčby spoléhat na změny laboratorních hodnot, jako například celkové tělesné teploty a CRP, podle kterých by se u jiného typu výkonu dalo pomýšlet na vznik postobstrukční bronchopneumonie. Diagnostickou i terapeutickou metodou volby je včasné provedení bronchoskopie s BAL a kulturační vyšetření bronchiálního výplachu.

Ve 2 případech nedošlo u nemocných skupiny B k plnému rozvinutí plicní tkáně, protože byla postižena nádorem i viscerální pleura. Výsledný neuspokojivý pooperační stav se tak mohl spolupodílet na recidivách výpotku v průběhu sledování.

Obě skupiny se také lišily v pooperačním období v hodnotách hemoglobinu a hematokritu. Jedním z důvodů mohly být větší odpady hrudním drénem. Vliv na plíživý pokles hematologických hodnot mívají (při vyloučení pooperačního krvácení) náhradní roztoky, podané při volumoterapii. Delší doba pobytu na JIP souvisela s delší dobou UPV.

Každý chirurgický zásah je spojen se vznikem silného operačního traumatu. Důsledkem je aktivace koagulačního a fibrinolytického systému krve se spuštěním kaskády zánětové odezvy organismu (198). Prospěšnost vzniklé zánětové reakce spočívá v tom, že se podílí na obraně před infekčním agens exogenního a endogenního původu. Účastní se na eliminaci při operaci poškozených tkání. Výsledkem úspěšně proběhlé reakce je reparace a zhojení poškozené tkáně (52).

Spuštěná kaskáda zánětové reakce může mít i škodlivý účinek. Pokud je nepřiměřená, rozvíjí se systémová zánětová odpověď (SIRS), někdy s fatálním výsledkem pro nemocného. Při převážné většině chirurgických výkonů je snahou operační trauma redukovat. K tomu slouží metody šetrné techniky operování, eliminace krevních převodů, použití biologicky kompatibilních materiálů a podobně. Přesto lze po každé operaci detekovat různé změny v imunitní reakci s největší intenzitou v časném pooperačním období (52). Dochází hlavně k potlačení buněčného typu imunitní reakce a rozvoji lymfopenie (198). Míra reakce závisí na charakteru výkonu a na množství použitého cizorodého materiálu. Proto je u kardiochirurgických operací s použitím mimotělního oběhu silnější, než u operací bez mimotělního oběhu (149).

U malého množství operací, které jsou předmětem práce, je snaha spustit zánětovou kaskádu a její efekt zvýšit užitím cizorodé látky. Mnoho takto indukovaných změn celkových reakcí organismu lze dobře objektivizovat a kvantifikovat. Většina celkových projevů organismu je vysoce nespecifická. Odlišit, jaký vliv má jen vlastní operační stres a kdy se podílí již efekt cizorodé látky, je obtížné.

Významný vzestup *axilární teploty* o 0,5 °C byl zaznamenán až za 12 hodin po aplikaci talku, přičemž statisticky významný rozdíl mezi skupinami A a B nastal již za 9 hodin

($p = 0,003$) a trval v intervalu 9 - 24 hodin.

Celková zánětová odezva organismu, vyjádřená vzestupem *počtu leukocytů v krvi*, nastala za 12 hodin, ale ke statisticky významnému rozdílu mezi skupinami A a B došlo až za 48 hodin. Výsledný vzestupný efekt přetrvával po celou dobu monitorace ($p < 0,001$). Tyto závěry jen objektivizují poznatky o zánětové reakci organismu, které popsal již v roce 1903 *Ilja Iljič Mečnikov* (131).

Vzestup *sérových koncentrací CRP* v celém souboru nastal za 2 hodiny po aplikaci talku a přetrvával po celou dobu sledování ($p < 0,001$). Při hodnocení dynamiky změn hodnot koncentrace CRP mezi skupinami A a B byl prokázán významný rozdíl vzestupu v 1. odběru ještě před aplikací talku ($p = 0,014$). Významný rozdíl mezi skupinami byl i v 2. a 3. odběru ($p = 0,001$). Protože byla studie zaměřena na detekci a vyhodnocení změn nejrychleji reagujících zánětových ukazatelů, nebyly pravděpodobně zaznamenány nejvyšší hodnoty koncentrací CRP. Je známo, že maxima jeho koncentrací v séru při bakteriální infekci bývá dosaženo v průměru až 3. den (108). Z naší pilotní studie vyplynulo, že po aplikaci talku bylo dosaženo maximální koncentrace CRP v séru již mezi 36. – 48. hodinou (78).

I když vstupní hodnoty celkových ukazatelů zánětu byly v obou skupinách podobné (Tabulka 9), ukázalo se, že nemocní skupiny A reagovali zánětovou odpovědí rychleji, než nemocní skupiny B. Tento poznatek dokladuje fyziologicky lépe fungující imunitní systém organismu a jeho „připravenost“ na kontakt s cizorodou látkou.

Na změny v dynamice zánětových ukazatelů mají velký vliv anesteziologická a operační zátěž (198). Zátěž byla ale pro nemocné z obou skupin podobná, což dokládá standardně vedená anestezie, stejná videotorakoskopická operační technika bez nutnosti konverze výkonu v torakotomii i srovnatelná doba vlastního operačního výkonu. To, že se zmiňovaná zátěž bezprostředně odráží v imunitní reakci, je nejlépe doloženo vzestupem sérových hodnot koncentrace CRP v celém souboru. Tento závěr dokládá poznatek, že byl prokázán její vzestup již v 1. vzorku pleurální tekutiny (ještě před aplikací talku) ve srovnání s hodnotami v době přijetí. Stejně tak ukázal na lepší funkci imunitního systému nemocných skupiny A, jelikož růst sérové koncentrace CRP u této skupiny byl vyšší oproti nemocným skupiny B ($p = 0,014$).

Organismus reaguje na zevní podnět i subjektivně - *bolestivou reakcí*. Objektivizací bolesti užitím stupnice VAS se ukázalo, že *intenzita bolestivé reakce* stoupá v čase po operaci a je rozdílná mezi skupinami A a B již za 6 hodin po aplikaci talku (VAS > 4 již vyžaduje silnou analgézi). Statisticky významný rozdíl v intenzitě bolesti mezi skupinami

nastal za 12 hodin a pokračoval po celou dobu sledování. Počáteční podobný vzestup intenzity bolesti u obou skupin nemocných ukazuje na identické peroperační podněty i pooperační stres. Rozdílná dynamika reakce mezi skupinami A a B v závislosti na úspěchu či neúspěchu léčby může vypovídat o efektivitě probíhající chemické pleuritidy. To, že je bolest vysoce subjektivní ukazatel nejlépe demonstruje skutečnost, že se nepodařilo prokázat statistickou závislost **charakteru bolesti** mezi skupinami, protože si nemocní nedokázali jednoznačně vybrat a popsat z nabízené škály dominantní typ bolesti.

Na významnější dynamiku lokálních zánětových změn ukazuje časný vzestup **pleurálních hodnot koncentrací CRP** jednak u celého souboru, jednak i v porovnání obou skupin již za 2 hodiny po talkáži ($p = 0,025$). Při srovnávání lokální zánětové reakce v čase monitorace ve vztahu k efektu léčby se ukázalo, že u skupiny A nastal významný vzestup za 2 hodiny po talkáži a přetrvával po celou dobu sledování. Na rozdílně funkční imunitní systém nemocných v obou skupinách ukazuje fakt, že u skupiny B byla reakce pomalejší a vzestup sérových koncentrací nastal až za 24 hodin.

Rozdílná dynamika změn sérových a pleurálních koncentrací CRP ukazuje na to, že anesteziologická a operační zátěž se v lokálním prostoru uplaňuje s menší intenzitou a s časovým odstupem. Na rozdílně nastavený a různě funkční imunitní systém nemocných v obou skupinách lze usuzovat podle toho, že u skupiny B byla reakce pomalejší - vzestup sérové koncentrace CRP nastal až za 24 hodin po aplikaci talku..

V interpleurálním prostoru dochází také k prudkým změnám v **buněčné zánětové odezvě**. Významně klesá relativní zastoupení lymfocytů již za 2 hodiny po talkáži a prudce stoupá relativní počet granulocytů. Relativní počet monocytů 2 hodiny po talkáži poklesne, ale za 24 hodin začíná opět stoupat. Zjištěné poznatky jsou podobné a v souladu se závěry jiných autorů (39, 226). Je nutno se zmínit o tom, že žádná studie nevyhodnocuje přímý vliv talku na průběh změn buněčné imunity v pleurálním prostoru tak, jak bylo prováděno v naší studii. V našem souboru nemocných se ale statisticky významné rozdíly v relativním počtu jednotlivých buněčných elementů mezi skupinami nemocných A a B nepodařilo prokázat.

Zevní podněty indukují pro organizmus signály nebezpečí a jejich identifikace je zprostředkována pomocí Toll-like receptorů (TLR). Dynamika celkových změn exprese receptorů na zánětové podněty je známa většinou jen z experimentálních prací (243, 244).

V sledovaném souboru nemocných bylo prokázáno, že bezprostředně po operaci a aplikaci talku prudce klesá exprese receptorů **TLR - 2 na granulocytech**. Pokles byl zaznamenán po celou dobu monitorace. Pozoruhodný nález byl v tom, že se ukázala

nepřímá úměra mezi vzestupem relativního zastoupení granulocytů a poklesem receptoru TLR - 2 v jejich membráně bezprostředně po aplikaci talku.

Naproti tomu dynamika exprese **TLR - 2 na monocytech** ukázala přímou úměru mezi vzestupem exprese receptoru TLR - 2 a vzestupem procentuálního zastoupení buněčného nosiče (membránu monocytů). U tohoto ukazatele se prokázaly rozdíly v jeho expresi mezi skupinami A a B již za 2 hodiny po talkáži se statistickou významností ($p = 0,005$).

Podobný vývoj změn bylo možné pozorovat i v dynamice exprese **TLR - 4 na granulocytech**, i když tento pokles exprese v 1. časovém intervalu nebyl statisticky významný a nevykázal takovou dynamiku jako u receptoru TLR - 2.

Dynamika exprese **TLR - 4 na monocytech** vykázala statisticky nevýznamný pokles v 1. intervalu měření. V 2. intervalu došlo k výraznému vzestupu hodnot, i když dynamika změn procentuálního zastoupení monocytů v rámci buněčného typu reakce vykázala jen minimální změny.

Dynamika exprese aktivační molekuly **CD - 64 na granulocytech** nevykázala podstatné změny jak u celého souboru, tak ani mezi skupinami A a B. Přesto, že došlo k výraznému vzestupu v procentuálním zastoupení granulocytů v rámci reakce buněčné imunity, ve vzestupu exprese jejich membránového receptoru CD - 64 se podobná dynamika neprojevila. Zajímavým poznatkem je to, že jeho exprese na monocytech prokázala řádově desetinásobné hodnoty oproti expresi CD - 64 na granulocytech, i když změny procentuálního zastoupení monocytů v rámci buněčného typu reakce vykázaly minimální změny.

Hodnoty solubilního vycitávacího protizáněťového receptoru **sCD - 163** vykázaly statisticky významný pokles v čase monitorace u celého souboru. Při srovnání mezi skupinami A a B se ukázaly významně vysoké hodnoty u skupiny B ještě před aplikací talku, ale i za 2 hodiny po jeho aplikaci. Vysoké hodnoty sCD - 163 u skupiny B ukazují na nižší schopnost reakce na zevní podněty.

Hodnoty solubilního prozáněťového receptoru **sTREM - 1** ukázaly v celém souboru i po celou dobu monitorace prudký nárůst, ale při srovnání mezi skupinami nemocných A a B se nepodařilo prokázat statisticky významná závislost.

Dynamika hodnot prozáněťového **solubilního sTLR - 2** prokázala v celém souboru během monitorace statisticky významný růst. Pozoruhodné je, že došlo ke statisticky významnému vzestupu hodnot ve skupině A oproti skupině B jak za 2, tak i za 24 hodin po talkáži.

Dynamika změn *sFas* receptoru (receptoru apoptózy buněk) nevykázala mezi skupinami výraznou dynamiku změn v závislosti na efektu léčby, i když v celém souboru byl zaznamenán bezprostředně po talkáži výrazný pokles hodnot koncentrace.

V klinické části práce byla potvrzena spolehlivost *UZ metody* ke stanovení množství výpotku. Náš závěr byl totožný s dříve zveřejněnými výsledky (195).

Byl prokázán dynamický vzestup množství výpotku v průběhu pravidelných kontrol u skupiny B již od 1. měsíce po operaci. Naproti tomu u skupiny A bylo množství výpotku po celou dobu monitorace prakticky neměnné.

Za použití modifikované *Borgovy* škály dušnosti se ukázalo, že u skupiny B hraje subjektivní pocit dušnosti již od 1. měsíce po výkonu výraznou roli. Jsme si ale vědomi toho, že přesnější metodou s větší výpovědní hodnotou by byl některý ze škály zátěžových testů, například test chodníčkový (174). Hlubší vyhodnocování projevu dušnosti ale nebylo předmětem práce. Nebyl prokázán pomocí hodnot *Spearmanova* korelačního koeficientu vztah mezi subjektivní informací o nárůstu dušnosti a objektivním ukazatelem množství pleurálního výpotku. Určitá minimální korelace byla prokázána jen u skupiny B v době přijetí ($r = 0,838$, $p = 0,018$).

Zpočátku aktivovaná kaskáda zánětové odpovědi ve prospěch nemocného může vyvolat i řadu nežádoucích reakcí. Selhání vnitřních regulačních mechanismů může navodit závažné orgánové poškození a může mít u polymorbidního, imunokompromitovaného nemocného i fatální důsledek. Dosud ale nejsme schopni predikovat sílu předpokládané zánětové reakce na vnější podnět tak, abychom předešli rozvoji výše uvedených komplikací. Stejně tak zatím nejsme schopni dynamiku již nastartované zánětové reakce regulovat.

Ve stádiu experimentů jsou zmiňovány první výsledky pokusů imunomodelace zánětového procesu (135, 145). Ovšem mnohé reakce, které probíhají na experimentálním modelu, po převedení do klinické aplikace selhávají. Na celém vlastním řetězu reakcí se v reálné praxi podílí řada vnitřních a zevních proměnných, které lze obtížně laboratorně navodit (157).

Uvažujeme-li o nežádoucích vlivech na nemocného v širších souvislostech, je třeba mít na paměti, že bouřlivá zánětová reakce může vést k akceleraci třeba i latentní formy aterosklerózy (112). Byly zaznamenány i případy vyššího výskytu infarktu myokardu vlivem dlouhodobě zvýšeného počtu leukocytů (56).

Během výzkumu vystala celá řada otázek. Na některé jsme na základě zpracování objektivních výsledků dovedli odpovědět, ale na některé, spíše etického charakteru, se

odpověď hledá obtížně. Základní etickou otázkou je, do jaké míry je účelné prodlužovat život často dosud kauzálně nevléčitelným nemocným. Jistě neobstojí měřítko nějaké „potřebnosti“ v populaci ani měřítko „stáří“.

U onkologických diagnóz je situace o to složitější, protože je nemocí postiženo široké věkové rozmezí pacientů. Charakter malignit je různorodý a úspěšnost léčby u jednotlivých patologických jednotek s úrovní vědeckého poznání stoupá. Nemocný převedený do remise má šanci, že se v budoucnu „dočká“ klinické aplikace nových léčebných poznatků a metod.

Na pomyslnou misku vah při rozhodování o dané léčbě je nutno položit i fakt, že předchozí onkologická léčba byla již nákladná a přinesla nemocným našeho souboru dosud příznivý efekt. Náš dílčí chirurgický zákrok v sumě dosud investovaných prostředků je zcela zanedbatelný. Jeho přínos, pokud je naše léčba úspěšná, je ale pro zkvalitnění života nemocného významný.

11. Vyhodnocení cílů práce

a/ Na standardním paliativním postupu léčby maligních pleurálních výpotků objektivizovat zánětovou reakci organismu na intenzivní zevní chemický podnět.

Hodnocený soubor operovaných byl částečně homogenizován vyřazením nemocných, u kterých probíhala v posledním týdnu před výkonem léčba, potlačující zánětovou reakci (kortikoidy, nesteroidní antiflogistika, chemoterapeutika, ale i nízkomolekulární hepariny). Prokázaly to vstupní hodnoty běžných ukazatelů celkové zánětové reakce, které se v klinické praxi užívají. Hodnoty leukocytů v krvi i hodnoty CRP v séru neprokázaly mezi skupinami A a B statisticky významnou odlišnost. V několika případech jsme se ale nevyhnuli (z vitální indikace) podání volumexpandérů na bázi hydroxyetylškrobů během operace i s vědomím možného zkreslení výsledné zánětové reakce.

Po rozdělení souboru nemocných do skupin s úspěchem (A) a neúspěchem léčby (B) se ukázalo, že se soubory v některých vstupních laboratorních parametrech významně lišily.

Ukázalo se, že vybrané spektrum přidružených chorob nemělo zásadní vliv na výsledný efekt léčby, ale doprovodná komorbidita mohla výrazně ovlivnit další osud nemocných.

b/ Porovnat klinický efekt léčby s dynamikou vybraných změn celkových zánětových ukazatelů, které jsou v klinice rutinně používány (celková tělesná teplota, hodnota leukocytů v krvi a koncentrace C-reaktivního proteinu v séru).

Jako významný prozánětový impuls se ukázal vliv operační zátěže i celkové anestézie. Rozdílná dynamika změn hodnot koncentrací CRP v séru a v pleurálním výpotku ukazuje na fakt, že se celková předoperační, anesteziologická i operační stresová reakce uplatní v lokálně v pleurálním prostoru se sníženou intenzitou a časovou prodlevou.

Míru intenzity zánětové reakce v pleurální dutině odráží i subjektivní prožitek bolesti. Statisticky významné rozdíly v intenzitě bolestivé reakce mezi jednotlivými skupinami nastaly až za 12 hodin po operaci. Lze se domnívat, že v té době již odezněl pooperační stres. Poznaček o rozdílném prožitku bolestivé reakce u obou skupin může také vypovídat o efektivně navozené a probíhající chemické pleuritidě.

c/ Zhodnotit senzitivitu lokální zánětové reakce jako nové metody k možné predikci efektivity paliativní léčby maligních pleurálních výpotků na základě sledování dynamiky změn pleurálních hodnot buněčných populací a dynamiky změn v expresi vybraných membránových buněčných receptorů.

Vyhodnocení dynamiky změn pleurálních hodnot koncentrací CRP ukázalo, že její vzestup byl zaznamenán až po aplikaci talku. Dynamika změn ve skupinách probíhala také odlišně. Ve skupině A vykázaly sérové hodnoty CRP vzestup již za 2 hodiny po talkáži, u skupiny B až za 24 hodin.

Při vyhodnocování lokální buněčné reakce se ukázalo, že výrazně klesá procentuální zastoupení počtu lymfocytů ve všech časových intervalech měření. Nebyl prokázán pokles v závislosti na skupinu s úspěšnou či neúspěšnou léčbou. V populaci granulocytů dochází k jevu opačnému. V populaci monocytů byly zaznamenány statisticky významně vyšší hodnoty ve skupině s neúspěšnou léčbou ještě před talkáží. V dalším průběhu monitorace se procentuální zastoupení monocytů v závislosti na skupinu s úspěchem či neúspěchem léčby nelišilo.

Identifikátory extracelulárních patogenů (receptory TLR - 2 a 4) se chovají rozdílně v závislosti na typu buňky, v jejíž membráně se nacházejí. Významné změny prokazují TLR - 2 receptory bez ohledu na to, zda se nacházejí na membráně granulocytů nebo monocytů. U receptorů TLR - 4 na granulocytech ani na monocytech se neprokázaly výrazné, klinicky použitelné změny.

K predikci předpovědi efektu léčby by mohl být použitelný receptor sCD – 163.

Jako perspektivní metoda monitorace zánětvých změn se nabízí sledování dynamiky hodnot regulátoru vrozené imunity, jehož funkcí je zesilovat zánětvou odpověď, receptoru sTREM - 1. V našem souboru byl sice prokázán vzestup po talkáži v celém souboru, ale ve vztahu ke skupinám A a B se statisticky významné rozdíly nepodařilo dokázat.

d/ Na základě vyhodnocených dat navrhnout optimální léčebný postup u recidivujících maligních pleurálních výpotků.

Ukazuje se, že celková i lokální zánětvá odpověď má na výsledný efekt léčby za současného léčebného postupu, který je založen na empirických zkušenostech, jen dílčí vliv. Je nepochybné, že paliativně navozená pleurodéza je výsledkem proběhlé zánětvé

reakce na obou listech pohrudnice. Na úspěšný průběh reakce má velký vliv celkový biologický stav a metabolická aktivita organismu. Důležitou roli hraje nastolení podmínek dostatečného kontaktu obou listů pleury.

Zdá se, že by pro klinickou praxi bylo nejperspektivnější vyšetření sCD – 163 před talkází či jeho vyšetření ze vzorku pleurální tekutiny získané hrudní punkcí při indikaci operačního výkonu. Nejschůdnější by bylo převést vyšetření do rutinní analýzy metodou ELISA. Cena vyšetření je okolo 500 Kč.

Zatím nelze cíleně ovlivnit patologické nálezy vycházející z naměřených hodnot vybraných zánětových ukazatelů. Jelikož jsou tyto odchylné výsledky zjištěny v řádu několika hodin po výkonu nebo dokonce i před ním, je teoreticky možné jich využít a ve skupině nemocných se zjištěnými odchylkami opakovat aplikaci talku. Již ale jen ve vodném roztoku s využitím peroperačně zavedeného hrudního drénu.

12. Závěr

Cílem dizertační práce bylo, na běžně používaném léčebném postupu, zjistit průběh celkových a lokálních zánětových změn, které probíhají po aplikaci talku při paliativní léčbě recidivujících maligních výpotků.

Z výsledků vyplynulo, že efekt léčby nebyl ovlivněn typem primárního nádorového onemocnění. Tento poznatek podporuje mechanistické teorie o tvorbě výpotků na podkladě sníženého vstřebávání tekutiny vlivem obturace pleurálních stomat atypickými – pro organismus „velkými“ nádorovými elementy. Z výsledků práce vyplývá, že celkové obranné mechanismy organismu reagují po lokálním podání talku do pleurální dutiny s časovou prodlevou. Ukázalo se, že celková operační a anesteziologická zátěž má v lokální reakci menší a opožděnou odezvu, než v reakci celkové.

V obou skupinách nebyly zaznamenány statisticky významně odlišné pooperační komplikace. Potvrzuje to bezpečnost zvolené VTS metody a oprávněnost jejího užití i pro paliativní typ léčby u správně provedeného výběru nemocných.

Vyšší výskyt zánětlivých plicních komplikací u nemocných ve skupině B signalizuje sníženou obranyschopnost organismu.

Z výsledků vývoje celkových zánětových ukazatelů lze usoudit, že u nemocných skupiny A byl imunitní systém na zevní noxu „připraven“ lépe.

Nepodařilo se vytipovat takový soubor zánětových ukazatelů, dle kterých by se dal jednoznačně predikovat úspěch talkáže.

Sledované lokální ukazatele zánětu prodělávají během výkonu podstatné změny a vykazují v některých výsledcích podobnou dynamiku bez ohledu na skupinu s úspěchem či neúspěchem léčby. Po rozboru výsledků dynamiky změn imunologických ukazatelů lze konstatovat, že byly v této oblasti získány některé originální poznatky především při hodnocení solubilních forem receptorů:

1. U nemocných s recidivou výpotku (B) byly zjištěny **vyšší** hodnoty koncentrace **protizánětové** sCD - 163 v pleurální tekutině ještě **před talkází**. To ukazuje na nízkou reaktivitu této skupiny nemocných.

2. U nemocných s recidivou výpotku (B) byly zjištěny **nižší** hladiny **prozáněťové** sTLR - 2 bezprostředně **po talkáži**. To ukazuje na nízkou reaktivitu této skupiny nemocných.

Některé výstupy práce, hlavně výsledky dynamiky záněťových změn v pleurálním prostoru, lze pojmout i jako výsledky pilotní studie pro další výzkum. Dosud nebyly zkoumány vztahy vybraných lokálních imunologických ukazatelů k ukazatelům celkové záněťové odezvy ani změny záněťové reakce na jiné chemické podněty.

Z ryze klinického pohledu by se mohlo zdát, že předložené výsledky nepřinášejí adekvátní benefit pro nemocného. Je potřebné si ale uvědomit, že výzkum byl prováděn u velmi specifické skupiny pacientů, u kterých dosud není jiná možnost, jak ovlivnit opakovanou tvorbu maligního výpotku. Metoda se sice užívá již mnoho let na základě empirických zkušeností, ale bez objektivizace jejího vlivu na řadu pochodů a jejich souvislostí v organizmu, které léčba navodí.

S určitým pohledem do budoucnosti se lze domnívat, že hlubší analýzou těchto a dalších objevených ukazatelů bude možné cíleně ovlivňovat zjištěné patologické reakce a nahradit tak dosud velmi nespecifickou a „hrubou“ léčbu talkáží.

Lze předvídat, že se podaří prozkoumat rozdílnosti lokálních patologických reakcí i mezi jednotlivými typy nádorového bujení a tím ještě více léčbu zpřesnit.

Domnívám se tedy, že další výzkum bude probíhat jak se snahou o časné zastavení primárního maligního onemocnění, tak se snahou o zvládnutí přidružených komplikací. Každá činnost, vedoucí ke zlepšení osudu této skupiny nemocných, je žádoucí.

13. Literatura

1. ABERLE, D.R., HAMSU, G., RAY, C.S. High-resolution CT of benign asbestos-related diseases: clinical and radiologic correlation. *AJR*, 1988, vol. 151, s. 883-891.
2. ABRAMS, L.D. A pleural biopsy punch. *Lancet*, 1958, vol. 2/4, s. 30-31.
3. ADAM, R., ADAM, Y. Malignant ascites: past, present and future. *J Am Coll Surg*, 2004, vol. 198, no. 6, s. 999-1011.
4. ADAMS, D.H., LLOYD, A.R. Chemokines: leukocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet*, 1997, vol. 249, s. 490-495.
5. ADAMS, V.I., UNNI, K.K., MUHM, J.R. at al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*, 1986, vol. 58, s. 1540-1551.
6. AGOSTINI, E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev*, 1972, vol. 52, s. 57-128.
7. AGOSTINI, E. Mechanics of the pleural space. Handbook of physiology: the respiratory system. Mechanics of breathing. Baltimore. *American Physiological Society*, 1986, vol. 14, s. 531-539.
8. AGOSTINI, E., ZOCCHI, L. Mechanical coupling and liquid exchanges in the pleural space. *Clin Chest Med*, 1998, vol. 19, s. 241-260.
9. ALBERTS, D.S., YOUNG, L., MASON, N. *In vitro* evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Semin Oncol*, 1985, vol. 4, no.12, s. 38-42.
10. ALFAGEME, I., MUÑOZ F., PEÑA, N. Empyema of the torax in adults. Etiology, microbiologic findings and management. *Chest*, 1993, vol. 103. no. 3, s. 839-843.
11. ALLEN, E., BAKKE, A.C., PURTZER, M.Z. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections. *Ann Rheum disease*, 2002, vol. 61, s. 522-545.
12. ALLEN, S. The role of leukocytes in the Systemic inflammatory response and the potential impact of leukocyte depletion. *CVE*, 1997, vol. 2, s. 34-54.
13. ANDERSON, C.B., PHILPOTT, G.W., FERGUSON, T.B. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*, 1974, vol. 33, s. 916-922.
14. APFELSTAEDT, J.P., MULLER, A.G. Breast cancer complicated by pleural effusion. *J Surg Oncol*, 1995, vol. 58, s.173-175.
15. AQUINO, S.L., WEBB, W.R., GUSHIKEN, B.J. Pleural exudates and transudate: Diagnosis with contrast enhanced CT. *Radiology*, 1994, vol. 192, s. 803-808.

16. ARMSTRONG, P., WILSON, A.G., DEE, et al. Imaging diseases of the chest. 2nd ed. St Louis. *Mosby-Year Book*, 1995, s. 641-703.
17. ASIMAKOPOULOS, G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion*, 1999, vol. 14, s. 269-277.
18. ASSICOT, M., GENDREL, D., CARSIN, H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, vol. 341, s. 515.
19. ASSI, Z., CARUSO, J.L., HERNDON, J., et al. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest*, 1998, vol. 113, s. 1302-1304.
20. BARTTER, T., SANTARELLI, R. The evaluation of pleural effusion. *Chest*, 1994, vol.106, no. 4, s. 1209-1214.
21. BASSO, F., LOWE D.O., RUMLEY, A. Interleukin-6 174G polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland Coronary Prevention Study(WOSCOPS). *Arterioscler Tromb BASF Biol*, 2002, vol. 22, s. 599-604.
22. BAUE, A.E., DURHAM, R.M., FAIST, E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock*, 1998, vol. 10, no. 2, s. 79-89.
23. BENARD, F., STERMAN, D., SMITH, R.J. Metabolic imaging of malignant pleural mesotelioma with fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Chest*, 1998, vol. 114, s. 713-722.
24. BENNETT, R., MASKELL, N. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, vol. 11, s. 296-300.
25. BETHUNE, N. Pleural poudrage: new technique for deliberate production of pleural adhesion as preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg*, 1935, vol. s. 251-261.
26. BHARADWAJ, D., STEIN, M.P., VOLZE, M. The major receptor for C-reactive protein on leukocyt Fc receptor II. *J Exp Med*, 1999, vol. 190, s. 585-590.
27. BITTAR, M.N., CAREY, J.A. BARNARD, J.B. et al. Tumor necrosis factor alpha influences the inflammatory response after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*, 2006, vol. 81, s. 132-138.
28. BITTNER, R.C., SCHNOY, N., SCHOENFELD, N. et al. High-resolution magnetic resonance imaging (HRMRI) of the pleura and chest wall: normal findings and pathologic changes. *Fortschr Roentgenstr*, 1995, vol. 162, s. 296-303.
29. BODEGA, F., ZOCCHI, L., AGOSTONI, E. Albumin transcytosis in mesotelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002, vol. 282, s. 3-11.
30. BONE, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis SIRS and CARS. *Crit Care Med*, 1996, vol. 24, s. 1125-1128.

31. BORG, G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exercise*, 1982, vol. 14, s. 377-381.
32. BOZZA, A.F., SALLUH, J.I., JAPIASSU, A.M. et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care*, 2007, vol.11, 49 s.
33. BUENO, C.E., CLEMENTE, G., CASTRO, C. et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med*, 1990, vol. 150, s. 1190-1194.
34. BUTCHART, E.G., ASHCROFT, T., BARNSLEY, W.C. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax*, 1976, vol. 31, s. 15-24.
35. BUTLER, J.P., JUANY, J., LORING, S.H. et al. Model for pump that drives circulation of pleural fluid. *J Appl Physiol*, 1995, vol. 78, s. 23-29.
36. CANTÓ, A. Macroscopic characteristics of pleural metastases arising from the breast and observed by diagnostic thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis*, 1990, vol. 142, s. 616-618.
37. CARDILLO, G.F., FACCIOLO, F., CARBONE, L. et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, vol. 21, s. 302-305.
38. CARLENS, E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Chest*, 1959, vol. 36, s. 3423-352.
39. CASSATELLA, M.A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today*, 1995, vol. 16, s. 21-26.
40. CASTELL, J.V., GOMEZ-LECHON, M.J., DAVID, M. Interleukin -6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett*, 1989, vol. 242, s. 237-239.
41. CLARSON, B. Relationship between cell type, glucose concentration and response to treatment in neoplastic effusions. *Cancer*, 1964, vol. 17, s. 914-928.
42. COHEN, R.G., SHELY, W.W., THOMPSON, S.E., et al. Talc pleurodesis: talc slurry versus thoracoscopic talc insufflation in a porcine model. *Ann Thorac Surg*, 1996, vol. 62, no. 4, s.1000-1002.
43. COLICE, G.L., CURTIS, A., DESLAURIERS ,J. et al. For the American College of Chest Physicians Parapneumonic Effusions Panel. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions an evidence-based guideline. *Chest*, 2000, vol. 118, s. 1158-1171.

44. COLLINS, J.D., BURWELL, D., FURMANSKI, S. et al. Minimal detectable pleural effusion: a roentgen pathology model. *Radiology*, 1972, vol. 105, s. 51-53.
45. COLT H.,G., RUSSACK, V., CHIU, Y., et al. A comparison of thoracoscopic falc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. *Chest*, 1997, vol. 111, no. 2, s. 442-448.
46. CONELLY, R.R., SPIRTAS, R., MYERS, M.H. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J Natel Cancer Inst,t* 1987, vol. 1053, no. 78, s. 117-119.
47. CURTIS, G.E., MCATEAR, C.A., FORMELA L.et al. The effect of nutritional status on the cytokine and acute phase protein responses to elective surgery. *Cytokine*, 1995, vol. 7, s. 380-388.
48. ČIHÁK, R. Anatomie 2. Splanchnologie 2.vyd. Praha: Grada, 2002. Kapitola 1., 488 s. ISBN 80-7169-970-5.
49. DE CAMPOS, J.R., VARGAS, F.S., EREBE, E.C. et al. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet*, 1997, vol. 349, s. 251-252.
50. DE CAMPOS, J.R., VARGAS, .F.S., WEREBE, E. et al. Thoracoscopic falc poudrage: a 15-year experience. *Chest*, 2001, vol. 119, s. 801-806.
51. DEDRICK, R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol*, 1985, vol. 4, no.12, s. 1-6.
52. DELONGU, G., MORETTI, S., ANTONUCCI, A., et al. Apoptosis and surgical trauma. *Arch Surg*, 2000, vol. 135, s. 1141-1147.
53. DICKENSOY, O., RIGHT, R.W. Alternative widely available, inexpensive agents for pleurodesis. *Curr Opin Pulm*, 2005, vol.11, s. 340-344.
54. ELKINGTON, J.R. Medicine and quality of life. *Ann Intern Med*, 1966, vol. 64, s. 711-714.
55. ENDRYS, J., KOŘOUSEK, R.: Parietal pleura biopsy performed with the Silverman´s needle. *Rozh v tuberkulose a nem plicních*, 1958, vol. 18, 108 s.
56. ERNST, E., HAMMERSCHMIDT, D.E., BAGGE, U. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *J Am Med Assoc*, 1987, vol. 257, s. 2318-2324.
57. ERNST, L.K., DUCHEMIN, A.M., MILLER, K.L., et al. Molecular characterization of six variant Fcgamma receptor class I (CD64) transcripts. *Mol Immunol*, 1998, vol. 35, no. 14, s. 943-954.
58. FALCOZ, P.E., MASSIMO, C., BROUCHET, L. et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracscore): Risk model for in-hospital death in 15183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, vol. 133, s. 325-332.

59. FERENČÍK, M. Receptory podobné Toll (TLRs), prirodzená imunita a alergický zápal. *Alergie*, 2003, vol. 5, no. 1, s. 28-32.
60. FERRER, J, VILLARINO, M.A., TURA, JM., et al. Comparison of size and composition of no diferent talcs: its relevance for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, vol. 157, 66 s.
61. FLETCHER, CH.D.M. Diagnostic histopatology of tumors. *Am J Pathol*, 2000, vol. 157, s. 1063-1070.
62. FLORES, R.M., KRUG, L., VINCENT, A. et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy and postoperative high dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). A phase II. trial. *ASCO Proceedings*, 2004, vol. 4, 119 s.
63. FRATICELLI, A., ROBAGLIA-SCHLUPP, A., RIERA, H. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: an experimental study in rats. *Chest*, 2002, vol 122, s. 1737-1741.
64. CAU, P., ASTOUL, P. Distribution of calibrated talc after intrapleural administration: an experimental study in rats. *Chest*, 2002, vol. 122, s. 1737-1741.
65. FRIZELLE, S.P., GRIM, J., ZHOU, J. Re-expression of p16INK4a in mesothelioma cells results in cell cycle arrest, cell death, tumor supression and tumor regression. *Oncogene*, 1998, vol. 16, s. 3087-3095.
66. GABAY, C., KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic response to infammation. *N Engl J Med*, 1999, vol. 340, s. 448-454.
67. GANONG, W.F. *Přehled lékařské fyziologie*. 1.vyd. Praha: Avicenum, 1976. Kapitola 30, s. 466-467. ISBN 80-7169-140-2.
68. GANONG, W.F. *Přehled lékařské fyziologie*. 1.vyd. Praha: Avicenum, 1976. Kapitola 30, 484 s. ISBN 80-7169-140-2.
69. GARY LEE, Y.C., MALKERNEKER, D., DEVIN, C.J. et al. Comparing transforming growth factor beta-2 and fibronectin as pleurodesing agents. *Respirology*, 2001, vol. 6, s. 281-286.
70. GARY LEE, Y.C. Cytokines in pleural diseases. In Light RW, Lee Y.C.: *Textbook of pleural diseases*. 2nd edit, London: Arnold Publishers, 2003, s. 63-89.
71. GARY LEE, Y.C., MELKERNEKER, D., THOMPSON, P.J., et al. Transforming growth factor induces vascular endothelial growth factor elaboration from pleural mesothelial cells in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, vol. 165, s. 88-94.
72. GIBOT, S. TREM-1 expression on monocytes may prove useful in allowing the follow-up of septic patients during the course of the disease. *Intensive Care Med*, 2005, vol. 171, s. 594-597.

73. GIRONDIN, S.C., SUGARBAKER, D.J. Pleuropneumonectomy in the fragment of malignant pleural mesothelioma. *Chest*, 1999, vol. 116, no. 6, s. 450-454.
74. GLAZER, G.M., GROSS, B.H., QUINT, L.E. et al. Normal mediastina lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol*, 1985, vol. 144, s. 261-265.
75. GORALNIK, CH, O'CONNELL, D.M, EL YOUSE, F S.J, et al. CT-guided cutting-needle biopsies of selected chest lesions. *Am J Roentgenol*, 1988, vol. 151, s. 903-907.
76. GUIDICELLI, R. Surgery for malignant pleural mesotelioma. *Rev Pneumol Clin*, 2004, vol. 60, s. 68-72.
77. GUPTA, N., ROGERS, J., GRABER, G. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest*, 2002, vol. 122, s.1918-1924.
78. HABAL, P., MANDÁK, J., ŠTĚTINA, M., et al. Monitorace efektivity chirurgické léčby maligních pleurálních výpotků. *Klin Onkol*, 2010, vol. 23, no. 2, s. 99-103.
79. HAIN, S.F., O'DOHERTY, M.J. Prognostic value of FDG/ PET imaging in malignant pleural mesotelioma. *J Nucl Med*, 2000, vol. 41, s. 1443-1444.
80. HAMM, H., LIGHT, R.W. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J*, 1997, vol. 10, s. 1150-1156.
81. HAMM, H., LIGHT, R.W. The pleura: the outer space of pulmonary medicine. *Eur Respir J*, 1997, vol.10, s. 2-3.
82. HANRAHAN, E.M., ADAMS, R., KLOPSTOCK, R.J. The role of experimentally produced intrapleural adhesions in extrapleural pneumonolysis and in the prevention of surgical atelectasis in animals. *J Thorac Surg*, 1941, vol. 10, s. 284-299.
83. HARRIS, R.J., KAVURU, M.S., RICE, T.W. et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. A review. *Chest*, 1995, vol. 108, s. 828-841.
84. HARTMAN, D.L., GOBLEY, S.W., LU, L. Talc stimulates interleukin-8 (IL-8) release by human pleural mesothelial cells (HPMC) in vitro. *Am Rev Respir Dis*, 1993, vol. 147, s. 797-798.
85. HARTMAN, D.L., MYLET, D., GAITHER, J.G., et al. Treatment of malignant pleural effusion: comparison of talc versus bleomycin and tetracycline pleurodesis. *Am Rev Respir Dis*, 1992, vol. 145, s. 868-870.
86. HASSAN, R., BERA, T., PASTAN, I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2004, vol. 10, s. 3937-3942.

87. HEFFNER, J.E., NIETERT, P.J., BARBIERI, C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest*, 2000, vol. 117, s. 87-95.
88. HER, C., MANDY, S. Acute respiratory distress syndrome of the contralateral lung after reexpansion pulmonary edema of a collapsed lung. *J. Clin. Anesth*, 2004, vol. 16, s. 244-250.
89. HIERHOLZER, J., LUO L., BITTNER, R. et al. MRI and CT in the Differential Diagnosis of Pleural Disease. *Chest*, 2000, vol. 118, s. 604-609.
90. HOLLOWAY, A.J., DIYAGAMA, D.S., OPESKIN, K. et al. A molecular diagnostic test for distinguishing lung adenocarcinoma from malignant mesothelioma using cells collected from pleural effusions. *Clin Cancer Res*, 2006, vol. 12, s. 512-513.
91. HOLOYE, P.Y., JEFFRIES, D.G., DHINGERA, H.M. et al. Intrapleural etoposide for malignant effusions. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1990, vol. 26, s.147-156.
92. HORNICK, P., GEORGIE, A. Blood contact activation: pathophysiological effects and therapeutic approaches. *Perfusion*, 1996, vol. 11, s. 3-19.
93. CHERNOW, B., SAHN, S.A. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med*, 1977, vol. 63, s. 695-702.
94. CHERNOW, B., SAHN, S.A. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med*, 1987, vol. 9, s. 43-53.
95. CHRISTENSEN, R., BRADLEY, P.P., ROTHSTEIN, G. The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J Pediatr*, 1981, vol. 98, 101 s.
96. IM, J.G., WEBB, W.R., ROSEN, A., et al. Costal pleura: appearances at high-resolution CT. *Radiology*, 1989, vol. 171, s. 125-131
97. JACOBUS, H.C. The practical importance of thoracoscopy in surgery of the chest. *Surg Gynecol Obstet*, 1922, vol. 34, s. 289-296.
98. JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J., KELLEY, R. O. *Základy histologie*. 7. vyd. Praha: H&H, 1997; 502 s. IBSN 80-85787-37-7.
99. KAPOOR, M.CH., RAMACHANDRAN, T.R. Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it. *Ann Card Anaesth*, 2004, vol. 7, s. 128-130.
100. KAUSHIK, D., ROTH, M. Thoracoscopic surgery: Historical perspectives. *Neurosurg Focus*, 2000, vol. 9, no. 4, s. 12-14.
101. KAWASHIMA, A., LIBSHITZ, H.I. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestation in 50 cases. *Am J Roentgenol*, 1990, vol. 155, s. 965-969.
102. KENNEDY, L., HRALEY, R.A., SAHN, S.A., et al. Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest*, 1995, vol. 107, s.1707-1712.

103. KENNEDY, L., SAHN, S.A. Noninvasive evaluation of the patient with a pleural effusion. *Chest Surg Clin North Am*, 1994, vol. 4, s. 451- 459.
104. KIECHL, S., LORENZ, E., REIND, L M. et al: Toll-like receptor4 polymorphisms and atherogenesis *N Engl J Med*, 2002, vol. 347, s. 185-192.
105. KINASEWITZ, G .T. Transsudative effusions. *Eur Respir J*, 1997, vol. 10, s. 714-718.
106. KIRBY, R.R., CIVETTA, J.M., TAILOR, R.W. Problems in anaesthesia Hypothermia/Hyperthermia. *Critical Care Medicine*, 1994, vol. 8, s. 1-10.
107. KJELLBERG, S.I., DRESLER, C.M., GOLDBERG, M. Pleural cytologies in lung cancer without pleural effusion *Ann Thorac Surg*, 1997, vol. 64, s. 941-944.
108. KNISELY, B.L., KUHLMAN, J.E. Radiographic and computed tomography (CT) imaging of complex pleural disease. *Crit Rev Diagn Imaging*, 1997, vol. 38, s. 1-58.
109. KOENIG, W., SUND, M., FROHLICH, M. C-reactive protein, sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men-results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Circulation*, 1999, vol. 99, s. 237-242.
110. KOPMAN, D., BERKOWITZ, D., BOISELLE, P. et al. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *An Thorac Surg*, 2007, vol. 84, s. 1656-1661.
111. KRAMER, H., PIETERMAN, R.M., SLEBOS, D.J. et al. PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *J Nucl Med*, 2004, vol. 45, s. 995-998.
112. KREJSEK, J. Ateroskleróza – důsledek dlouhodobé poškozující zánětové reakce. *Sanquis*, 2007, vol. 49, s. 20-22.
113. KREJSEK, J., KOPECKÝ, J. *Klinická imunologie*, Nukleus 2004, s.68 -701. ISBN: 80-86225-50-X.
114. KREJSEK, J., KUNEŠ, P., ANDRÝS, C., et al. Přirozená imunita, receptory pro exogenní a endogenní nebezpečné vzory v imunopatogenezi aterosklerózy. *Čas Lék Čes*, 2005, vol. 144, no. 2, s. 785-789.
115. KUKIELKA, G.L., SMITH, C.W., MANNING, A. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postperfusion inflammatory injury. *Circulation*, 1995, vol. 92, s. 1866-1875.
116. KUNEŠ, P., KREJSEK, J.: Dlouhý pentraxin PTX3 – nový reaktant akutní fáze. *Čas Lék Čes*, 2006, vol. 86, s. 71-77.

117. LAI-FOOK, S., KAPLOWITZ, M.R. Pleural protein concentration and liquid volume in spontaneously hypertensive rats. *Microvasc Res*, 1988, vol. 35, s. 101-108.
118. LAI-FOOK, S., RODARTE, J.R. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol*, 1991, vol.70, s. 967-968.
119. LAING, F.C., FILLY, R.A. Problems in the application of ultrasonography for the evaluation of pleural opacities. *Radiology*, 1978, vol. 126, s. 211-214.
120. LANG, K., SUTTER, S., BOLDT, J., et al. Volume replacement with HES 130/0,4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anesth*, 2003, vol. 50, s.1009-1016.
121. LE, Y.C.G., TEIXEIRA, L.R., DEVIES, C.J., et al. Transforming growth factor-beta 2 induced pleurodesis significantly faster than talc. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, vol. 63, s. 640-644.
122. LE, Y.C.G., LANGE, K.B., ZOIA, O. et al. Transforming growth factor-beta induced collagen synthesis without inducing IL - 8 production in mesothelial cells. *Eur Respir J*, 2003, vol. 22, s. 197-202.
123. LEUNG, A.N., MÜLLER, N.L., MILLER, R.R. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am J Roentgenol*, 1990, vol. 154, s. 487-492.
124. LI, J. Ultrastructural study on the pleural stomata in human. *Funct Dev Morphol*, 1993, vol. 3, s. 277-280.
125. LIGHT, R.W., LEE GARY, Y.C. Textbook of Pleural Diseases. 2nd edit. London: Hodder Arnold, 2008, s. 1-8. ISBN 987 0 340 94017 4.
126. LIGHT, R.W., MACGREGOR, M.I., LUSCHINGER, P.C. et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exsudates. *Ann Intern Med*, 1972, vol. 77, s. 507-513.
127. LIGHT, R.W. Clinical practice: pleural effusion. *N Engl J Med*, 2002, vol. 346, s. 1971-1977.
128. LIGHT, R.W., GIRARD, W.M., JENKINSON, S.G., et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med*, 1980, vol. 69, s. 507-512.
129. LIN, E., CALVANO, S.E., LOWRY, S.F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000, vol. 127, no. 2, s. 117-126.
130. LINDER, C., LINDER, S., MUNCK-WIKLAND, E. Independent expression of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in patients with carcinoma and sarcoma. *Anticancer Res*, 1998, vol. 18, s. 2063-2068.

131. LOGGIE, B.W., FLEMING, R.A., RUSSELL, G.B. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *J Am Surg*, 2000, vol. 66, no. 6, s. 561-568.
132. LOKAJ, J., JOHN, C. Ilja Iljič Mečnikov a Paul Ehrlich: laureáti Nobelovy ceny v r.1908 za práce o imunitě. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2008, vol. 57, no. 4, s.119-124.
133. MADISON, L.D. BERGSTROM-PORTER, B.,TORRES, A.R. et al. Regulation of surface topography of mouse peritoneal cells. *J Cell Biol*, 1979, vol. 2, s. 783-797.
134. MAEDA, J.,UEKI, N., OHKAWA, T. Transforming growth factor-beta 1 (TGF beta-1) and beta-2- like activities in malignant ppeural effusions caused by malignant mesothelioma or primary lung cancer. *Clin Exp Immunol*, 1994, vol. 98, s. 291-293.
135. MAREL, M., ZRUSTOVÁ, M., STASTNY, B., et al. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest*, 1993, vol. 104, s. 1486-1489.
136. MARKEWITZ, A., FAIST, E., LANG, S. et al. An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1996, vol. 10, no.1, s. 61-67.
137. MARKMAN, M., CLARY, S., KING, M.E., et al. Cisplatin and cytarabine administered as treatment of malignant pleural effusions. *Med Pediatr Oncol*, 1985, vol. 13, s. 191-193.
138. MASKELL, N.A., LEE, Y.C., GLEESON, F.V., et al. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, vol. 170, s. 377-382.
139. MEHTA, K., SHAHID, U., MALAVASI, F. Human CD38 a cell-surface protein with multiple functions. *The FASEB Journal*, 1996, vol. 10, s. 1408-1417.
140. MEYER, K.K. Direct lymphatic connections from the lower lobes of the lung to the abdomen. *J Thor Surg*, 1958, vol. 35, s. 726-733.
141. MEYER, P.C. Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax*, 1966, vol. 21, s. 437-443.
142. MISEROCCHI, G. Physiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 1997, vol. 10, s. 219-225.
143. MISEROCCHI, G., AGOSTONI, E. Contents of the pleural space. *J Appl Physiol*, 1971, vol. 30, s. 208-213.
144. MISEROCCHI, G., VENTUROLI, D., NEGRINI, D. et. al. Model of pleural fluid turnover. *J Appl Physiol*, 1993, vol. 75, s. 1798-1806.

145. MOLDAWER, L.L. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. *Crit Care Med*, 1994, vol. 22, s. 3-7.
146. MOUNTAIN, C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*, 1997, vol. 111, no. 6, s. 1710-1721.
147. MOUNTAIN, C.F., DRESLER, C.M. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*, 1997, vol. 111, no. 6, s. 1718-1723.
148. MONTES, J.F., FERRER, J., VILLARINO, M.A., et al. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, vol. 168, s. 348-355.
149. MÜLLER, N. Imaging of the pleura. *Radiology*, 1993, vol. 186, s. 297-309.
150. NALDINI, A., BORELLI, E., CESARI, S., GIOMARELLI, P., TOSCANO, M. In vitro cytokine production and t-cell proliferation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Cytokine*, 1995, vol. 7, no. 2, s. 165-170.
151. NASRAWAY, S. A. The Problems and Challenges of Immunotherapy in Sepsis. *Chest*, 2003, vol. 123, s. 451- 459.
152. NEUSTEIN, S.M. Reexpansion pulmonary edema. *J Cardiotorac Vasc Anesth*, 2007, vol. 1, s. 887-891.
153. NEVILLE, E., ANTUNES, G., DUFFY, J., et al. On behalf of the BTS Pleural Disease Group a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*, 2003, vol. 58, no. 2, s. 1129-1138.
154. NOPPEN, M., DEWAELE, M., LI, R. et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, vol. 162, s. 1023-1026.
155. NOUZA, K. Zánět. *Medicina*, 2002, vol. 2, no. 9, s. 21-22.
156. NOUZA, K. Zánět. *Medicina*, 2002, vol. 2, no. 9, s. 21-25.
157. NOVOSAD, J., KUDLOVÁ, M., LOUDOVÁ, M., et al. Funkční model aktivace a infekce makrofágů in vitro. *Alergie*, 2006, vol. 3, s. 249-253.
158. O'MOORE, P.V., MUELLER, P.R., SIMEONEM, J.F. et al. Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. *Am J Roentgenol*, 1987, vol. 149, s. 1-5.
159. ONOFRE, G., KOLÁČKOVÁ, M., JANKOVIČOVÁ, K. et al. Scavenger receptor cd163 and its biological functions *Acta medica (Hradec Králové)*, 2009, vol. 52, no. 2, s. 57-61.

160. OSTROWSKI, M.J. An assessment of the long-term results of controlling the reaccumulation of malignant effusions us any intracavitary bleomycine. *Cancer*, 1986, vol. 57, s. 721-727.
161. PALADINE, W., CUNNINGHAM, T.J., SPONZO, R. et al. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer*, 1976, vol. 38, s. 1903-1908.
162. PAPARELLA, D., YAU, T.M., YOUNG, E. Cardiopulmonary bypass induced infammation:patophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, vol. 21, s. 232-244.
163. PATZ, E.F., SHAFFER, K., PIWNICA-WERMS, D.R. et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol*, 1992, vol. 159, s. 961-966.
164. PELLETIER, R. Evidence for a genetic predisposition toward acute rejection after kidney and simultaneous kidney-pancreas transplantation. *Transplantation*, 2000, vol. 70, s. 674-680.
165. PISANI, R.J., COLBY, T.V., WILLIAMS, D.E. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc*, 1988, vol. 63, s. 1234-1244.
166. POLLAK, J.S., BURDGE, C.M., ROSENBLATT, M. et al. Treatment of malignant pleural effusion with tunneled long-term drainage catethers. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, vol. 12, s. 201- 208.
167. PONN, R.B., SILVERMANN, H.K., FEDERICO, J.A. Outpatient chest tube management. *Ann Thorac Surg*, 1997, vol. 64, s. 1437-1440.
168. POOLOCK, A.V. The treatment of resistant malignant ascites by insertion of a peritoeo-atrial Holte valve. *Br J Surg*, 1975, vol. 62, s. 104-107.
169. POTARIS, K. et al. Preliminary results with the used of an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive in lung surgery. *Med Sci Moni,t* 2003, vol. 9, no. 7, s. 179-183.
170. RANDAL, E., MITCHEM, L., HERNDON, M. et al. Pleurodesis by autologous blood,doxycycline and talc in a rabbit model. *Ann Thorac Surg*, 1999, vol. 67, s. 917-921.
171. RANGEL-FRAUSTO, M.S., PITTET, D., COSTIGAN, M. et al. The natural history of the systemic infalmmatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*, 1995, vol. 273, no. 2, s. 117-123.
172. RATTO, G.B., CIVALLERI, D., ESPOSITO, M. Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, vol. 117, s. 759-765.
173. REHSE, D.H., AYE, R.W., FLORENCE ,M.G. Respiratory failure after talc pleurodesis. *Am J Surg*, 1999, vol. 177, s. 437-440.

174. REINHART, K., BAYER, O., BRUNKHORST, F., et al. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med*, 2002, vol. 30, (Suppl), s. 302-312.
175. REMME, W.J., SWEDBERG, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, s. 1527-1560.
176. RIDKER, P.M., CUSHMAN, M., STAMFER, M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, 1998, vol. 97, s. 425-428.
177. RIEDEMANN, N.C., GUO, C.W., WARD, P.A. The enigma of sepsis. *J Clin Invest*, 2003, vol. 112, s. 466-467.
178. RINALDO, J.E., OWENS, G.R., ROGERS, R.M. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983, vol. 85, s. 523-526.
179. RICHELDI, L. Role TREM-1 in the diagnosis of lung infections. *Eur Respir J*, 2004, vol. 24, s. 247-250.
180. RODRIGUEZ-PANADERO, F. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. *Ann Oncol*, 1995, vol. 6, s. 25-27.
181. RODRIGUEZ-PANADERO, F., LOPEZ-MEJITAZ, J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest*, 1989, vol. 95, s. 320-324.
182. RODRIGUEZ-PANADERO, F., SEGADO, A., MARTIN, J. et al. Activation of systemic coagulation in talc poudrage can be partially controlled with prophylactic heparin. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, vol. 152, 458 s.
183. ROLDAN, N.G. TREM-1 on myeloid cells and histocompatibility complex molecules in sepsis and major abdominal surgery. *World Gastroenterol*, 2005, vol. 15, s. 7473-7479.
184. ROSE-JOHN, S., SCHILLER, J., ELSON, G., et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*, 2006, vol. 80, s. 227-236.
185. ROSSO, R., RIMOIDI, R., SALVAMI, F. et al. Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusions. *Oncology*, 1988, vol. 45, s. 253-256.
186. RUCKDESCHEL, J.C. Management of malignant pleural effusion. *Semin Oncol*, 1995, vol. 22, s. 58-62.
187. RUCKDESCHEL, J.C., MORES, D., LEE, J.Y. et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. *Chest*, 1991, vol. 100, s. 1528-1535.

188. RUSCH, V.W., FIGLIA, R., GODWIN, D., et al. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management for malignant pleural effusions: A lung cancer study group trial. *J Clin Oncol*, 1991, vol. 9, s. 313-319.
189. RUSCH, V.W., PIANTADOSI, S., HOLMES, E.C. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. A lung cancer study group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991, vol. 102, s. 1-9.
190. RUSKIN, J.A., GURNEY, J.W., THORSEN, M.K. et al. Detection of pleural effusion on supine chest radiographs. *Am J Roentgenol*, 1987, vol. 148, s. 681-683.
191. RYAN, C.J., RODGERS, R.F., UNNI, K.K. The outcome of patients with pleural effusions of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc*, 1981, vol. 5, s. 145-149.
192. SAHN, S.A., WILLCOX, M.L. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung*, 1979, vol. 156, s. 63-69.
193. SAITO, S., OGAWA, J., MINAMIYA, Y. Pulmonary reexpansion cause xanthine oxidase- induced apoptosis in rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Physiol* 2005, vol. 289, s. 400- 406.
194. SANCHES, C., MARCHI, E., ROMERO, B., et al. Association of the size of talc particles with the occurrence of complications of pleurodesis. *Eur Respir J*, 2001, vol. 18, s. 515-516.
195. SARTORI, S., TOMBESI, P., TASSINARI, D., et al. Sonographically Guided Small-Bore Chest Tubes and Sonographic Monitoring for Rapid Sclerotherapy of Recurrent Malignant Pleural Effusions. *J Ultrasound Med*, 2004, vol. 23, s. 1171-1176.
196. SEGURA, R.M., ALEGRE, J., VARELA, E., et al. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, vol. 157, s. 1565-1572.
197. SCOTT, E.M., MARSHALL, T.J., FLOWER, C.D., et al. Diffuse pleural thickening: percutaneous CT-guided cutting needle biopsy. *Radiology*, 1995, vol. 194, s. 867-870.
198. SCREATON, N.J., FLOWER, CH. Percutaneous needle biopsy of the pleura. *Chest Radiology*, 2000, vol. 38, s. 293-301.
199. SHIMAOKA, M., HOSOTHUBO, K., SUGIMOTO, M., et al. The influence of surgical stress on t cells? Enhancement of early phase lymphocyte activation. *Anesth Analg*, 1998, vol. 87, s. 1431-1435.
200. SCHAG, C.C., HEINRICH, R.L., GANZ, P.A. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*, 1984 vol. 2, s. 187-193.

201. SCHOUWINK, H., RUTGERS, E.T., VAN DER SUP, J. Intraoperative photodynamic therapy after pleuropneumectomy in patients with malignant pleural mesothelioma:dose finding and toxicity results. *Chest*, 2001, vol.120, s. 1167-1174.
202. SCHWARZENBERGER, P., HARRISON L., WEINACKER, A. The treatment malignant mesothelioma with a gene modified cancer cell line:a phase I study. *Hum Gene Ther*, 1998, vol. 9, s. 264-269.
203. SINGER, J.J., JONES, J.C., TRAGERMAN, L.J. Aseptic pleuritis experimentally produced. *J Thorac Surg*, 1941, vol. 10, s. 251-283.
204. SLOVÁČEK, L., JEBAVÝ, L., SLOVÁČKOVÁ, B. Paliativní léčba bolesti a dušnosti u onkologických nemocných v terminálním stádiu onemocnění. *Voj zdrav Listy 2006*, vol5, no. 1, s. 13-16.
205. SLOVÁČEK, L., SLOVÁČKOVÁ, B., JEBAVÝ, L., et al. Možnosti paliativní léčby u nemocných v terminálním stadiu maligního onemocnění z pohledu internisty. *Prakt Lék* 2003, vol. 83. no. 12, s. 711-714.
206. SLOVÁČEK, L., PRIESTER, P., SLÁNSKÁ, I., et al. Ambulance paliativní onkologické péče – její význam a postavení v systému poskytování zdravotní péče na regionální úrovni. *Prague ONCO Journal*, 2011, vol. 1, no. 2, s. 110-111.
207. SLOVACEK, L. Quality of Life Among Cancer Patients in a Programme of Palliative Cancer Care. *Support Care Cancer*, 2011, vol. 19, no. 2, s. 108-109.
208. SOFAER, B. *Bolest – příručka pro zdravotní sestry*. 1. vyd. Praha: Grada 1997, 107 s. ISBN 80-7013-386-394.
209. SORENSEN, P.G., SVEDEN, T.L., ENK, B. Treatment of malignant pleural effusion with drainage, with and without instillation of talc. *Eur J Respir Dis*, 1984, vol. 65, s. 131-135.
210. STAM, T.C., SWAAK, A.J., KRUIT, W.H., et al. Intrapleural administration of tumour necrosis factor-alpha(TNFalpha) in patients with mesothelioma: cytokine patterns and acute-phase protein response. *Eur J Clin Invest*, 2000, vol. 30, s. 336-434.
211. STAMMBERGER, U., STEINACHER, C., HILLINGER, S. Early and long term complains following videoassisted thoracoscopic surgery. *Cardiothorac Surg*, 2000, vol. 18, s. 7-11.
212. STARK, D., FEDERLE, M.P., GOODMAN, .PC. et al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. *Am J Roentgenol*, 1983, vol. 141, s. 163-167.
213. STATHOPOULOS, G.T., KOLLINTZA, A., MOSCHOS, C. et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes malignant pleural effusion. *Cancer Res*, 2007, vol. 67,

s. 982-983.

214. STEFANI, A. NATALI, P. CASALI, C. et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, vol. 30, no. 6, s. 827-832.
215. STOREY, D.D., DINES, D.E., COLES, D.T. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA*, 1976, vol 236, s. 2183-2186.
216. ŠIMEČEK, Č. Perbronchiální punkce v diagnostice chorob dýchacího ústrojí. *Acta Univ Palackého Olomouc*, 1963, vol. 33, s. 348-349.
217. TAN, S.Y., BROWN, J. Medicine in Stamps Rudolph Virchow (1821-1902): "pope of pathology". *Singapore Med J*, 2006, vol. 47, no. 1, s. 567-568.
218. TANAKA, M., SUDA, T., HAZE, K., et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med*, 1996, vol. 3, s. 317-322.
219. TEIXEIRA, L.R., VARGAS, F.S., ACENCIO, M.M. et al. Influence of antiinflammatory drugs (methylprednisolone and diclofenac sodium) on experimental pleurodesis induced by silver nitrate or talc. *Chest*, 2005, vol. 128, s. 4041-4045.
220. TEIXEIRA, L.R., WU, W., CHANG, D.S., et al. The effect of corticosteroids on pleurodesis induced by doxycycline in rabbits. *Chest*, 2002, vol. 121, s. 216-219.
221. TEPLAN, V. Akutní poškození ledvin v klinické medicíně. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 416 s. ISBN 978-80-247-1121-8.
222. TERENCE, J. PaP test results: Responding to Bethesda systwm reports. *Can Fam Physician*, 2001, vol. 47, s. 1425-1430.
223. TILLET, W. S., FRANCIS, T. Serological reactions in pneumonia with nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*, 1930, vol. 2, 561 s.
224. TRAILL, Z.C., DAVIES, R.J., GLEESON, F.V. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol*, 2001, vol. 56, s. 193-196.
225. VAN DER HEUVEL, M.M., SMIT, H.J., BARBIERATO, S.B., et a.l Talc-induced infammation in the pleural cavity. *Eur Respir J*, 1998, vol. 12, s. 1419-1423.
226. VAN DEN TOORN, L.M., SCHAAP, E., SURMANT, V.F.M. et al. Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronicindwelling pleural catheter. *Lung Cancer*, 2005, vol. 50, s. 123-127.
227. VARGAS, F.S., TEIXEIRA, L.R. Pleural malignancies. *Curr Opin Pulm Med*, 1996, vol. 2, s. 335-340.

228. VILLANO, J., HUSAIN, A.N., STADLER, R.W.M. A phase II trial of imatinib mesylate in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2004, vol. 22, (Suppl), Abstract 7200.
229. VISSER, C.E., BROUWER-STEENBERGEN, J.J.E., BETJES, M.G.H. et al. IL-8 production by human mesothelial cells after direct stimulation with staphylococci. *Infect Immun*, 1995, vol. 63, s. 4206-4209.
230. VOLANAKIS, J.E. Human C-reactive protein: expression, structure and function. *Mol Immunol*, 2001, vol. 38, s. 189-197.
231. WAITE, R.J., CARBONNEAU, R.J., BALIKIAN, J.P. et al. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology*, 1990, vol. 175, s. 145-150.
232. WALLACH, H.W. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest*, 1975, vol. 68, s. 510-512.
233. WALKER-RENARD, P. B., VAUGHAM, L. M., SAHN, S. A. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med*, 1994, vol. 120, s. 56-64.
234. WANDTKE, J.C. Bedside chest radiography. *Radiology*, 1994, vol. 190, s. 1-10.
235. WANG, N.S. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med*, 1998, vol. 19, s. 229-240.
236. WANG, N.S. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Resp Dis*, 1974, vol. 110, s. 623-633.
237. WEBB, H.E., OSTEN, S.W. Treatment of malignant ascites and pleural effusions with *Corynebacterium parvum*. *Br Med J*, 1978, vol. 1, s. 338-340.
238. WEDER, W., KESLENHOLZ, P., TAVERNA, C. Neoadjuvant chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2004, vol. 22, s. 3451-3457.
239. WEREBE, E.C., PAZETTI, R., DE CAMPOS, J.R. et al. Systemic distribution of talc on the intrapleural administration in rats. *Chest*, 1999, vol. 115, s. 190-193.
240. WERNECKE, K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol*, 2000, vol. 10, s. 1515-1523.
241. WIDIMSKÝ, J., MALÝ, J. Doporučení diagnostiky a léčby plicní embolie *Cor & Vasa*, 1998, vol. 40, s. 139-154.
242. WILSON, A.G. On the history of disease concepts: the case of pleurisy. *History Sci*, 2000, vol. 38, s. 271-319.
243. WITTEBOLE, X., COYLE, S.M., KUMER, A., et al. Expression of tumour necrosis factor receptor and Toll-like receptor 2 and 4 on peripheral blood leucocytes of human volunteers after endotoxin challenge: a comparison of flow cytometric light

- scatter and immunofluorescence gating. *Clin Exp Immunol*, 2005, vol. 141, s. 325-332.
244. XIE, C., TEIXEIRA, L.R., MCGOVERN, J.P. et al. Systemic corticosteroids the effectiveness of talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, vol. 157, s. 1441-1444.
245. YIM, A.P., CHAN, A.T., LEE, T.W. et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg*, 1996, vol. 62, s. 1655-1658.
246. YIM, A.P., CHUNG, S.S., LEE, T.W. et al. Thoracoscopic management of malignant pleural effusions. *Chest*, 1996, vol. 109, s.1234-1238.
247. YUDIKN, J.S., STEHOUWER, C.D., EMEIS, J.J. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, vol. 19, s. 972-978.
248. ZOCCHI, L. Physiology and patophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 2002, vol. 20, s. 1545-1548.