

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

I. CHIRURGICKÁ KLINIKA

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

Diagnosticko-terapeutický management bronchogenního karcinomu a
pooperačních komplikací

HABILITAČNÍ PRÁCE

obor chirurgie

komentovaný soubor prací

Autor:

MUDr. Zdeněk Chovanec, Ph.D.

Brno, 2025

Poděkování

Především děkuji své rodině za podporu a poskytnutý čas. Dále děkuji všem svým kolegům a mentorům zejména prof. MUDr. Ivanu Čapovovi, CSc., doc. MUDr. Igoru Penkovi CSc. a prof. MUDr. Ivanu Čundrlovi, Ph.D. za pomoc a odborné rady.

ÚVOD.....	5
TEORETICKÁ ČÁST	8
EPIDEMIOLOGIE BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU.....	8
SCREENING BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU	10
LUNG RADS.....	11
DIAGNOSTIKA	12
ZNAČENÍ PLICNÍCH NODULARIT	16
KLASIFIKACE NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC.....	17
TNM KLASIFIKACE A IMPLEMENTACE 9. EDICE.....	18
MANAGEMENT TERAPIE NSCLC.....	28
1.1.1 Okultní stádium onemocnění TxN0M0.....	28
1.1.2 Stadium 0, TisN0M0 (karcinom in situ)	28
1.1.3 Stádium IA a IB (T1N0M0, T2aN0M0)	28
1.1.4 Stádium IIA a IIB (Tb2N0M0, T1N1M0; T3N0M0, T2N1M0, T1N2aM0)	30
1.1.5 Stádium IIIA (T4N0-1M0, T3N1M0, T2-3N2aM0, T1N2bM0)	31
1.1.6 Stádium IIIB (T3-4N2, T1-T2N3).....	31
1.1.7 Stádium IV (T jakékoli, N jakékoli, M1a, b).....	32
1.1.8 Neoadjuvantní imunoterapie.....	32
1.1.9 Standardní operace	34
1.1.10 Radioterapie.....	38
1.1.11 PROGNÓZA ONEMOCNĚNÍ.....	41
1.1.12 DISPENZARIZACE.....	42
VÍCENÁSOBNÉ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ PLIC	43
VENO - VENÓZNÍ EXTRAKORPORÁLNÍ MEMBRÁNOVÁ OXYGENACE	43
PŘEDOPERAČNÍ ZHODNOCENÍ	45
POOPERAČNÍ KOMPLIKACE.....	50
POOPERAČNÍ HYPEROXÉMIE.....	52
PRATICKÁ ČÁST, KOMENTOVANÉ PRÁCE:.....	54
PUBLIKACE 1	54
PUBLIKACE 2	69
PUBLIKACE 3	82
PUBLIKACE 4	88
PUBLIKACE 5	96
PUBLIKACE 6	110

ZÁVĚR	121
REFERENCE	124
SEZNAM ZKRATEK.....	137
SEZNAM TABULEK.....	142
SEZNAM NÁHLEDŮ PUBLIKACÍ.....	143

ÚVOD

Nádorové onemocnění je v 21. století závažným společenským, zdravotním a ekonomickým problémem. Nejčastěji diagnostikovaným zhoubným nádorem na světě byla v roce 2022 rakovina plic.

V případě zhoubného či suspektního nádorového onemocnění plic je stanoven individuální diagnosticko-terapeutický plán multioborovým lékařským týmem složeným z onkologa, chirurga, radioterapeuta, anesteziologa, radiodiagnostika a pneumologa. Nutná je jeho korelace s celkovým zdravotním stavem pacienta. Role chirurga v rámci multioborového týmu spočívá, jak v diagnostice (odběr biopsie a staging), tak terapii (lékař přímo provádějící operaci). Chirurg má rozhodující slovo v případě určení resekability onemocnění, zvolení operačního přístupu a zvážení rizik plynoucích z provedené operace. Rovněž musí být schopen zvážit alternativní, nechirurgické možnosti léčby a musí ovládat základní problematiku výše uvedených profesí.

Tak jako je týmová spolupráce klíčem k úspěšné léčbě onkologických pacientů, tak je i pro mne v mé vědecko-výzkumné/publikační aktivitě, což se odráží v multioborové spolupráci (spoluautorství) níže komentovaných prací.

Habilitační práce se skládá z teoretické a praktické části. V rámci teoretické části se zabývá epidemiologií bronchogenního karcinomu, jeho screeningem, diagnostikou, TNM klasifikací, managementem terapie, prognózou a dispenzarizací. Rovněž je zde uvedena problematika vícenásobného nádorového onemocnění plic, veno-venózní extrakorporální membránové oxygenoterapie v hrudní chirurgii, předoperačního zhodnocení zdravotního stavu pacienta, pooperačních komplikací a pooperační hyperoxémie.

V rámci praktické části je uvedeno šest komentovaných publikací jejichž společným jmenovatelem je nádorové onemocnění plic a plicní resekce. Všechny uvedené práce na sebe tematicky navazují.

První publikace „Diagnosticke-terapeutický management plicních nodulů“ byla publikována v časopise Klinická onkologie. Motivací k vytvoření této práce bylo zorientování se v dané problematice v době, kdy narůstá a bude narůstat počet provedených CT plic zejména v rámci zavedené pilotní fáze screeningového programu rakoviny plic v České republice v podobě low dose CT plic.

Druhá publikace „Subpleural pulmonary nodule marking with patent blue V dye prior to surgical resection“, byla publikována v časopise Frontiers in Oncology. Práce hodnotila úspěšnost a proveditelnost předoperačního označení subpleurálně (pro chirurga standardně okem neviditelných) lokalizovaných ložisek pod CT navigovanou kontrolou s jejich následnou videotorakoskopickou klínovitou resekcí. Studie byla inspirována prací Lina a spol. (1) popisující barevné značení subpleurálně lokalizovaných ložisek.

Třetí práce „Vícenásobné nádorové onemocnění plic – kazuistika a přehled literatury“, která byla publikována v časopise Klinická onkologie, se věnuje problematice vícenásobného nádorového postižení plic (multiple primary lung cancer, MPLC). Jedná se o nosologickou jednotku, při které je nádorové onemocnění plic prezentováno více než jedním primárním plicním ložiskem.

Čtvrtá publikace „Our experience with VV ECMO assisted surgery – case report series“ byla publikována v časopise Anesteziologie a intenzivní medicína. Věnuje se problematice mimotělní podpory poskytující náhradu plicních funkcí, umožňující oxygenaci a současně eliminaci oxidu uhličitého z krve. V naší práci jsme srovnávali její využití v případě elektivní a akutní operativy mimo transplantační chirurgii. Nejenom tato publikace, ale zejména možnost provádět operativu za pomoci této mimotělní podpory v naší nemocnici je možná jen díky skvělé spolupráci s lékaři anesteziologicko-resuscitační kliniky.

Následující dvě práce vycházely z výsledků výzkumu v rámci grantového projektu NU21-06-00086 Ministerstva zdravotnictví České republiky (Trénink dechových svalů jako způsob prehabilitace před plicním resekcčním zákrokem). Pátá publikace se věnuje posouzení nově vytvořených modelů sloužících k predikci pooperačních plicních komplikací (postoperative pulmonary complication, PPC) po plánovaném resekcčním plicním výkonu. Tato práce s názvem: “New models for prediction of postoperative pulmonary complications in lung resection candidates“ byla publikovaná v časopise European Respiratory Journal. Mezi klíčové prvky k posouzení zdatnosti pacienta k plicní resekcii byl nově zařazen slope $\dot{V}'E/\dot{V}'CO_2$ (poměr mezi minutovou ventilací a produkcí CO_2) a klidový PETCO₂ (hodnota časově průměrné koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu).

Šestou publikací je „Hyperoxemia post thoracic surgery - Does it matter?“, jež byla publikována v časopise Heliyon. Předpokládali jsme, stejně jako Staehr-Rye a spol. (2), že hyperoxémie po resekcční plicní operaci je spojena s vyšší incidencí pooperačních plicních a kardiovaskulárních komplikací. V naší práci jsme sledovali incidenci PPC a 30denní mortalitu u hyperoxemických pacientů.

TEORETICKÁ ČÁST

EPIDEMIOLOGIE BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

Nádorové onemocnění je v 21. století závažným společenským, zdravotním a ekonomickým problémem, který je celosvětově zodpovědný za téměř každé šesté úmrtí (16,8 %) celkem a každé čtvrté úmrtí (22,8 %) na neinfekční onemocnění (3). Podle Evropského plánu boje proti rakovině se předpokládá, že do roku 2035 se rakovina stane nejčastější příčinou úmrtí v Evropské unii, pokud nebudou přijata rozhodná opatření, a to zejména v důsledku stárnutí populace, nedostatečné zdravotně gramotnosti a nezdravého životního stylu.

Nejčastěji diagnostikovaným zhoubným nádorem na světě byla v roce 2022 rakovina plic (karcinom plic nebo také bronchogenní karcinom). Literatura udává celosvětovou incidenci okolo 12,4 %, což odpovídá 2 480 301 případům za rok. Jedná se také o hlavní příčinu úmrtí na nádorové onemocnění (18,7 % z celkového počtu úmrtí na nádorové onemocnění představuje 1 817 172 pacientů). Toto onemocnění zaujímá první místo mezi muži a druhé místo mezi ženami, pokud jde o výskyt i úmrtnost celosvětově. Poměr výskytu a úmrtnosti na rakovinu plic mezi muži a ženami se pohybuje cca 2:1. Tento poměr se v jednotlivých regionech světa značně liší, od téměř jednotného v severní Americe a severní Evropě (1:1), až po čtyř/pětinásobný v severní Africe a východní Evropě. Nejvyšší národní incidence je zaznamenána v Maďarsku (4). V USA je pro rok 2025 odhadován počet nových případů 226 650 a cca 124 730 úmrtí právě zapříčiněno nádorovým onemocněním plic (5).

V České republice (ČR) byla rakovina plic v roce 2021 čtvrtou nejčastější onkologickou diagnózou, přičemž muži byli častěji postiženi než ženy v poměru 1,6 : 1. V mezinárodním srovnání se ČR v roce 2021 umístila v Evropě na 28. místě a z hlediska incidence a na 21. místě z hlediska úmrtnosti (6).

Ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 6 600 pacientů s tímto karcinomem a přibližně 5 200 pacientů na něj zemře. U mužů je incidence i mortalita karcinomu plic vyšší než u žen. V období mezi roky 2013 až 2022 byl u mužů pozorován pokles incidence (-13,1 %) i mortality (-17,8 %), naopak u žen byl zaznamenán vzestup jak incidence (+21,1 %), tak mortality (+7,6 %). V roce 2021 byla v ČR incidence u mužů 73 a u žen 46,1 nových případů na 100 000 obyvatel (6). V posledních deseti letech lze pozorovat stabilizaci či dokonce pokles mortality, při stále rostoucí incidenci, která je však nevyhnutelným důsledkem zvyšování prevalence. V roce 2022 dosáhla prevalence hodnoty 15 673 osob a ve srovnání s rokem 2013 (10 730 osob) vzrostla o 46,1 %. U mužů to bylo o 25,9 %, u žen dokonce o 82,7 % (7).

Více než 65 % nově diagnostikovaných případů celosvětově bylo odhaleno v pozdním stádiu, což přispělo k 5letému přežití pouze ve 21,5 % (8). Nicméně v některých zemích jsou hodnoty přežití vyšší. Například v Japonsku 33 %, v Izraeli 28 % a v Korejské republice 25 % (9).

V ČR je i nadále velmi vysoký podíl (více než 65 %) nových pacientů s karcinomem plic diagnostikován v klinickém stádiu III nebo IV. Jedná se o velmi negativní skutečnost i s ohledem na fakt, že 5leté relativní přežití pacientů léčených pro karcinom plic dosahuje u stadia III 19,3 % a u stadia IV dokonce jen 10,2 %. Naopak u stadia I je 5leté přežití 65,2 % . Posílení časného zachytu tak může mít jistě příznivý dopad na celkovou mortalitu (7).

Geografické a časové vzorce incidence a mortality primárních plicních nádorů do značné míry odrážejí fázi epidemie tabakismu v jednotlivých zemích, kde byla tato závislost na nikotinu rozšířena (10,11).

Je vědecky potvrzeno, že tabák je hlavní příčinou rakoviny plic. Proto lze tomuto onemocnění do značné míry předcházet prostřednictvím účinných zákonů, které kontrolují jeho prodej.

SCREENING BRONCHOGENNÍHO KARCINOMU

Většina případů rakoviny plic je diagnostikována v pozdním stádiu, kdy není možná kurativní terapie, proto je dlouhodobě kladen důraz na screening vysoce rizikových osob (kuřáků a bývalých kuřáků). Randomizované kontrolované studie, jako je např. americká studie National Lung Screening Trial [ClinicalTrials.gov identifier NCT00047385] (12) a studie NELSON [International Standard Randomized Controlled Trial Number 63545820] (13) prokázaly, že výpočetní tomografie s nízkou dávkou záření (low dose computed tomography, LDCT) výrazně přispívá ke snížení úmrtnosti na rakovinu plic.

V USA se v současné době doporučuje každoroční screening rakoviny plic pomocí LDCT u osob ve věku 50 - 80 let, které v současné době kouří nebo přestaly kouřit během posledních 15 let. Stejně tak je indikován u osob, které splňují anamnézu kouření 20-ti balíčkoroků (jeden balíčkorok znamená, že člověk kouřil jeden rok jednu krabičku cigaret denně nebo 2 krabičky denně po dobu půl roku, nebo půl krabičky denně během 2 let). Nedávná aktualizace guidelines Americké onkologické společnosti upravila kritéria indikace screeningu tak, aby zahrnovala i bývalé kuřáky, kteří ukončili kouření před více jak 15 lety (14).

Austrálie plánuje do července 2025 zavést národní program screeningu rakoviny plic pro kuřáky a bývalé kuřáky s vysokým rizikem (15). Evropská komise prostřednictvím svého Evropského plánu boje proti rakovině rovněž navrhuje zavedení screeningu rakoviny plic ve svých 27 členských státech (16).

Od roku 2022 byla v ČR spuštěna pilotní fáze screeningového programu rakoviny plic v podobě provádění LDCT u pacientů ve věku 55 – 74 let, kteří vykouřili více jak 20 balíčkoroků cigaret. Jeho hlavním cílem je časně odhalení onemocnění v latentní fázi. Program zahrnuje i opatření na podporu odvykání kouření s cílem snížit jak nádorovou, tak nenádorovou morbiditu kuřáků. Pilotní fáze programu je plánovaná 5 let a její průběžnou evaluaci zajišťuje

Národní screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Úspěšnost pilotní fáze může vést k transformaci tohoto programu a implementaci do národního screeningového programu (17).

LUNG RADS

Lung Imaging Reporting and Data Systém (Lung-RADS, LR) je klasifikační systém, který má usnadnit interpretaci nálezů při screeningovém vyšetření plic pomocí LDCT a standardizovat následné sledování a případnou terapii. Systém je podobný Fleischnerovým kritériím (systém hodnotící plicní uzly na CT v rámci jejich potencionálního biologického chování). První klasifikace byla vydána v roce 2019 (Lung-RADS verze 1.1) a následně aktualizována v roce 2022 (Lung-RADS v 2022) (18). Na základě pravděpodobnosti rizika vzniku karcinomu plic v následujícím roce se rozlišuje 5 kategorií LR. V případě současného výskytu více lézí, určuje celkové LR skóre ta nejsuspektnější, tedy ta s nejpravděpodobnějším maligním potenciálem. Noduly se měří v plicním okně, průměr uzlu se vypočítává jako průměr dlouhé a krátké osy a udává se na jedno desetinné místo, za růst nodulu se považuje zvětšení o $\geq 1,5$ mm (18).

Lung-RADS definuje LR-1 a LR-2 jako „negativní“, LR-3 jako „pravděpodobně negativní“ a LR-4 jako „suspektně pozitivní“. Naprostá většina vyšetření v klinické praxi je LR-1 a LR-2 (85 %), LR-3 a LR-4 tvoří minimum. Od roku 2022 je zařazena nová kategorie LR-0 (19). Podrobněji viz tabulka 1 Lung-RADS kategorizace.

Tabulka 1 Lung-RADS kategorizace (převzato a upraveno dle (20))

Kategorie	Popis (noduly)	Velikost/Růst	Pravdě- podobnost malignity	Doporučené sledování
0 nekompletní	neúplné zobrazení plic nebo známky infekce/zánětu	-	-	porovnat s předchozími studiemi před kategorizací
1 negativní	žádné nebo benigní noduly (kalcifikace, tuk atd.)	-	<1 %	roční screening LDCT
2 benigní	stabilní nebo pomalu rostoucí	solidní <6 mm nový <4 mm GGO <30 mm	<1 %	roční screening LDCT
3 pravděpodobně benigní	pravděpodobně benigní	solidní 6–8 mm nový 4–6 mm GGO ≥30 mm	1–2 %	LDCT za 6 měsíců
4A velmi suspektní	vysoce podezřelé z malignity	solidní 8–15 mm nový 6–8 mm GGO solidní složka 6– 8 mm	5–15 %	LDCT za 3 měsíce PET- CT (pokud solidní složka ≥8 mm)
4B velmi suspektní	vysoce podezřelé z malignity, větší velikost/růst	solidní ≥15 mm, nový/rostoucí ≥8 mm, GGO solidní složka ≥8 mm	>15 %	CT s/bez kontrastu PET/CT Biopsie
4X velmi suspektní	kategorie 3, 4 s dalšími znaky malignity (spikulace)	jakákoli velikost, ale s dalšími susp. znaky malignity	>15 %	CT s/bez kontrastu PET/CT Biopsie

LDCT = low dose computed tomography; GGO = ground glass opacity; CT = computed tomography; PET/CT = positron emission tomography/computed tomography

DIAGNOSTIKA

Rentgenový snímek (RTG) hrudníku je většinou vyšetřením první volby. Ve Velké Británii dle doporučení Národního institutu pro zdraví a péči (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) by pacienti starší 40 let, u nichž jsou přítomny alespoň dva příznaky, ze čtyř uvedených (kašel, dušnost, hemoptýza a úbytek hmotnosti), měli neodkladně absolvovat RTG došetření plic pro suspekci na nádorové onemocnění. U pacientů se suspektním nálezem na RTG je indikováno následné došetření, které by mělo proběhnout do dvou týdnů od tohoto podezření (20). Senzitivita RTG došetření je velmi nízká a nelze na

jeho základě indikovat chirurgickou intervenci. Pro hrudní chirurgy slouží RTG plic zejména ke kontrole v pooperačním období a zobrazení výpotků, konsolidace nebo kolapsu plicního parenchymu (21). K určení operability onemocnění je primární modalitou CT plic s intravenózním podáním kontrastní látky, které slouží k upřesnění lokalizace a stádia onemocnění, umožňuje posoudit velikost a invazivitu nádoru do okolních struktur. Lze ho využít k navigaci pro transtorakální jehlovou biopsii (22). Nejvyšší senzitivitu a specifitu má pozitronová emisní tomografie ve spojení s počítačovou tomografií (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT). PET/CT vyšetření má vyšší senzitivitu a specifitu než konvenční CT (77 % vs 55 % a 86 % vs 81 %) (23). Nejdůležitějším prediktorem malignity je, vedle velikosti a částečně solidní komponenty v nodulu, přítomnost spikulací, progresu růstu, onkologické onemocnění v anamnéze, lokalizace v horním laloku a věk pacienta (24). Jedním z limitujících faktorů PET zobrazení je jeho falešná pozitivita u pacientů s tuberkulózou, sarkoidózou a jiným zánětlivým onemocněním. Je to dáno zvýšeným vychytáváním fluorodeoxyglukózy (FDG) v důsledku zvýšené metabolické aktivity (25). Také v endemických oblastech s infekčním onemocněním, jako je například Indie, je jeho výtěžnost omezená. PET/CT rovněž slouží k hodnocení efektu neoadjuvantní terapie. Magnetická rezonance (magnetic resonance imaging, MRI) není doporučena k rutinnímu posouzení T stadia (tumor, T) nádorového onemocnění, nicméně její využití je zejména v případě hodnocení metastáz mozku a dále zhodnocení případného efektu onkologické terapie (20). MRI je využíváno při nádorovém onemocnění hrudní stěny a postižení horní hrudní apertury v případě Pancoastova tumoru (26). V nedávné době se objevily publikace, které naznačují, že nové funkční sekvence MRI, kam patří difúzně vážené zobrazení (diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI), mohou poskytnout informace o vlastnostech nádoru, které nemusí být zřejmé z CT vyšetření, jako jsou pleurální výpotky a

cévní zásobení nádoru (27). Studie Zhanga a jeho kolegů také naznačují, že DWI a PET/CT jsou stejně přesné při definování hrubého cílového objemu (gross tumor volume, GTV) plicního nádoru u pacientů s atelektázou, což je zásadní krok při plánování cílené radioterapie (28). MRI je rovněž využíváno k diagnostice down stagingu, po neoadjuvantní terapii, v případě nádorové invaze hrudní stěny či horní hrudní apertury. Ultrazvukové techniky, jako je endobronchiální ultrasonografie s transbronchiální aspirací jehlou (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, EBUS-TBNA) a endoskopická aspirace tenkou jehlou pod ultrazvukovou kontrolou (endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FBA) se používají zejména k biopsii z většího počtu mediastinálních lymfatických uzlin, za účelem stagingu onemocnění (29) a případnému plánování neoadjuvantní terapie.

Bronchoskopie řízená obrazem (image-bronchoscopy guidet, IBG) se nejčastěji používá k biopsii periferních plicních lézí (PPL). Ty jsou často obtížně dosažitelné a mají nižší diagnostickou výtěžnost při konvenční bronchoskopii. Jednou z možností je využití elektromagnetická navigace (elektromagneticky navigovaná bronchoskopie, ENB). Jedná se o navigační systém v reálném čase, který kombinuje trojrozměrné CT zobrazení s bronchoskopií v reálném čase. ENB využívá lokátor nízkofrekvenčního elektromagnetického pole k navedení bronchoskopu na cílovou lézi v blízkosti bronchiálního stromu (30). Diagnostická přesnost ENB a radiálního endobronchiálního ultrazvuku (R-EBUS) se nicméně blíží pouze 50 % (31).

Robotická bronchoskopie (RB) je relativně nová technologie, která nabízí alternativní diagnostickou techniku PPL. K dispozici jsou dvě platformy RB: The Monarch™ Robotic Endoscopy System (Auris Robotics, Redwood City, CA, USA) a The Ion™ Robotic Endoluminal System (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA). Ve studii BENEFIT (32)

byla za pomoci systému The Monarch™ stanovena diagnóza u 40 z 54 pacientů (74,1 %). Z toho u 33 ze 40 pacientů (82,5 %) byla potvrzena malignita. Diagnostická výtěžnost u periferních lézí s koncentrickým zobrazením byla 80,6 % (25/31 lézí) ve srovnání se 70 % u excentrických lézí (14/20 lézí) (33). Tyto novější metody mají uplatnění zejména u nodulů obtížně biptovatelných konvenčními metodami, biopsie pod CT kontrolou.

Složené neuronové sítě (convoluted neural networks, CNN) je typ algoritmu hlubokého učení, který filtruje pixelová data z vloženého CT plic dle předem naprogramovaných kritérií (34). CNN se využívá v počítačem podporované detekci (computer-aided detection, CAdE) lokalizace plicních nodulů. K jejich klasifikaci slouží počítačem podporovaná diagnostika (computer-aided diagnosis, CAdx)(35). CNN slouží k minimalizaci lidské chybovosti.

Za účelem stagingu mediastinálních uzlin u nemalobuněčného plicního karcinomu lze v případech jejich PET/CT pozitivitu a současně EBUS neprokazující malignitu provést krční mediastinoskopii k biopsii paratracheálních uzlin (36).

Diagnosticko-terapeutický management plicních nodularit je diskutován v publikaci číslo 1.

Chirurgickou biopsii za účelem diagnostiky karcinomu plic lze provést klasicky pomocí otevřeného přístupu (torakotomie) nebo mini-invazivně (video/roboticky asistovaně, V/RATS). Miniinvazivní přístup využívá optickou kameru a tradičně 3 - 4 malé incize uspořádané do trojúhelníku (37). V posledním desetiletí se rozšířilo používání uniportální VATS (38). Po provedené VATS resekci je možno resekát odeslat k perioperačnímu cryotomovému došetření. Dle výsledku lze ihned provést definitivní ošetření primárního nádorového onemocnění, jako je anatomická resekce v podobě segmentektomie nebo lobektomie (39).

ZNAČENÍ PLICNÍCH NODULARIT

Subpleurálně uložená ložiska v plicním parenchymu nejsou perioperačně viditelná, jejich přesná detekce je možná za pomoci šetrné palpce operátorem, kdy je nutné provést nezbytně velkou torakotomii, při které musí být chirurg schopen hledané ložisko vypalповat, vytnout a následně odeslat k histologickému vyšetření. Ložiska charakteru ground glass opacity (GGO) nelze perioperačně bezpečně vypalповat a perioperační ultrasonografické vyšetření bývá vzhledem ke vzdušnosti plicního parenchymu nepřesné.

Obečně je známo, že torakoskopie je pro pacienta šetrnější, než-li torakotomie (bolestivost, délka hospitalizace, rekonvalescence a další) (40–43). K úspěšnému provedení operačního zákroku torakoskopickou metodou je nutné patologické ložisko operátorovi vizualizovat.

V tomto případě lze využít lokalizační techniky, které navedou operátora do oblasti se subpleurální infiltrací. Výrazně se tak usnadní provedení resekce plicního parenchymu s patologickým nodulem, není-li primárně v plánu provedení segmentektomie či lobektomie. Využití lokalizačních technik nabývá na významu zejména v případě, kdy je plánováno provedení klínovité (extra-anatomické) resekce, která je techniky snadněji proveditelná oproti anatomické resekci. Hlavní uplatnění nachází v případě plánování a následném provedení plicní metastasektomie.

Ke dvěma hlavním lokalizačním technikám patří značení pod CT anebo bronchoskopicky navigovanou kontrolou. Jako značkovací substance mohou sloužit barviva (methylenová modř, patentní modř a indocyaninová zeleň), mikrokoily, háčky, metalické značky, kontrastní látky nebo radiotracer. Mezi další možnosti lze zahrnout perioperační použití ultrasonografického vyšetření a zobrazení na podkladě záření blízkého infračervenému záření (near infrared imaging, NIR).

Doposud ale není stanovena jednoznačně nejoptimálnější lokalizační technika, která by splňovala následující atributy: přesnost, nekomplikovanost provedení, minimální diskomfort pro pacienta, časová nenáročnost, variabilní použitelnost, nástrojová nenáročnost, široká uplatnitelnost, ekonomická výhodnost, současná proveditelnost na operačním sále, minimální či žádná expozice RTG záření, nejen pro pacienta, ale i pro radiologa a chirurga.

Značení subpleurálně uložených plicních ložisek pomocí barevné směsy pod CT navigovanou kontrolou před plánovanou VATS resekcí se věnuje publikace číslo 2.

KLASIFIKACE NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) je klasifikován Světovou zdravotnickou organizací (World health organisation, WHO) a Mezinárodní asociací pro studium rakoviny plic (International Association for Study of Lung Cancer, IASLC) do několika podtypů (44).

Dlaždicobuněčný karcinom (squamous cell carcinoma) je většinou lokalizovaný centrálně a má úzkou vazbu s fumátorstvím. Incidence dlaždicobuněčného karcinomu v posledních letech klesá.

Adenokarcinom (adenocarcinoma) je nejčastější histologický podtyp NSCLC s výraznou histologickou heterogenitou. Pokud je v adenokarcinomu přítomna invaze do stromatu, cév nebo pleury, klasifikuje se jako adenokarcinom smíšeného podtypu s dominantním bronchioloalveolárním růstem a ložisky acinárního, solidního nebo papilárního vzoru podle invazivní složky.

Neuroendokrinní nádory (neuroendocrine tumors) jsou vysoce maligní s velmi špatnou prognózou. Tyto nádory nejsou oficiálně uznány v klasifikaci WHO/IASLC. Jsou souhrnně označovány jako NSCLC s neuroendokrinní diferenciací.

Karcinomy s pleomorfními, sarkomatoidními nebo sarkomatózními prvky jsou vzácné nádory, tvoří pouze 0,4 % všech plicních malignit, přičemž karcinosarkomy tvoří pouze 0,1 %. Identifikace genetických variant u karcinomu plic vedla k vývoji molekulárně cílené terapie, která zlepšuje přežití pacientů s metastatickým onemocněním (45). Zejména podskupiny adenokarcinomu jsou nyní spojeny se specifickými variantami v genech kódujících složky signálních drah EGFR, MAPK a PI3K. Tyto varianty mohou ovlivňovat citlivost na léky a primární nebo získanou rezistenci na inhibitory kináz. Mezi genomové změny, na které lze cílit schválenými léčebnými přípravky (nebo pro které se léčba vyvíjí) patří např: EGFR, ALK, BRAF, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2 a NTRK3, MET, KRAS, HER2.

TNM KLASIFIKACE A IMPLEMENTACE 9. EDICE

Účelem TNM klasifikace je konzistentní nomenklatura určující anatomický rozsah nádorového postižení, která nám usnadňuje správnou kategorizaci jednotlivých pacientů. Systém klasifikace TNM pro karcinom plic se vztahuje jak na nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC), tak na všechny neuroendokrinní nádory od malobuněčného karcinomu plic (small-cell lung cancer, SCLC) až po typický karcinoid. Nevztahuje se na plicní sarkomy, lymfomy a další vzácné nádory plic. Podskupiny kategorií T, N a M jsou seskupeny do stádií, v rámci kterých mají pacienti obdobnou prognózu. Např. onemocnění cT1N0M0 (stadium IA) má pětileté přežití cca 82 %. Na druhém konci onemocnění M1c (stadium IVB) má pětileté přežití cca 7 %.

Kategorie **T (tumor)** se určuje dle největšího rozměru infiltrace. Hodnocení probíhá na CT snímcích s tenkými řezy, ideálně o tloušťce 1,5mm, ve zvoleném plicním okně. Měří se solidní komponenta nádoru. V případě multifokálního postižení se T stadium hodnotí vždy dle největšího ložiska. Hodnocení je podrobněji shrnuto v tabulce 2.

Tabulka 2 Hodnocení T (tumor) (převazto a upraveno dle (47))

T (tumor)	Velikost / Kritéria	Doplňující informace
T1	tumor ≤ 3 cm, obklopen plicním parenchymem nebo viscerální pleurou, bez postižení hlavního bronchu	T1a: ≤ 1 cm T1b: > 1 cm ≤ 2 cm T1c: > 2 cm ≤ 3 cm
T2	tumor > 3 cm ≤ 5 cm, nebo splňuje alespoň jedno z kritérií:	T2a: > 3 cm ≤ 4 cm T2b: > 4 cm ≤ 5 cm další kritéria: invaze do hlavního bronchu (ale ne do kariny), invaze do viscerální pleury, atelektáza nebo obstrukční pneumonitida dosahující k hilu
T3	tumor > 5 cm ≤ 7 cm, nebo splňuje některé z následujících kritérií:	další kritéria: invaze do hrudní stěny, bránice, frenického nervu, parietální pleury, mediastinální pleury, samostatný tumorózní uzel ve stejném laloku
T4	tumor > 7 cm, nebo invaze do jednoho z následujících orgánů:	orgány: mediastinum, srdce, velké cévy, průdušnice, jícen, karina, vertebální tělo, zvrtný nerv, samostatný tumorózní uzel v jiném laloku stejné plíce

V rámci stagingu mnohočetných plicních ložisek je nutno zvažovat jejich odlišné biologické chování, kdy i pro ně platí odlišná pravidla v rámci TNM klasifikace. Jako možnosti připadají v úvahu dva synchronní primární karcinomy plic, samostatný nádorový infiltrát stejného zhoubného nádoru, multifokální adenokarcinom a pneumonický typ adenokarcinomu.

Pro **synchronní primární tumor** platí samostatná TNM klasifikace, viz kapitola vícenásobné nádorové onemocnění plic. **Samostatné nádorové noduly stejné malignity** jsou hodnoceny

jako T3 - pokud se nachází ve stejném laloku a T4 - pokud jsou na stejné straně, ale v jiném laloku. Stadium M1a – je klasifikováno pokud se nádorový nodule vyskytuje i v kontralaterálním laloku, nebo jsou přítomné postižené kontralaterální uzliny či jiné metastázy. U multifokální GGO se určuje stupeň T podle největší léze, jednotlivé N a M pro všechny, „m“ označuje multiplicitu. Při výskytu 3 lézí se označuje jako 3/m. **Difuzní pneumonie jako znak malignity** je pro T3 charakteristický postižením ve stejném laloku, pro T4 na stejné straně, ale v jiném laloku, a pro M1a nálezem v kontralaterálním laloku.

Kategorie N (nodule - lymfatická uzlina) se hodnotí na základě přítomnosti metastatického postižení lymfatických uzlin. Toto postižení se zjišťuje kombinací zobrazovacích metod a histopatologického došetření. Hodnotí se velikost uzliny na CT plic v mediastinálním okně. Uzliny > 10 mm v krátké ose jsou považovány za suspektní, nicméně toto vyšetření má nízkou specifitu (falešná pozitivita v případě infekce, sarkoidózy). PET/CT pozitivní uzlina (SUV > 2,5 nebo vyšší metabolická aktivita než mediastinální pozadí) má vyšší specifitu než CT, ale stále může docházet k falešně pozitivním nebo falešně negativním výsledkům. MRI není standardní metodou pro hodnocení N stadia. Zlatým standartem je histopatologická diagnostika (EBUS-TBNA došetření je doporučeno u PET/CT pozitivních nálezů). Další možností diagnostiky jako je mediastinoskopie, torakoskopie nebo torakotomie, jsou indikovány v případě, že nejsou jiné méně invazivní metody proveditelné.

Systém klasifikace regionálních lymfatických uzlin u karcinomu plic rozlišuje uzliny nitrohruční, skalenové a nadklíčkové. Méně časté je postižení například parasternálních nebo axilárních uzlin, a je tedy považováno za metastatické. Používá se klasifikace lymfatických uzlin podle IASLC (46).

K snadnějšímu hodnocení rozdělujeme mediastinum na jednotlivé úrovně:

Úroveň 1: je třeba rozlišovat mezi uzly úrovně 1 (N3) a uzly úrovně 2 a 3 (N2). Dolní hranicí úrovně 1 jsou klíční kosti oboustranně a ve střední čáře horní hranice manubria.

Úroveň 2R: horní hranicí je vrchol plíce a ve střední čáře horní hranice manubria. Dolní hranicí je průsečík kaudálního okraje v. anonyma s tracheou. Mediální hranice je podél levého laterálního okraje průdušnice.

Úroveň 2L: od vrcholu plíce a horní hranice manubria až po horní hranici aortálního oblouku.

Úroveň 3A: pretracheální.

Úroveň 3P: retrotracheální.

Úroveň 4R: zahrnuje pravé paratracheální a pretracheální uzliny sahající k pravému laterálnímu okraji průdušnice. Od průsečíku kaudálního okraje vena anonyma s průdušnicí až po dolní okraj v. azygos.

Úroveň 4L: uzliny vlevo od levého laterálního okraje průdušnice, ale mediálně od ligamentum arteriosum. Od horního okraje aortálního oblouku po horní okraj levé hlavní plicní tepny.

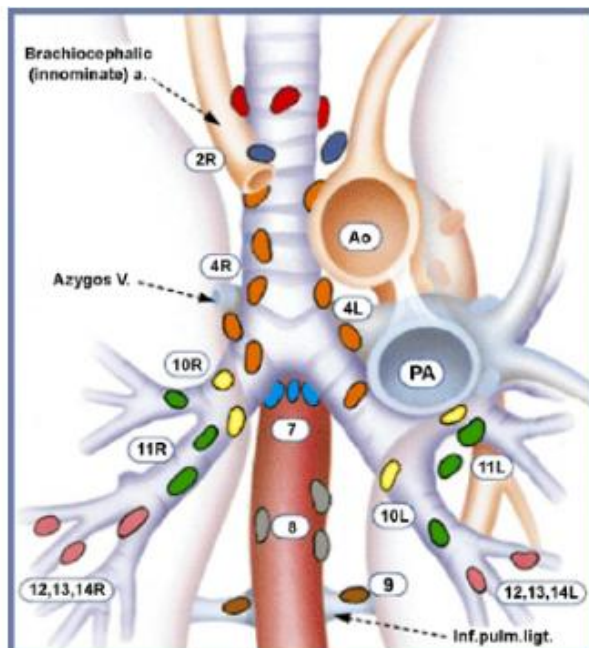
Úroveň 5: subaortální uzliny laterálně od ligamentum arteriosum. Tyto uzliny se nenacházejí laterálně mezi aortou a plicním kmenem.

Úroveň 10R: hilové uzliny jsou až po dolní okraj v. azygos, včetně uzlin v prekarinální oblasti.

Úroveň 10L: hilové uzliny sahající až k hornímu okraji levé plicní tepny.

Podrobnější hodnocení N stadium popisuje obrázek 1 a tabulka 3.

Obrázek 1 Mountain – Dreslerova mapa stanic lymfatických uzlin, převzato z The IASLC Lung Cancer Staging Project (47).



Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotrachea
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

N_2 =single digit, ipsilateral
 N_3 =single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

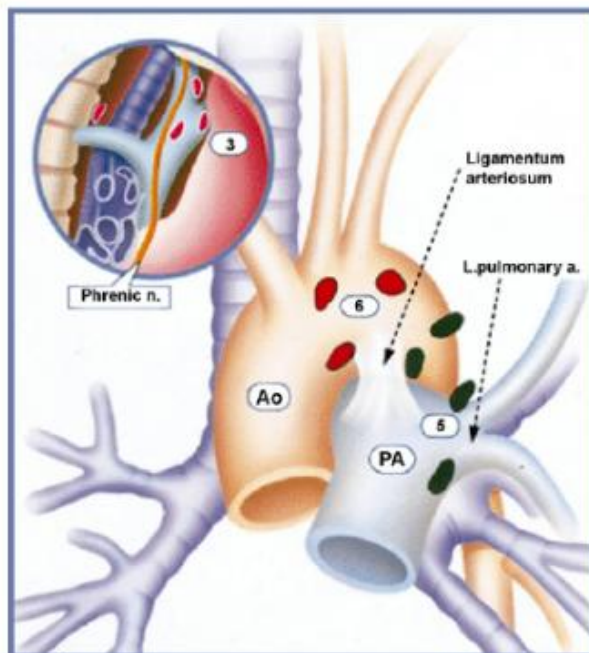
- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N_1 Nodes

- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



Tabulka 3 Hodnocení N (lymfatické uzliny) (převazto a upraveno dle (50))

N	Popis
N0	bez metastáz
N1	ipsilaterální peribronchiální a/nebo hilové uzliny
N2	ipsilaterální mediastinální/subkarinální uzliny
N2a	postižení jedné ipsilaterální a nebo subkarinální uzliny
N2b	postižení více ipsilaterálních, popřípadě jedné ipsilaterální a subkarinální uzliny
N3	postiženy kontralaterální mediastinální, hilové uzliny, ipsilaterálních nebo kontralaterálních skalenová či supraklavikulární uzliny

Kategorie M (metastázy)**Tabulka 4 Hodnocení M (metastáz) dle přítomnosti a lokalizace (převazto a upraveno dle (49)).**

M	Popis	Lokalizace metastáz
M0	bez vzdálených metastáz	žádné metastázy
M1a	maligní výpotek nebo kontralaterální plicní noduly	maligní pleurální/perikardiální výpotek, pleurální/perikardiální noduly, oddělené tumorózní noduly v kontralaterálním plicním laloku
M1b	extratorakální metastáza	pouze jedna metastáza mimo hrudník
M1c	více než jedna extratorakální metastáza	více metastáz v jednom nebo více extratorakálních orgánech/systémech
M1c1	více metastáz v jediném extratorakálním orgánu/systému	např. více metastáz v játrech nebo v kostech (kostní metastázy jsou považovány za postižení jediného orgánu)
M1c2	více metastáz ve více extratorakálních orgánech/systémech	metastázy ve více orgánech (např. játra + mozek + nadledviny)

Od ledna 2025 vstoupila v platnost nová TNM klasifikace nádorového onemocnění plic. Změnou je rozdělení kategorie N2 na podkategorie N2a a N2b. Kategorie N2 v 8. vydání označovala přítomnost metastáz v ipsilaterálních mediastinálních a/nebo subkarinálních uzlinách. V 9. verzi TNM je kategorie N2 rozdělena do následujících podkategorií: postižení

jedné stanice (N2a) a postižení více stanic (N2b). Tato aktualizace vyplývá z významně odlišné prognózy mezi těmito dvěma stádii onemocnění. Dále je kategorie M1c (extratorakální metastázy) nově rozdělena na M1c1 (vícečetné metastázy v jednom orgánovém systému) a M1c2 (vícečetné metastázy ve více než jednom orgánovém systému). Pro klasifikaci anatomických stádií má i nadále zásadní význam CT došetření (48). Výše uvedené změny mají přímý vliv na klasifikaci stádií s následnou změnou: T1N1 je nyní klasifikován jako stádium IIA (dříve IIB), T1N2a je nyní klasifikován jako stupeň IIB, T1N2b zůstává ve stádiu IIIA (beze změny), T2N2a je nyní klasifikován jako stadium IIIA, T2N2b je klasifikován jako stadium IIIB (dříve IIIA), T3N2a zůstává ve stadiu IIIA, T3N2b je klasifikován jako stadium IIIB (beze změny), T4N2a a T4N2b zůstávají zařazeny do stádia IIIB (beze změny). Zavedením podkategorií M1c1 a M1c2 se nemění stádium onemocnění, to zůstává IVB, viz tabulka 5.

Díky přidání další podkategorie N2 dochází v některých situacích k down stagingu, čímž se potenciálně rozšiřují pro pacienta možnosti léčby. Např. T1N2aM0 léze, která byla dříve klasifikována jako IIIA je nyní klasifikována jako IIB, což legitimizuje provedení chirurgické léčby, jinými slovy je stádium T1N2aM0 hodnoceno jako operabilní stádium. Případně se otvírá prostor pro kombinaci neoadjuvantní chemo-imunoterapie.

TNM klasifikaci lze dále upřesnit následujícím způsobem. Dle klinického stadia (**c**) je určeno na základě všech informací dostupných před léčbou, dle patologického stadia (**p**) je určeno pouze z výsledků po chirurgické resekci a nemělo by se používat mimo tento kontext. Restaging (**y**) se používá po ukončení části nebo celé léčby, lze jej použít jak v případě, že resekce nebyla provedena (ycTNM), tak po resekci (ypTNM). Dále se navrhuje přidat kategorizaci hodnocení („E“), která označuje typ příslušného vyšetření: E1 - informace z fyzikálního vyšetření, E2 - zobrazovací metody, E3 - informace o tkáni (3a: cytologie; 3b:

histologie), E4 - po resekci. Příkladem cT2aN2aM0 E3a znamená, že pro stanovení rozsahu onemocnění před léčbou byl použit cytologický důkaz stavu N, zatímco pT1cN0M0 E4 znamená, že staging byl založen na definitivní histologii po provedené resekci (49).

Tabulka 5 Srovnání 8. a 9. TNM klasifikace nádorového onemocnění plic (47)

T - M	Descriptors	N0	N1	N2	N3
T1	T1a: up to 1 cm	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b: 1 to 2 cm	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c: 2 to 3 cm	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a Visceral pleura / Central invasion	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2a: 3 to 4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b: 4 to 5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3: 5 to 7 cm	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	T3: Same lobe but separate tumor nodules	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4: more than 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T4: Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a: Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a Pleural – Pericardial effusion or nodules	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b: Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c: Multiple metastases	IVB	IVB	IVB	IVB

T - M	Descriptors	N0	N1	N2a	N2b	N3
T1	T1a: up to 1 cm	IA1	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
	T1b: 1 to 2 cm	IA2	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
	T1c: 2 to 3 cm	IA3	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2	T2a: Visceral pleura / Central invasion	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2a: 3 to 4 cm	IB	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
	T2b: 4 to 5 cm	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	IIIB
T3	T3: 5 to 7 cm	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3 Invasion	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
	T3: Same lobe but separate tumor nodules	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4: more than 7 cm	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 Invasion	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4: Ipsilateral separate tumor nodules	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a: Contralateral tumor nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a: Pleural – Pericardial effusion or nodules	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b: Single extrathoracic metastasis	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1: Multiple metastasis in 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2: Multiple metastasis in more than 1 organ system	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

Závěrem lze doplnit, že **okultní (skryté) stadium TxN0M0** nádoru plic znamená, že maligní buňky jsou prokázány v cytologickém nebo histologickém vyšetření, ale není detekován primární nádor na zobrazovacích metodách (např. CT, PET/CT).

Stádium 0, (karcinom in situ, **TisN0M0**) znamená, že nádorové buňky jsou přítomné pouze v epitelu průdušek nebo alveolů, ale nepronikají do hlubších vrstev tkáně ani nemetastazují.

MANAGEMENT TERAPIE NSCLC

V následujícím textu se budeme podrobněji věnovat chirurgicky řešitelným stádiím onemocnění, jelikož komplexní onkologická léčba vyšších stádií je nad rámec této práce.

Léčba karcinomu plic závisí na histologii nádoru (malobuněčný versus nemalobuněčný), rozsahu (stádiu) a specifických faktorech pacienta (např. věk, plicní funkce, komorbidity). Pro onemocnění ve stádiu I a II, cca 30 % všech pacientů s NSCLC (50), je majoritní léčebnou modalitou chirurgická terapie. Stereotaktická radioterapie je v tomto stádiu onemocnění léčbou volby pro ty, kteří nemohou být bezpečně operováni nebo operaci odmítají.

1.1.1 Okultní stádium onemocnění TxN0M0

Chirurgický zákrok je preferovanou léčbou, pokud se během další diagnostiky podaří lokalizovat nádor.

1.1.2 Stadium 0, TisN0M0 (karcinom in situ)

Na prvním místě je chirurgická léčba ve smyslu segmentektomie nebo klínovité resekce za účelem zachování maxima normální plicní tkáně. Pacienti s NSCLC ve stadiu 0 mají vysoké riziko vzniku druhého plicního karcinomu (51). Vzhledem k tomu, že tyto nádory jsou z definice neinvazivní a neschopné metastazovat, měly by být kurativně vyléčeny chirurgickou resekci. Pokud jsou ale tyto léze identifikovány centrálně, nelze vyloučit nutnost provedení lobektomie. Další možností je u těchto lézí endobronchiální terapie (fotodynamická terapie, elektrokauterizace, kryoterapie a Nd-YAG laserová terapie (52,53).

1.1.3 Stádium IA a IB (T1N0M0, T2aN0M0)

Terapeutické možnosti jsou chirurgická léčba, adjuvantní chemoterapie nebo radioterapie. Důležité je podotknout, že nebylo prokázáno, že by adjuvantní chemoterapie a radioterapie zlepšily přežití u pacientů s NSCLC ve stadiu I, kteří byli kompletně resekováni.

Podle potřeby lze provést lobektomii nebo segmentektomii, klínovou či sleeve resekci. Pacienti s omezenými plicními funkcemi jsou kandidáty k segmentektomii či klínovité resekci. Samozřejmostí je předoperační posouzení celkového zdravotního stavu pacienta. 30denní pooperační mortalita se při lobektomii pohybuje od 1,5 do 3,5 %. 90 denní mortalita se uvádí od 5 – 7 %, samozřejmě v závislosti na věku, komorbiditách pacienta a počtu prováděných operací v daném centru. V případě pneumonektomie je pooperační mortalita dvoj až trojnásobně vyšší (54–57).

Multicentrická prospektivní studie fáze III (NCT00499330) hodnotila dobu přežití bez onemocnění (disease free survival, DFS) u lobární (lobektomie) a sublobární (segmentektomie, klínovitá) resekce u pacientů s nádorem ve stadiu T1aN0 (velikost nádoru < 2 cm). Mezi oběma skupinami nebyly nalezeny žádné statisticky významné rozdíly v lokoregionální kontrole, nebo v četnosti vzdálené recidivy onemocnění po dobu hodnocení, v tomto případě 7 let (58).

Cochrane Lung Cancer Group doporučuje provedení systémové mediastinální lymfadenektomie (complete mediastinal lymph node dissection, CMLND) během výkonu, než-li pouze samplingsu lymfatických uzlin (lymph node sampling, LMLD) (59).

Díky PET/CT a EBUS vyšetření lymfatických uzlin je možné provést daleko přesnější předoperační staging. Přesto je překvapivě v cca 5 – 15 % verifikováno N2 onemocnění (60), kdy je nutné ke zlepšení celkového přežití pacienty léčit adjuvantní onkologickou terapií. Z tohoto důvodu je třeba vždy provést pečlivý perioperační staging. U karcinomů lokalizovaných centrálně, u kterých hrozí provedení pneumonektomie, je třeba zvážit indukční chemoterapii.

Adjuvantní chemoterapie u kompletně resekovaného stádia I není indikována, nicméně je diskutován její určitý přínos u tumorů větších jak 4 cm.

V USA byla schválena adjuvantní cílená terapie osimertinibem pro pacienty EGRF + (delece exonu 19 EGFR nebo varianta EGFR L858R) ve stádiu IB – IIIA (61). Rovněž byl prokázán efekt adjuvantní cílené léčby alectinibem při přítomné fúzi genu ALK (anaplastic lymphoma kinase) (62).

Imunoterapie, konkrétně Pembrolizumab, ze skupiny inhibitorů imunitních kontrolních bodů (checkpoint inhibitorů), je schválena v monoterapii pro adjuvantní léčbu. Je indikována u pacientů s NSCLC T2a, kdy je tumor ≥ 4 cm, ale také v případě II a IIIA stádia, pokud byla provedena resekce plic a podána adjuvatní chemoterapie na bázi platiny (63).

Pooperační radioterapie (RT) je indikována pouze u pacientů s R1/R2 pozitivní resekční linií. U ostatních pacientů s onemocněním ve stadiu I nebo II, jsou-li schopni podstoupit a souhlasí-li s operačním výkonem, není indikována.

1.1.4 Stádium IIA a IIB (Tb2N0M0, T1N1M0; T3N0M0, T2N1M0, T1N2aM0)

Hlavní léčbnou modalitou je chirurgická resekce s anebo bez neoadjuvantní či adjuvantní terapie.

Jako adjuvantní terapie je doporučována chemoterapie na bázi cisplatiny, u specifických pacientů je možná cílená léčba nebo imunoterapie (viz kapitola adjuvantní terapie stádia IA, IB).

Neoadjuvantní terapie má za cíl zmenšit velikost nádoru (může usnadnit chirurgickou resekci) a včasné eradikovat mikrometastázy. Pro pacienta je lépe snesitelná, nicméně předoperační chemoterapie může oddálit potenciálně kurativní operaci, zejména v případech, kdy nedojde k odpovídající odpovědi na léčbu.

Ve stádiu II je tedy spíše indikována indukční chemoterapie s následnou operací, než primární operace. Ukazuje se pozitivní přínos v přežití v případě zavedení indukční imunoterapie společně s neoadjuvantní chemoterapií. Prozatím ale neexistují data, která by poskytovala

informace o neoadjuvantní léčbě ve srovnání s adjuvantní léčbou, a proto může být přijatelnou alternativou v první době provedení chirurgické léčby s následnou adjuvantní terapií.

1.1.5 Stádium IIIA (T4N0-1M0, T3N1M0, T2-3N2aM0, T1N2bM0)

Jedná se o heterogenní skupinu pacientů. V závislosti na klinických okolnostech jsou hlavními formami léčby radiační terapie, chemoterapie, chirurgie a případně jejich kombinace.

Jedná-li se o operabilní nález, je doporučováno provést operaci s následnou adjuvantní chemoterapií. Přímé srovnání neoadjuvantní chemoterapie versus neoadjuvantní chemoradioterapie s využitím moderních léčebných režimů nebylo dosud provedeno, proto optimální forma neoadjuvantní léčby zůstává nejasná.

V rámci adjuvantní terapie byla v USA schálená cílená terapie osimertinibem a pembrolizumabem ve stádiu IB – IIIA – podrobněji viz výše.

Definitivní RT je alternativou pro pacienty, u kterých je operace kontraindikována z důvodu komorbidit nebo kteří operaci odmítají. Stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT) se upřednostňuje u pacientů s lézemi < 5 cm. U pacientů s většími lézemi je indikována radioterapie konvenční (64).

1.1.6 Stádium IIIB (T3-4N2, T1-T2N3)

Operační terapie je obecně považována za kontroverzní a je indikována pouze ve vybraných případech. Stadium IIIB obvykle zahrnuje rozsáhlé postižení lymfatických uzlin nebo invazi do okolních struktur, což činí chirurgický zákrok technicky náročným a rizikovým. Chirurgická terapie může být indikována v případě úspěšné neoadjuvantní terapie, pokud dojde k významné regresi nádoru a restaging potvrdí možnost kompletní resekce. Tato

modalita terapie je zvažována u mladších pacientů v dobré fyzické kondici. Rozhodnutí je vždy po konzultaci s pacientem a v rámci multidisciplinárního týmu.

1.1.7 Stádium IV (T jakékoli, N jakékoli, M1a, b)

Lokální konsolidační terapie (local consolid therapy, LCT) označuje cílenou léčbu zbytkového nádoru nebo metastáz po primární systémové terapii, která má za cíl zlepšit kontrolu nad onemocněním a prodloužit přežití. Zvažovaná je u oligometastatického nebo lokálně pokročilého karcinomu plic, kde po úvodní systémové léčbě (chemoterapii, imunoterapii, cílené terapii) nedochází k progresi nádoru, ale zůstávají operabilní reziduální ložiska. Vybraným pacientům by tyto postupy mohly nabídnout prodloužení dlouhodobého přežití, to ale prozatím není neověřeno multicentrickými randomizovanými studiemi (65).

1.1.8 Neoadjuvantní imunoterapie

Klinické studie prokázaly, že neoadjuvantní imunoterapie samotná nebo v kombinaci s chemoterapií je účinná a bezpečná u pacientů s resekovatelným NSCLC ve stádiu IB-IIIa. Výsledky ukázaly významné zlepšení patologické odpovědi a prodloužení přežití bez progresu onemocnění ve srovnání se samotnou chemoterapií. V roce 2022 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (food and drug administration, FDA) v USA schválil použití v rámci neoadjuvantní terapie nivolumab (inhibitor Programmed Death-Ligand 1, PD - L1) v kombinaci s chemoterapií, u pacientů s resekovatelným plicním nádorem, na základě výsledků studie CheckMate 816 (66).

Evropská léková agentura schválila nivolumab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny v neoadjuvantní léčbě pouze u pacientů s vysokým rizikem recidivy a s hladinami exprese PD - L1 v nádorových buňkách vyššími než 1 %. Hlavním úskalím neoadjuvantního přístupu je

riziko progresu základního onemocnění zabraňující následnou kurativní chirurgickou terapii (67).

V případně neoadjuvantní samotné chemoterapie byla zaznamenána vyšší progresu onemocnění, která vedla k tomu, že následně nebyla indikována operační terapie, na rozdíl při kombinované neoadjuvantní chemoimunoterapii. Nicméně i tak cca 7 – 22,3 % pacientů po neoadjuvantní chemoimunoterapii nepodstoupili následnou chirurgickou terapii (68). Operace nebyla indikována pro progresi základního onemocnění u 0 – 7,4 % a v 1 – 8,9 % byla odmítnuta pacienty (69). Je otázkou, zda-li by tito pacienti neprofitovali z nejprve provedené chirurgické resekce. Nicméně nelze vyloučit, že by také u nich nedošlo k brzkému pooperačnímu metastazování. Neoadjuvantní chemoimunoterapie může být jistě také spojena s downstagingem onemocnění před operací a sníženým rozsahem resekce vyžadovaným pro kurativní operaci, zatímco adjuvantní strategie takovou příležitost nenabízí (67).

Důležité je ale zmínit, že v rámci neoadjuvantní imunoterapie je pravděpodobnější nález perioperační fibrózy v oblasti plicního hilu. Plicní žíly, tepny i bronchi jsou křehčí, což činí potencionální resekci a mediastinální lymfadenektomii náročnější a mnohdy je třeba konvertovat původní mininvazivní přístup na otevřený.

Optimální načasování chirurgické intervence po neoadjuvantní terapii není standardizováno. Důležité je načasování ve stádiu, kdy ještě nedošlo k transformaci pozánětlivých změn ve fibrotické, které stěžují disekci cév, a tím zvyšují riziko intraoperačních komplikací včetně závažného krvácení s nutností konverze (69).

Pacienti, u nichž se předpokládá, že mají neresekabilní onemocnění – T4, N2b, byli prozatím vyloučeni ze studií týkajících se předoperační imunochemoterapie.

Cílem chirurgické terapie je R0 resekce, nicméně následně provedená bilobektomie či pneumonektomie může vést ke snížení pooperační kvality života. Dosud nebylo provedeno

objektivní hodnocení vlivu neoadjuvantní chemoimunoterapie na následnou technickou náročnost plicní resekce. Obecně je preferováno provedení sleeve resekce, než-li pneumonektomie, přestože zhodnocení komplikací provedené sleeve resekce po neoadjuvantní imunochemoterapii není prozatím v literatuře dostatečně ověřeno. Každopádně Minerviniho a kol., uvádějí „lepší konverze než komplikace“ (69). Moderní chirurgické přístupy by neměly usilovat pouze o minimalizaci invazivity zákroku, ale především o omezení orgánové dysfunkce, maximální zachování plicních funkcí a s tím související zlepšení kvality života a prodloužení přežití pacienta (70).

Ačkoli výsledky chirurgické léčby nebyly ověřeny randomizovanými studiemi, její příznivé výsledky stran dlouhodobého přežití vedly k preferenci této léčebné modality (71). Již několikrát bylo potvrzeno, že ve vysoko-objemových pracovištích je nižší pooperační morbidita a mortalita (72).

1.1.9 Standardní operace

Za standardní operační výkon je považována anatomická resekce, a to ve formě lobektomie (chirurgická resekce jednoho laloku), u malých periferních lézí do velikosti 2 cm je přípustná i sublobární resekce, a to v podobě segmentektomie. Operační přístup je volen otevřenou cestou nebo mini-invazivní torakoskopií (MITS), jež zahrnuje VATS a RATS, zásadní rozdíl mezi nimi je v tom, že u VATS drží nástroje chirurg, zatímco u RATS chirurg ovládá nástroje z konzoly a přímo s nimi nemanipuluje. Obecně jsou perioperační náklady na MITS vyšší vzhledem k ekonomicky náročnějšímu vybavení. Celkové náklady však mohou být nižší díky kratší době hospitalizace a rychlejšímu zotavení pacienta.

Robotické systémy jsou vhodněji označovány jako počítačem podporované chirurgické systémy (computer-assisted surgery, CAS), protože v podstatě neexistuje žádný pohyb robota bez lidského vedení. Osvojení MITS vyžaduje trpělivost a vytrvalost. Obecně jsou

komplikace související s MITS podobné, jako u otevřeného chirurgického přístupu. Mezi významnější perioperační komplikace patří krvácení. Krvácení může znemožnit výhled při zastření videotorakoskopu krví (např. krvácení z plicní tepny, aorty). Jedná se o velmi znepokojivý stav, který si může vyžádat konverzi za účelem rychlé hemostázy. Míra krvácení u sérií video-asistované torakoskopické chirurgie (VATS) se pohybuje od 0,4 do 2 procent (73). Retrospektivní přehled, který zahrnoval 1304 pacientů, uváděl 2,6% míru závažného vaskulárního poranění během robotické lobektomie (74). V literatuře nebyly zaznamenány žádné případy úmrtí v důsledku exsanguinace během chirurgické resekce technikou MITS. Nicméně je potřeba poznamenat, že takové příhody nebudou jistě dostatečně hlášeny ani publikovány.

Další příčinou konverze můžou být mimo krvácení také nejasné anatomické poměry, centrální lokalizace nádoru, která vyžaduje složitější vaskulární či bronchiální rekonstrukci nebo nemožnost dosáhnout a tolerovat selektivní plicní ventilaci. Uváděné míry konverze se pohybují od 1,6 do 21 % (73). Může dojít k poranění bránice, jater nebo sleziny, zejména při umístění primárního portu, který se často zavádí naslepo, bez použití torakoskopu. Je popisována i recidiva onemocnění v místě portu po provedené MITS (75). Při torakoskopii může dojít také ke kompresi a poranění mezižeberních nervů, což může vést k přetrvávající chronické bolesti v místech, kde byly porty zavedeny. Další možností minimálně invazivní operativy, která si získala oblibu v Evropě a Asii, je uniportální VATS přístup, jenž má podobné výsledky jako standardní VATS. Rozdíl oproti standardnímu VATS je přístup jen z jednoho portu.

Je třeba doplnit, že studie, ze kterých čerpáme doporučení preferující lobektomii jako standart anatomické resekce, ve srovnání s klínovitou resekcí, jsou téměř 25 let staré (76,77). Navíc v nich byly převážně resekovány nádory větší jak 2 cm. Bylo u nich také zjištěno trojnásobné

zvýšení míry lokální recidivy (5,4 % oproti 1,9 %) a trend k nižší míře přežití při limitované resekci ve srovnání s lobektomií. Existují však podskupiny pacientů, u nichž limitovaná resekce přináší podobné výsledky jako lobektomie (pacienti s malými, periferními nádory nebo starší pacienti, zejména s histologicky verifikovaným adenokarcinomem). Limitovaná (sublobární) resekce – segmentektomie/klínovitá resekce je doporučována u pacientů s periferní nádorovou lézí < 2 cm a současně klinicky verifikovaným N0 onemocněním. Pokroky ve V/RATS chirurgii usnadnily využití limitovaných resekcí u vybraných, vysoce rizikových pacientů. Rovněž přináší lepší míru pětiletého přežití při srovnání segmentektomie a lobektomie (94,3 % oproti 91,1 %; poměr rizik je 0,66). Rozdíl v přežití zřejmě souvisí s úmrtím z jiných příčin, než je původně diagnostikovaný karcinom plic nebo výskyt pooperačních komplikací. Dále byly popisovány stejné změny v objemu vzduchu vydechnutém během 1 sekundy usilovného výdechu následujícího po maximálním nádechu (Forced Expiratory Volume in 1 second, FEV1) po jednom roce, jak po provedené segmentektomii, tak po provedené lobektomii. Několik prospektivních, nerandomizovaných studií rovněž uvádí příznivé, dlouhodobé přežití po klínovité resekci (neanatomické resekci) nebo segmentektomii u pacientů s periferními plicními karcinomy N0 velikosti ≤ 2 cm (78), zejména u pacientů s adenokarcinomem s lepidickým růstem.

Nicméně tvrzení, že u starších nebo polymorbidních pacientů může limitovaná resekce přinést podobné výsledky, jako lobektomie, jsou nejednotné a omezené. Proto limitovanou resekci obvykle vyhrazujeme pro pacienty, kteří lobektomii netolerují, nebo pro pacienty s malými, periferními nádory.

Dle databáze nejvýznamnějšího amerického populačního registru rakoviny The Surveillance, Epidemiology, and End Result, SEER, který sbírá detailní data o výskytu, léčbě a přežití pacientů s rakovinou, spravovaného National Cancer Institute, NCI vychází zhoršení přežití u

pacientů starších 65 let, s diagnostikovaným NSCLC ve stadiu IA v letech 1998-2010 a léčených limitovanou resekcí oproti lobektomii (ačkoli u podskupiny těchto pacientů s histologií adenokarcinomu byly pozorovány rovnocenné výsledky přežití) (79).

V roce 2006 doporučila Evropská společnost hrudních chirurgů (European thoracic surgery society, ESTS) systematickou disekci lymfatických uzlin ve všech případech k zajištění kompletní resekce. U periferních lézí T1 byla považována za přijatelnou lalokově specifická disekce uzlin, pokud byly hilové a interlobární uzliny při cryo cut došetření negativní (80). Podobná doporučení navrhla i Britská hrudní společnost (81).

Severoamerická studie fáze III American College of Surgery Oncology Group Z0030 (NCT00003831) srovnávala strategie systematické disekce lymfatických uzlin oproti samplingu (82). Systematická disekce lymfatických uzlin nezlepšila přežití pacientů s časným stadiem NSCLC ani nesnížila výskyt lokální nebo regionální recidivy. Překvapivě bylo netušené postižení N2 zjištěno pouze u 3,8 % pacientů náhodně zařazených k systematické disekci uzlin. Aktuální směrnice v USA navrhuji systematický odběr vzorků lymfatických uzlin pro stanici 2, 4, 7, 8, 9 na pravé straně a stanici 5, 6, 7, 8, 9 na levé straně (82). ESTS v každém případě doporučuje systematickou disekci uzlin k dosažení a hodnocení adekvátnosti kompletní resekce. I když v některých případech (periferní malé skvamózní karcinomy) je možné provedení systematické, lalokové, specifické lymfadenektomie, kdy je doporučen odběr ze tří mediastinálních stanic, vždy včetně stanice 7 (80). Závěrem America College of Chest Physician doporučuje provádět radikální mediastinální lymfadenektomii v případě cN1/cN2 onemocnění, zatímco v případě malého N0 onemocnění se přiklání k provedení výše popsaného samplingu (83).

Byl potvrzen prognostický význam v počtu resekovaných lymfatických uzlin zejména v časných stádiích onemocnění (84).

Pacienti s pozitivními resekčními okraji (R1) mají daleko horší prognózu než pacienti s negativním (R0) resekčním okrajem (85). Pooperační radioterapie (RT) není obecně indikována u pacientů s NSCLC ve stadiu I nebo II s negativními chirurgickými resekčními okraji (R0). Pooperační RT ale byla, v rozsáhlé databázové studii, spojena s lepším celkovým přežitím u pacientů ve stadiu II a III s pozitivním resekčním okrajem (R1) (86). U pacientů s nádorovou invazí do hrudní stěny může být indikována en bloc resekce. Pokud bylo při operaci zjištěno postižení lymfatických uzlin (tj. stadium IIIA), byla pětiletá míra přežití pouze 12 % (87). Lokální recidiva po operaci se ve stadiu I nebo II pohybuje od 6 do 55 %. Pacienti s lokální recidivou bez vzdálených metastáz mohou být kandidáty na další resekci. Pokud další chirurgický zákrok nepřipadá v úvahu, mohou mít pacienti prospěch ze samotné RT nebo chemoradioterapie. Celková doba přežití je podobná jako u pacientů s podobným stádiem, kteří byli na počátku léčení RT (88).

1.1.10 Radioterapie

Radioterapie (RT) je primární alternativou chirurgického zákroku u pacientů s NSCLC v klinickém stadiu I nebo II, kteří mají významnou komorbiditu vylučující bezpečnou resekci, a u pacientů, kteří odmítají chirurgický zákrok. RT může být v podobě stereotaktické radioterapie (stereotactic body radiation therapy, SBRT), označované jako SABR (stereotactic ablative radiotherapy), nebo v podobě konvenční radioterapie. Definitivní RT se používá také u vybraných pacientů bez vzdálených metastáz, u nichž došlo k lokální recidivě po operaci (88).

SBRT poskytuje velmi omezený počet frakcí s vysokou dávkou (obvykle jednu až pět) pomocí několika konvergentních svazků, výsledkem je rychlý pokles dávky na okraji cílového objemu (nádor plus dýchací pohyby a malý okraj). Nicméně srovnání SBRT s operací u pacientů, kteří mohou být kandidáty resekce a nebyli operováni, nebylo provedeno

v rámci randomizované studie. SBRT ve srovnání s konvenční RT nepřináší rozdíl v přežití bez progresu ani v celkovém přežití, ale zlepšuje kvalitu života a má nižší výskyt pneumonitidy (19 % oproti 34 %) a ezofagitidy (8 % oproti 30 %).

V randomizované studii u pacientů s inoperabilním periferně lokalizovaným NSCLC ve stadiu I byla SABR ve srovnání se standardní radioterapií účinnější. Výsledky této studie naznačují, že SABR by měla být u této skupiny pacientů léčbou volby. SBRT u pacientů s CHOPN vykazuje nižší morbiditou a mortalitou, než-li provedená operace (89). Využití SBRT v kombinaci s imunoterapií je prozatím ve stádiu výzkumu, se slibnými prvotními výsledky, prozatím ale není součástí rutinní praxe.

U pacientů s primárními nádory, které nelze resekovat nebo použít SBRT, je vhodnou volbou definitivní RT se standardní frakcionací. Konvenční frakcionovaná RT s dávkami 45 až 66 Gy ve frakcích 1,8 až 2 Gy po dobu šesti týdnů byla v minulosti obvykle indikována u neoperabilních pacientů. Přehled literatury, který zahrnoval přibližně 2 000 neresekabilních pacientů zjistil, že konvenčně frakcionovaná RT přináší pětiletou míru přežití mezi 13 a 39 % (90).

V současné době je použití protonové terapie ve stádiu výzkumu, nicméně první výsledky naznačují obdobný efekt jako SBRT. Mezi další obrazem naváděné ablační techniky patří radiofrekvenční ablace, kryoablace, mikrovlnná ablace, laserová ablace a ireverzibilní elektroporace. V rámci použití těchto technik nemáme prozatím dostatečně validní data stran efektu jejich léčby a žádná z nich nemá rutinní uplatnění v léčbě NSCLC ve stadiu I nebo II. Obecně není indikovaná pooperační RT u pacientů po kompletní resekci ve stádiu I a II.

Tabulka 6 Možnosti léčby (NSCLC) dle stádia onemocnění (50)

Stádium (TNM klasifikace)	Možnosti léčby
Okultní	chirurgický zákrok
Stádium 0	chirurgický zákrok endobronchiální terapie
Stádia IA a IB	chirurgický zákrok adjuvantní terapie radioterapie
Stádia IIA a IIB	chirurgický zákrok s/nebo bez adjuvantní a/nebo neoadjuvantní terapie radioterapie
Stádium IIIA	Resekovatelné nebo resekované onemocnění: chirurgický zákrok s neoadjuvantní a/nebo adjuvantní terapií neoadjuvantní terapie perioperační (neoadjuvantní a adjuvantní) imunoterapie s chemoterapií adjuvantní terapie Neresekovatelné onemocnění: kombinovaná chemoradioterapie radioterapie
Pancoastův tumor	chirurgický zákrok kombinovaná chemoradioterapie následovaná chirurgickým zákrokem samostatná radioterapie
Nádory infiltrující hrudní stěnu	chirurgický zákrok chirurgický zákrok a radioterapie samostatná radioterapie chemoterapie kombinovaná s radioterapií a/nebo chirurgickým zákrokem
Stádia IIIB a IIIC	sekvenční nebo konkomitantní chemoterapie a radioterapie samostatná radioterapie
Nově diagnostikované stádium IV, relabující a rekurentní NSCLC	cytotoxická kombinovaná chemoterapie kombinovaná chemoterapie s monoklonálními protilátkami udržovací terapie po první linii chemoterapie (u pacientů se stabilním nebo reagujícím onemocněním po čtyřech cyklech chemoterapie na bázi platiny) EGFR TKI s/nebo bez chemoterapie (u pacientů s EGFR mutacemi) EGFR cílená terapie (u pacientů s EGFR exon 20 inzercemi) ALK inhibitory (u pacientů s ALK translokacemi) BRAF V600E a MEK inhibitory (u pacientů s BRAF V600E mutacemi) ROS1 inhibitory (u pacientů s ROS1 přestavbami) NTRK inhibitory (u pacientů s NTRK fúzemi) RET inhibitory (u pacientů s RET fúzemi) MET inhibitory (u pacientů s MET exon 14-skipping mutacemi) Inhibitory imunitních kontrolních bodů s/nebo bez chemoterapie mTOR inhibitory (u pacientů s neresekovatelnými, lokálně

Stádium (TNM klasifikace)	Možnosti léčby
	pokročilými nebo metastatickými, progresivními, dobře diferencovanými, nefunkčními neuroendokrinními nádory) Lokální terapie a speciální přístupy
Progresivní stádium IV, relabující a rekurentní NSCLC	chemoterapie EGFR cílená terapie ALK cílené TKI BRAF V600E a MEK inhibitory (u pacientů s BRAF V600E mutacemi) ROS1 cílená terapie NTRK inhibitory (u pacientů s NTRK fúzemi) RET inhibitory (u pacientů s RET fúzemi) MET inhibitory (u pacientů s MET exon 14-skipping mutacemi) KRAS G12C inhibitory (u pacientů s KRAS G12C mutacemi) HER2 cílená terapie (u pacientů s HER2 mutacemi) imunoterapie mTOR inhibitory (u pacientů s neresekovatelnými, lokálně pokročilými nebo metastatickými, progresivními, dobře diferencovanými, nefunkčními neuroendokrinními nádory)

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF = B-tytý Raf protoonkogen; ROS = Reactive Oxygen Species; NSCLC = Non-small Cell Lung Cancer; NTRK = Neurofilní receptorová tyrosinkináza, RET = Rearranged During transfection; MET = MET Proto-oncogene, Receptor tyrosine kinase; KRAS = Kristen Rat sarcoma viral onkology homolog; HER = Human epidermal growth factor receptor

1.1.11 PROGNÓZA ONEMOCNĚNÍ

Celkové pětileté přežití u NSCLC se pohybuje mezi 10 – 15 %, především proto, že přibližně 70 % pacientů má buď lokálně pokročilé onemocnění (stadium III), nebo vzdálené metastázy (stadium IV). S rostoucím klinickým stádiem se postupně snižuje délka pětiletého přežití. Z dat použitých při formování 9. vydání TNM klasifikace pro NSCLC vychází pětileté přežívání dle stádia onemocnění IA, IB, IIA a IIB - 82, 69, 62 a 54 % (91). U pacientů s NSCLC ve stadiu I a II se nezdá, že by měl typ histologie vliv na délku přežití. Pacienti s diagnostikovanými izolovanými nádorovými buňkami v lokoregionálních lymfatických uzlinách dle imunohistochemického došetření mají signifikantně hroší prognózu než pacienti bez postižení uzlin (92). Grading tumoru má vliv na délku přežití, které se snižuje od dobře, středně, špatně diferencovaný až po nediferencovaný nádor. Rovněž komorbidity pacienta mají vliv na dlouhodobé přežívání, míra tříletého přežití se významně zhoršuje s rostoucí

závažností komorbidit (93). Pacienti operovaní v nemocnicích, které provádějí velký počet zákroků, mají významně nižší míru perioperační mortality, než pacienti léčení v zařízeních s menším objemem zákroků. Rovněž pětileté přežití bylo delší u jedinců, kteří podstoupili resekci ve vysoko objemových centrech (44 % oproti 33 %) (94).

1.1.12 DISPENZARIZACE

Cílem dispenzarizace je včasné odhalení recidivy nebo druhého primárního karcinomu plic. Během 4 let po ukončení kurativní léčby je riziko recidivy v 6 – 10 %, během 1.–2. roku dochází většinou k lokoregionálnímu relapsu, po 2. roce vznikají spíše vzdálené metastázy. Riziko vzniku metachronního plicního nádoru je 1–6 %, stejné pro kuřáky i nekuřáky a neklesá ani s časem.

1. rok jsou indikovány kontroly ve 3měsíčních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření), CT vyšetření a/nebo zadopřední a boční skiagram hrudníku, po 6 měsících je dle zvážení ošetřujícího lékaře indikováno bronchoskopické došetření.

2. rok je indikováno kontrolní CT vyšetření a/nebo ZP a boční skiagram hrudníku po 6 měsících.

Od třetího roku jsou kontroly v ročních intervalech (anamnéza, klinické vyšetření, CT vyšetření a/ZP a boční skiagram plic).

U podezřelých nálezů dle CT vyšetření, u pacientů po RT, je možno provést PET/CT. Nejasné nálezy je nutno potvrdit bioptickým vyšetřením. Krevní odběry (krevní obraz, biochemická vyšetření, nádorové markery), bronchoskopie, spirometrie a vyšetření na vzdálené metastázy je prováděno individuálně.

Individuální sledování si vyžadují pacienti se zvýšeným rizikem recidivy či metastatického procesu stanoveným pooperačně (vaskulární invaze s postižením viscerální pleury, provedená atypická resekce, nízce diferencované neuroendokrinní karcinomy, tumory > 4 cm a NX u

pacientů po RT). Odpovědná osoba za dispenzarizaci je klinický onkolog nebo radiační onkolog případně pneumoonkolog. Po 5 letech remise je to praktický lékař (95).

Při dispenzarizaci je třeba dbát na to, aby byl pokud možno omezen počet CT vyšetření, zejména u mladších osob, vzhledem k obavám ze vzniku druhé malignity vyvolané ozářením.

VÍCENÁSOBNÉ NÁDOROVÉ ONEMOCNĚNÍ PLIC

Relativně vzácnou nosologickou jednotkou je vícenásobné nádorové onemocnění plic (multiple primary lung cancer, MPLC), při kterém je nádorové onemocnění plic prezentováno více než jedním primárním plicním nádorem. Dělí se na synchronní a metachronní variantu. Synchronní forma je charakterizována záchytem ložisek v době primární diagnózy, naproti tomu u metachronního výskytu je druhý, primární plicní nádor diagnostikován s časovým odstupem.

Incidence MPLC se zvyšuje díky včasné diagnostice, úspěšnější léčbě nádorového onemocnění v ranném stadiu spolu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením intervalu pro možnost vzniku dalšího primárního plicního tumoru. Dané problematice se věnuje 3. publikace.

VENO - VENÓZNÍ EXTRAKORPORÁLNÍ MEMBRÁNOVÁ OXYGENACE

Operace na plicích jsou prováděny na kolabované (neventilující plíci) za účelem snadnějšího přístupu k cévním strukturám a bronchům. Za standartních okolností je kolaps plicního parenchymu zajištěn selektivní plicní intubací s následnou selektivní ventilací. Dostatečná oxygenace s eliminací oxidu uhličitého je zajištěna skrze kontralaterální (neoperovanou) plíci. Nicméně existují případy, při kterých není pacient schopen zvládnout operaci na jednu plíci. Zajištění ventilace na jednu plíci může být i technicky obtížné, až nemožné pro nestandardní

anatomické poměry, ale také již v minulosti provedenou pneumonektomií, nebo plánovanou lobektomií u pacienta po kontralaterální bilobektomií, či lobektomií. Dalším příkladem komplikované ventilace může být pacient s bulózním postižením neoperované plíce a vysokým rizikem perforace buly při selektivní ventilaci nebo pacient s potížemi se zajištěním dýchacích cest (stenóza, malárie trachei, poranění tracheobronchiálního stromu, útlak tracheobronchiálního stromu zvenčí). Popřípadě je perioperační zajištění ventilace technicky nemožné pro syndrom akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrom, ARDS).

Hrudní chirurg musí tyto nestandardní ventilační situace předvídat a v případě nutnosti uvažovat o možné alternativě umožňující bezpečnou operaci se zajištěním adekvátní ventilace. Jednou z možností nahrazující selektivní intubaci, tryskovou ventilaci či zajištění dýchacích cest cestou operačního pole a současně podporující ventilaci je použití veno venózní extrakorporální membránové oxygenace (VV ECMO).

VV ECMO je jedna z metod mimotělních podpor poskytujících podporu plicních funkcí umožňující oxygenaci a současně eliminaci oxidu uhličitého z krve u pacientů bez srdečního selhání a bez předpokladu rozvoje kardiální nestability. VV ECMO umožňuje dlouhodobě zajistit výměnu plynů (dny, týdny) a s jeho využitím jsem schopni nabídnout bezpečnou chirurgickou léčbu některým vybraným pacientům, kteří by bez jejího použití nemohli být doposud operováni (96).

Nicméně intraoperační použití VV ECMO bylo v hrudní chirurgii výjimečné a často bylo v minulosti vyhrazeno jen pro pracoviště věnující se transplantační chirurgii (97). K rozmachu jeho rozšíření došlo v rámci celosvětové pandemie COVID – 19 (corona virus disease) onemocnění

PŘEDOPERAČNÍ ZHODNOCENÍ

V ČR je dosud nejvíce používáno doporučení Evropské respirační společnosti (ERS) z roku 2009 (98). Klíčovými prvky k posouzení zdatnosti pacienta k plicní resekci byly spirometrie, forsírovaný jednosekundový výdechový objem (Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV1), difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide, DLCO, synonymem je Transfer Factor for Carbon Monoxide, TLCO) a spiroergometrie (Cardiopulmonary Exercise Testing, CPET). Spirometrie a vyšetření TLCO jsou základními testy, které musí podstoupit každý pacient indikovaný k plicnímu resekčnímu výkonu. Hodnoty FEV1 i TLCO nad 80 % predikované hodnoty podle dokumentu ERS znamenají, že pacient je schopen resekce do úrovně pneumonektomie. Naproti tomu, hodnota pod 80 % náležité hodnoty, kteréhokoli z těchto parametrů značí, že pacient by měl podstoupit i kardiorepirační zátěžový teste (cardiopulmonary exercise testing, CPET) k hlubšímu posouzení kardiorepirační zdatnosti. Při CPET vyšetření je klíčovým parametrem dle doporučení ERS hodnota vrcholové hodnoty spotřeby kyslíku (peak VO₂), měřeno v ml/min/kg. Hodnota peak VO₂ < 10 ml/min/kg je kontraindikací k resekčnímu výkonu. U hodnot > 10 ml/min/kg se provádí kalkulace, jak velkou část parenchymu lze odstranit tak, aby pooperační hodnota peak VO₂ zůstala nad 10 ml/min/kg. Funkční specialista, pneumolog a chirurg se následně domlouvají, zda má pacient dostatečnou rezervu k provedení plánovaného výkonu (např. pokud by k odstranění tumoru byla potřeba bilobektomie, ale pacient je schopen pouze segmentektomie) (99). Guidelines Americké společnosti hrudních lékařů (American college of chest physicians, ACCP) pracují taktéž s hodnotami FEV1 a TLCO jako se základními parametry k posouzení funkčního stavu plic (100). Dokument ACCP používá ale jinou metodiku kalkulace. Kalkulované předpokládané pooperační hodnoty (ppo) FEV1 a TLCO vychází ze vzorce: ppo FEV1 (TLCO) = předoperační hodnota

FEV1 (TLCO) $\times (1-y/z)$, kde y je počet funkčních segmentů, které mají být odstraněny a z je celkový počet funkčních segmentů. Dle hodnot ppoFEV1 a ppoTLCO se následně vyhodnocuje riziko. Pacienti s ppoFEV1 a ppoTLCO $> 60 \%$ náležitých hodnot mají nízké riziko mortality a lze u nich provést velkou anatomickou resekci (lobektomií až pneumonektomií). Pacienti s ppoFEV1 a ppoTLCO na úrovni $\leq 60 \%$ náležitých hodnot podstupují funkční test s nízkou senzitivitou (kyvadlový test chůzí nebo test chůze do schodů) a/nebo kardiorespirační zátěžový test (CPET). Následná stratifikace rizika se provádí pomocí hodnoty peak VO₂. Pacienti s hodnotou > 20 ml/min/kg mají nízké riziko. U pacientů s hodnotami peak VO₂ v pásmu 10 – 20 ml/min/kg je nutná rozvaha ohledně rozsahu resekce, operační technice a pacientově preferenci. Pacienti s hodnotou < 10 ml/min/kg jsou kontraindikováni k operaci a měla by být zvolena alternativní léčebná metoda (zejména nechirurgické modality). I při správné adherenci k uvedeným guidelines se perioperační morbidita a mortalita pohybuje v poměrně vysokých číslech. Selhává zejména efektivní vyhledávání rizikových pacientů.

Zajímavé je, že procento předpokládaných hodnot FEV1 a DLCO vypovídá o PPC více, než jejich absolutní hodnoty (101). Snížená hodnota DLCO pokrývá jiný typ plicních (či kardiovaskulárních) nemocí, než snížená hodnota FEV1 a použití obou parametrů pro předoperační zhodnocení plicních funkcí je vzájemně komplementární a vysoce žádoucí.

Spiroergometrie umožňuje komplexní zhodnocení především kardiopulmonální rezervy. Nicméně parametru VO₂ max pacienti před plicní resekci velmi často nedosáhnou a parametr peak VO₂ je ovlivněn mimo jiné vůlí pacienta, užíváním beta blokátorů anebo přítomností chronické obstrukční plicní nemoci. Není proto překvapivé, že řada studií, včetně velkých multicentrických analýz (102,103) identifikuje VO₂ jako nevhodný prediktor pooperačních

plicních komplikací, zejména ve srovnání s ventilační efektivitou vyjádřenou sklonem (slope) $V'E/V'CO_2$, tedy poměrem minutové ventilace ($V'E$) k produkci oxidu uhličitého ($V'CO_2$).

Hodnota časově průměrné koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu End-Tidal Partial Pressure of CO_2 (PETCO₂) změřena po 2 minutách klidového dýchání, se ukázala být dobrou alternativou k zátěžovému parametru sklonu (slope) $V'E/V'CO_2$. Rozsáhlá prospektivní multicentrická studie prokázala stejný prognostický potenciál klidového PETCO₂ a sklonu $V'E/V'CO_2$ v predikci pooperačních plicních komplikací. Důvodem se zdají být stejné determinanty obou parametrů jako je zvýšené dechové úsilí a ventilace mrtvého prostoru. Klidové PETCO₂ se tak stává vhodnou alternativou zátěžového vyšetření pro stratifikaci rizika pacientů před plicní resekcí tam, kde spiroergometrie buď není dostupná, nebo ji pacient nemůže/nechce podstoupit. Nezanedbatelný výskyt pooperačních plicních komplikací byl i ve skupině pacientů s normální hodnotou FEV₁ a DLCO (nerizikových pacientů ke spiroergometrii neindikovaných). I u těchto pacientů klidové PETCO₂ velmi dobře predikuje vznik pooperačních plicních komplikací (103). Samotné kapnometrické měření je prováděno pomocí side-stream kapnografu a nosních brýlí. Pacient sedí v klidné místnosti a má 2 minuty na to, aby si zvykl na nosní brýle a prostředí. Výsledek je negativně ovlivněn, pokud je pacient při měření neklidný a hyperventiluje, nebo jinak modifikuje své normální klidové dýchání, či například dýchá ústy.

Byly vyvinuty mnohé predikční modely pro PPC, jedním z nich je Arozullahův index respiračního selhání, jež identifikoval sedm nezávislých faktorů (typ operace, urgentnost operace, albumin, dusíkaté látky v krvi, funkční stav, CHOPN a věk), které jsou spojeny s pooperačním respiračním selháním. Na základě síly jejich asociace v multivariační analýze jsou přiřazena bodová skóre, která stratifikují pacienty do pěti tříd, dle míry respiračního selhání, v rozmezí od 0,5 % do 26,6 % (104). Mezi další moduly patří Guptova kalkulačka

pro predikci pooperačního respiračního selhání, jež využívá pět předoperačních faktorů (typ operace, urgentnost operace, funkční stav, předoperační sepsa a třída ASA) (105).

Model ARISCAT zahrnuje sedm předoperačních rizikových faktorů (věk, saturace periferního kyslíku, nedávná anamnéza respirační infekce, anémie, typ operace, délka trvání operace a urgentnost operace) pro odhad pravděpodobnosti PPC (106).

Několik studií hodnotilo pooperační plicní funkce v různých časových bodech po lobektomii nebo pneumonektomii. Po 3 měsících od pneumonektomie pacient ztrácí 34 - 44 % původní hodnoty FEV1, u lobektomie je to 13 – 22 % (107), u segmentektomie je to průměrně 5,5 % na každý ztracený segment (108).

V našem případě byly analyzovány dva nové predikční modely rizika pooperačních plicních komplikací (PPC) u pacientů indikovaných k plicní resekci, které byly vytvořeny a následně validovány týmem autorů Brat, Svoboda a Čundrle.

Oba modely se skládají z pěti parametrů, první model je složen z pohlaví, FEV1/FVC, rozsahu resekce, chirurgické techniky a slope V'E/V'CO₂. Druhý model je zaměřen na pohlaví, FEV1/FVC, rozsah resekce, chirurgické techniky a klidové PETCO₂.

V modelech byl využit Tiffeneau index (Forced expiratory volume in 1 second, FEV1/ Forced vital capacity, FVC), tedy poměr množství vzduchu, které pacient může vydechnout během první sekundy maximalizovaného výdechu ku celkovému množství vzduchu, které pacient může vydechnout po maximálním nádechu. Standardně se Tiffeneau index používá k posouzení obstrukčního nebo restričního plicního onemocnění. Dále byly zahrnuty faktory související s operací, včetně techniky a rozsahu resekce.

Zavedení moderních operačních technik (V/RATS), snížení objemu resekce plicní tkáně pomocí parenchym šetřících technik (segmentektomie/atypická resekce) nebo zavedení protokolu pro zlepšení rekonvalescence po provedené hrudně chirurgické operaci (Enhanced

Recovery After Thoracic Surgery, ERATS) vedlo v posledním desetiletí jednoznačně ke snížení míry PPC a pooperační mortality (109). Samotná robotická operace rovněž snížila míru nemocniční pooperační mortality přibližně o 50 % ve srovnání s otevřenou torakotomií (110). Důležitým aspektem je, že faktory související s operací jsou modifikovatelné, to znamená, že typ operace a rozsah resekce lze projednat v rámci multidisciplinárního týmu i se samotným pacientem.

Zásadní otázkou zůstává, jaký rozsah kalkulovaného rizika by měl být u plicní resekce považován za akceptovatelný, jaký za zvýšeně rizikový a při jaké hodnotě by již měla být operace kontraindikována. Jako přijatelné riziko PPC je takové, které je $\leq 30\%$, zatímco riziko $> 50\%$ je pro chirurgickou léčbu kontraindikováno. U pacientů s odhadovaným rizikem PPC v rozmezí 31–50 % by měla být zvažována opatření zaměřená na jeho snížení, a to na základě konsenzu multioborového indikačního týmu a informovaného souhlasu pacienta.

Cílem současných studií jsou intervence vedoucí ke zlepšení respiračních funkcí, jako je incentivní spirometrie, cvičení hlubokého dýchání, fyzioterapie a trénink inspiračních svalů (111). Bylo prokázáno, že již jediné 30minutové cvičení v rámci předoperační fyzioterapie významně snižuje výskyt PPC, včetně atelektáz pozorovaných na rentgenových snímcích hrudníku (112). Trénink dechových svalů obvykle zahrnuje pět až sedm cvičení týdně, každé v délce 15 až 30 minut, po dobu 2 týdnů před operací. Cochraneův přehled zahrnující 695 pacientů ve 12 studiích ukázal, že předoperační trénink dýchacích svalů významně snižuje míru pooperační atelektázy a pneumonie a také zkracuje dobu hospitalizace po kardiochirurgických a velkých břišních operacích (113).

Předoperační fyzikální vyšetření by mělo zahrnovat posouzení dechové frekvence a auskultace obou plicních polí k vyloučení akutní exacerbace CHOPN, akutní respirační infekce, chronického plicního onemocnění a selhání pravého srdce.

POOPERAČNÍ KOMPLIKACE

Mezi pooperační komplikace po plicních resekcích řadíme komplikace kardiovaskulární (arytmie, hypotenze, srdeční selhání, plicní embolie, plicní edém, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo KPR) a plicní (postoperative pulmonary complication, PPC) - (pneumonie, ARDS, atelektáza, respirační selhání vyžadující mechanickou plicní ventilaci, prodloužený únik vzduchu z hrudního drénu či tracheostomie, viz. tab. 7. Pooperační plicní komplikace významně zvyšují morbiditu a mortalitu chirurgických pacientů, zejména pacientů s plicním onemocněním.

Mezi klíčové rizikové faktory PPC patří funkční plicní omezení, hypoalbuminémie, anémie, současné kouření a přítomnost komorbidních onemocnění, jako je CHOPN nebo městnavé srdeční selhání (114). Pacienti s neuromuskulární slabostí rovněž čelí zvýšenému riziku v důsledku zvýšeného sklonu k hypoventilaci a stíženému kašli (115). Mezi další rizikové faktory patří obezita, dilatace pravé síně, perikardiální výpotek (104) a operace trávající více jak 2 hodiny zdvojnásobuje až ztrojnásobuje riziko PPC (116).

PPC jsou stejně časté jako kardiální komplikace a potenciálně více vypovídají o dlouhodobé pooperační mortalitě, zejména u starších pacientů (114). Prodlužují pobyt na jednotce intenzivní péče (mechanické ventilace) a ovlivňují míru readmise, čímž zvyšují náklady na zdravotní péči (117). Přesná stratifikace rizika PPC a účinná strategie zmírňující toto riziko je kruciólní pro každého pacienta.

Tabulka 7 Pooperační komplikace dle EPCO (European Perioperative Clinical Outcome) (104)

Komplikace	Definice EPCO
Respirační infekce	pacient byl léčen antibiotiky pro podezření na respirační infekci, která splňuje jedno nebo více z následujících kritérií: nová nebo změněná produkce sputa, nové nebo změněné plicní opacity, horečka nebo počet bílých krvinek přesahující $12 \times 10^9/L$
Respirační selhání	pooperační PaO₂ pod 8 kPa (60 mm Hg) při dýchání vzduchu, poměr PaO₂:FiO₂ pod 40 kPa (300 mm Hg) nebo arteriální oxyhemoglobinová saturace měřená pulzní oxymetrií pod 90 %, vyžadující oxygenoterapii.
Pleurální výpotek	RTG snímek hrudníku prokazující tupý úhel mezi žeberním a bráničním listem pleury, zastřenou konturu ipsilaterální bránice ve stoje, posun přilehlých anatomických struktur, zastření jednoho hemitoraxu při zachované vaskulární kresbě
Atelektáza	plicní opacity vedoucí k posunu mediastina, hilu nebo bránice směrem k postižené oblasti, doprovázené kompenzační hyperinflací v sousední neatelektatické plicí
Pneumotorax	přítomnost vzduchu v pleurální dutině
Bronchospasmus	nově zjištěné expirační sípání, které je léčeno bronchodilatátory
Aspirační pneumonitida	akutní plicní poškození způsobené vdechnutím regurgitovaného žaludečního obsahu
Pneumonie	RTG snímek plic s alespoň jedním z následujících nálezů: infiltrát, konsolidace, kavitační léze. Alespoň jedno z následujících kritérií: horečka $> 38^\circ C$ bez jiné příčiny, počet bílých krvinek < 4 nebo $> 12 \times 10^9/L$, nebo věk > 70 let s nově vzniklou změnou mentálního stavu bez jiné příčiny. A alespoň dvě z následujících kritérií: nové nebo změněné charakteristiky hnisavého sputa, zvýšená sekrece/nutnost odsávání, nový nebo zhoršující se kašel, dušnost nebo tachypnoe, chřupy/bronchiální dýchání, nebo zhoršení výměny plynů

RTG = rentgen; PaO₂ = partial pressure of oxygen in arterial blood; FiO₂ = fraction of inspired oxygen

Klasifikace závažnosti PPC je rozdělena do čtyř stupňů (118): stupeň 1 - méně závažné rizikové příhody, které nevyžadují léčbu; stupeň 2 - potenciálně život ohrožující komplikace vyžadující intervenci nebo hospitalizaci delší než dvojnásobek průměrné doby, rozdělené na stupeň 2a pro léčbu pouze medikamentózní a stupeň 2b pro invazivní postupy; stupeň 3 - komplikace způsobující trvalé postižení nebo resekci orgánu a stupeň 4 - fatální následky v důsledku komplikací.

Výskyt PPC se obvykle pohybuje kolem 9 % u pacientů s normálními hodnotami FEV1 a DLCO (103) a 14,5 – 37,5 % u neselektované populace pacientů se sníženými hodnotami FEV1 a DLCO (102,119).

Dále je jako komplikace popisovaná infekce v místě chirurgického výkonu (surgical site infection, SSI). Jedná se o preventabilní komplikaci, která vede k prodloužení pooperační hospitalizace a zvýšení ekonomických nákladů na léčbu (120). V závažných případech může být dokonce život ohrožující. Mezi klíčová základní opatření patří aseptický přístup, technika provedené operace, kontrola glykémie, normotermie, vhodná profylaktická ATB terapie a snaha o minimální krevní ztráty. Rozdíl v incidenci SSI u VATS/RATS lobektomie není signifikantní a pohybuje se kolem 7 % (121).

POOPERAČNÍ HYPEROXÉMIE

Pooperační oxygenoterapie se již mnoho let používá k prevenci hypoxémie a popisuje se její preventabilní účinek na vznik SSI (122). Hyperoxemie ale může mít nepříznivé účinky na dýchací systém, včetně vzniku absorpční atelektázy, zhoršení ventilačně-perfuzního poměru, snížení mukociliární clearance a zvýšení oxidačního stresu plic (123–126). Hyperoxemie může mít také nepříznivé účinky na kardiovaskulární systém, včetně snížení srdečního výdeje a zvýšení cévní rezistence (127).

Možným mechanismem orgánového poškození spojeného s hyperoxemií je produkce reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species, ROS) (128). Tvorba reaktivních forem kyslíku (ROS) je obzvláště zvýšená při ischemicko-reperfuzním poškození nebo hypoxii následované reoxygenací (129), což jsou stavy často spojené s plicními resekcemi a selektivní ventilací jedné plíce (130). To naznačuje, že tito pacienti mohou být citlivější na negativní účinky hyperoxémie.

V retrospektivní analýze Saeher-Rye uvádí hyperoxémii jako významný prediktivní faktor vzniku závažných pooperačních plicních komplikací a narůstu 30 denní mortality (2), na rozdíl od Mehoffovy studie (131), kdy nebyla zjištěna souvislost mezi hypoxemií a pooperačními komplikacemi.

PRATICKÁ ČÁST, KOMENTOVANÉ PRÁCE:

PUBLIKACE 1

ČERVENÁK, V., Z. **CHOVANEK** **(corresponding author)**, A. BERKOVÁ, J. RESLER, T. HANSLÍK, M. KELBLOVÁ, K. NOVOSÁDOVÁ, V. WEISS, O. BÍLEK and J. VANÍČEK. Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules; [Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů]. *Klinická onkologie: časopis České a Slovenské onkologické společnosti* [online]. 2024, **39**(6), 408–418. ISSN 1802-5307. Available at: doi:10.48095/ ccko2024408

Document Type: Review; Category: Oncology – SJR Q4

Tato práce vznikla ve spolupráci s MUDr. Vladimírem Červeňákem z Kliniky zobrazovacích metod Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, který je již řadu let nedílnou součástí multioborové indikační komise pro hrudní chirurgii.

Hlavní motivací byla evaluace v problematice plicních nodularit, kdy narůstá a bude narůstat počet provedených CT plic zejména v rámci zavedení pilotní fáze screeningového programu rakoviny plic v České republice v podobě low dose CT plic, a tedy daleko častější záchyt plicních nodularit. Přesná diagnostika je esenciální pro efektivní klinický management, terapii a prognózu pacientů. Nesprávné zhodnocení může vést k nadměrnému sledování a nadbytečným invazivním zákrokům (overtreatmentu) nebo naopak k prodlení a nezačínání adekvátní léčby se všemi negativními důsledky pro pacienta. Výskyt těchto náhodných nálezů (incidentalomů) uvádí literatura u kuřáků nad 50 let v rozmezí 15 -30 % (132) a u některých studií dokonce až 50 % (133). Etiologie plicních nodulů může být benigní (infekce, zánětlivé procesy, granulomy) nebo maligní kam patří primární plicní karcinom, lymfom, karcinoid, sarkom a metastatické nádorové onemocnění plic (134), kdy jsou plíce druhým

nejčastějším místem výskytu těchto ložisek. Odhaduje se, že 20 až 54 % zhoubných nádorů vznikajících v jiných částech lidského těla bude metastazovat do plic (135).

Článek analyzuje klíčové faktory predikující malignitu nodulu, a to: velikost, morfologii, růstový potenciál, čas zdvojnásobení objemu (volume doubling time, VDT) (136), přítomnost kalcifikací, tukové složky, spikulací. Zaměřuje se rovněž na zdravotní profil a rizikové faktory pacienta: kouření, věk, expozice kancerogenům, onkologická anamnéza a chronické plicní onemocnění. Hodnotí a srovnává doporučení Fleischner Society (FS) (137), British Thoracic Society (BTS) (138) a American College of Chest Physicians (ACCP) (139) viz tabulka 8.

Dále se zaměřuje na hodnocení denzity nodulu (solidní, subsolidní), rozděluje subsolidní noduly na čisté ground glass noduly (pure ground glass) se svou typickou denzitou mléčného skla a částečně solidní noduly (part solid) se svou nehomogenitou, obsahují solidní složku a také ground glass složku. Částečně solidní noduly představují riziko v podobě pomalu rostoucích nádorů zejména plicního adenokarcinomu (AIS, MIA a lepidicky převažující invazivní adenokarcinom). V těchto případech je doporučena prodloužená dispenzarizace, které přesahuje běžný 2letý časový rámec (137,138). Rizikovost maligního potenciálu GGO je dána přítomností solidní složky, poměrem solidní a celkové velikosti nodulu (consolidation-to-tumor ratio, CTR) $\geq 0,5$, celkovou velikostí ložiska a rychlostí růstu ložiska v čase (více jak 2 mm/rok).

Dlužno podotknout, že termín GGO byl historicky poprvé popsán u rentgenových snímků, jeho specifika byla ale definována pro CT a měl by být používán pouze v kontextu CT. Tento nález je nespecifický, protože ground-glass může být způsoben jakýmkoli abnormálním procesem pod rozlišovací schopností CT, který zcela nevytlačuje alveolární vzduch, například částečným vyplněním alveolů tekutinou nebo buněčným materiálem, zvýšením objemu kapilární krve, histologickou fibrózou a již zmíněným lepidickým vzorem adenokarcinomu

nebo kombinací výše uvedených.

Plicní noduly mohou být solitární nebo mnohočetné. Je klíčové posuzovat každý nodule zvlášť, jelikož i při přítomnosti maligního hlavního nodulu mohou být ostatní noduly benigní a naopak (140). Detekce více než jednoho podezřelého nodulu významně zvyšuje pravděpodobnost malignity. Maligní nodule nemusí být vždy ten největší.

Článek rovněž analyzuje přínosy využití umělé inteligence (AI) v diagnostice plicních nodulů. AI technologie, zejména techniky hlubokého učení, vykazují vysokou přesnost v detekci a hodnocení maligního rizika, přičemž jejich využití je prozatím doplňkem odborného klinického posouzení.

Článek zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu v diagnostice a léčbě plicních nodulů.

Tabulka 8 Komplexní diagnosticko - terapeutický management pacientů s plicními noduly

Velikost nodulů, morfologický charakter	Malé	Středně velké solidní	Větší solidní	Větší subsolidní
FS	< 6 mm / < 100 mm ³	6 – 8 mm / 100 – 250 mm ³	> 8 mm / > 250 mm ³	> 6 mm / > 100 mm ³
BTS	< 5 mm / < 80 mm ³	5–6 mm / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³	> 8 mm / > 300 mm ³	≥ 5 mm
Solitární léze	SN bez sledování nebo kontrolní CT za 12 měsíců u rizikových pacientů, SSN kontrola CT po 2 a 4 letech	CT kontrola v intervalu 6–12 měsíců, pak 18–24 měsíců	CT po 3 měsících, nebo PET/CT, zvážit biopsie nebo chirurgickou resekci (zejména riziková pacientí)	čisté ground glass noduly – CT po 6–12 měsících a pak každé 2 roky po dobu 5 let. Částečně solidní noduly – pokud je solidní složka stabilní a < 6 mm, CT po 3–6 měsících a pak ročně po dobu 5 let; pokud je solidní složka ≥ 6 mm nebo roste, dále PET/CT, biopsie, nebo chirurgická excize
Mnohočetné léze	CT po 3–6 měsících a pak	CT po 3–6 měsících a	CT po 3–6 měsících, další postup podle	CT po 3 měsících a pak další sledování CT (1, 2 a

Velikost nodulů, morfologický charakter	Malé	Středně velké solidní	Větší solidní	Větší subsolidní
	volitelně za 2 a 4 roky	pak po 18– 24 měsících při nízkém riziku	nejpodezřelějšího ložiska	4 roky), popř. biopsie nebo chirurgická resekce v závislosti na rizikových faktorech a predikčních modelech

BTS = British Thoracic society; FS = Fleischner society, SN = solidní noduly, SSN = subsolidní noduly, VDT = čas zdvojnásobení objemu; CT = computed tomography; PET/CT = positron emission tomography/Computed tomography

Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules

Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules

Červeňák V.¹, Chovanec Z.², Berková A.², Resler J.², Hanslík T.², Kelblová M.¹, Novosádová K.¹, Weiss V.³, Bílek O.⁴, Vaníček J.¹

¹ Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

² I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Rakovina plic je jednou z nejčastějších příčin úmrtí na celosvětové úrovni, přičemž její incidence i mortalita jsou výrazně ovlivněny stárnutím populace a změnami v prevalenci rizikových faktorů. Plicní noduly, často detekované náhodně při zobrazovacích vyšetřeních, představují významnou diagnostickou výzvu, jelikož mohou signalizovat benigní i maligní procesy. Správná diagnostika a management těchto nodulů jsou proto zásadní pro optimalizaci klinických výsledků. **Cíl:** Tento článek poskytuje komplexní přehled diagnostických a terapeutických postupů u plicních nodulů se zaměřením na hodnocení maligního potenciálu na základě morfologie, velikosti a růstového potenciálu nodulů. Diskutovány jsou také rizikové faktory, které ovlivňují rozhodovací proces, jako je kouření, věk a expozice karcinogenům. Dále jsou detailně rozebrána klíčová doporučení Fleischnerovy společnosti a British Thoracic Society. Článek analyzuje přínosy moderních zobrazovacích metod, vč. využití umělé inteligence (AI) v diagnostice plicních nodulů. AI technologie, zejména techniky hlubokého učení, vykazují vysokou přesnost v detekci a hodnocení maligního rizika, přičemž jejich využití je stále doplňkem odborného klinického posouzení. Závěrem článek zdůrazňuje význam multidisciplinárního přístupu v diagnostice a léčbě plicních nodulů a také zmiňuje implementaci pilotního screeningového programu rakoviny plic v ČR, který je zaměřen na časný záchyt onemocnění. Tento program má potenciál významně snížit mortalitu spojenou s rakovinou plic a zlepšit prognózu pacientů.

Klíčová slova

plicní nodule – CT – management plicních nodulů – dispenzarizace – rakovina plic

Summary

Background: Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide, with incidence and mortality significantly affected by population ageing and changes in the prevalence of risk factors. Lung nodules, which are often detected incidentally on imaging studies, pose a significant diagnostic challenge as they may indicate both benign and malignant processes. Correct diagnosis and management of these nodules is therefore essential to optimize clinical outcomes. **Purpose:** This article provides a comprehensive review of diagnostic and therapeutic approaches to pulmonary nodules, focusing on the assessment of malignant potential based on nodule morphology, size and growth potential. Risk factors influencing the decision-making process such as smoking, age and exposure to carcinogens are also discussed. In addition, key recommendations from the Fleischner Society and the British Thoracic Society are discussed in detail. The article analyses the benefits of modern imaging techniques, including the use of artificial intelligence (AI) in the diagnosis of lung nodules. AI technologies, particularly deep learning techniques, have shown high accuracy in detecting and assessing malignancy risk, and their use is increasingly complementary to expert clinical judgement. Finally, the article highlights the importance of a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of lung nodules, and also mentions the implementation of a pilot lung cancer screening programme in the Czech Republic aimed at early detection of the disease. This programme has the potential to significantly reduce lung cancer mortality and improve patient prognosis.

Key words

pulmonary nodule – CT – pulmonary nodule management – dispensary – lung cancer

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zdeněk Chovanec
I. chirurgická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
602 00 Brno
e-mail: zdenek.chovanec@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 6. 2024
Přijato/Accepted: 27. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024408

Úvod

Podle zprávy WHO z roku 2020 je rakovina druhou nejčastější příčinou úmrtí na světě a hlavní příčinou úmrtí před dovršením 70 let věku [1,2]. Globální zátěž spojená s výskytem rakoviny a její smrtností se zvyšuje v důsledku stárnutí populace, jejího růstu a změn v prevalenci klíčových rizikových faktorů, které jsou často spojeny se socioekonomickým rozvojem [1]. V roce 2020 byla rakovina plic celosvětově druhou nejčastější onkologickou diagnózou s 11,4 % všech případů a představovala 18,0 % všech úmrtí způsobených onkologickými onemocněními, což znamená, že každý desátý případ rakoviny a každé páté úmrtí na rakovinu bylo způsobeno rakovinou plic [2]. Pětileté přežití pacientů diagnostikovaných mezi lety 2010 a 2014 se ve většině zemí pohybuje mezi 10 a 20 %. Nicméně v některých zemích jsou hodnoty přežití vyšší – v Japonsku 33 %, v Izraeli 27 % a v Korejské republice 25 % [3].

V ČR byla rakovina plic v roce 2021 čtvrtou nejčastější onkologickou diagnózou, přičemž muži byli častěji postiženi než ženy v poměru 1,6 : 1 [4]. V mezinárodním srovnání se ČR v roce 2021 umístila na 28. místě v Evropě z hlediska incidence a na 21. místě z hlediska úmrtnosti [4,5]. Více než 65 % nově diagnostikovaných případů bylo odhaleno v pozdním stadiu, což přispělo k 5letému přežití pouze ve 21,5 % případů [5].

Plicní noduly, často detekované náhodně při CT hrudníku, představují diagnostickou výzvu. Jejich etiologie může zahrnovat infekce, zánětlivé procesy, granulomy, primární nebo sekundární

nádorové onemocnění [6]. Výskyt těchto náhodných nálezů (incidentalomy), zvláště u kuřáků nad 50 let, uvádí literatura v rozmezí 15–30 % [7], některé studie až 50 % (tab. 1) [8].

Včasná a přesná diagnostika plicních nodulů je esenciální pro efektivní klinický management a prognózu pacientů. Neadekvátní zhodnocení mohou vést k nadměrnému sledování a nadbytečným invazivním zákrokům (overtreatmentu), nebo naopak k prodlužení a nezahájení adekvátní léčby se všemi negativními důsledky pro pacienta.

Klíčovým faktorem diagnostiky je odhad pravděpodobnosti malignity nodulu založený na velikosti, morfologii, růstovém potenciálu, přítomnosti kalcifikací, tukové složky, spikulací a samozřejmě na zdravotním profilu a rizikových faktorech pacienta. Významně do této problematiky promlouvají data z velkých screeningových studií a odborných společností. Fleischner Society (FS), založená v roce 1969, je mezinárodní multidisciplinární organizace zaměřená na studium nemocí hrudníku, především plic, s důrazem na výzkum a využití zobrazovacích metod. Publikuje směrnice pro klinickou praxi v oblasti diagnostiky a léčby plicních nemocí, které jsou ve zdravotnické komunitě široce uznávány [9]. British Thoracic Society (BTS), založená v roce 1982, je britská profesní organizace, která podporuje výzkum, vzdělávání a tvorbu směrnic pro lékaře a zdravotníky pracující v oblasti respirační medicíny [10]. American College of Chest Physicians (ACCP), založená v roce 1935, je přední světová organizace zdravotnických profesionálů za-

měřená na prevenci, diagnostiku a léčbu nemocí hrudníku, vč. plicní onkologie. Publikuje odbornou literaturu a výzkumné práce, vydává směrnice pro klinickou praxi v oblasti plicního lékařství [11].

Příkladem jedné z nejznámějších screeningových studií s rozsáhlým souborem pacientů je studie NELSON se zaměřením na screening rakoviny plic pomocí nízkodávkového CT vyšetření (low-dose CT – LDCT) u silných kuřáků a bývalých kuřáků. Cílem studie bylo posoudit, zda pravidelný screening může snížit mortalitu způsobenou rakovinou plic. Výsledky, publikované v roce 2020, ukázaly významné snížení úmrtnosti na rakovinu plic o 24 % u mužů a až o 33 % u žen, kteří se zúčastnili pravidelného screeningu LDCT ve srovnání s kontrolní skupinou bez screeningu [12]. Pro zachování přehlednosti se další část textu bude věnovat doporučením FS a BTS.

Cílem této edukační review je poskytnout komplexní přehled o diagnostickém a terapeutickém managementu plicních nodulů, které se běžně nacházejí při zobrazovacích vyšetřeních. Tyto noduly jsou většinou benigní a nevyžadují další sledování nebo léčbu. Nicméně některé z nich mohou signalizovat raná stadia plicní rakoviny, což vyžaduje přesnou diagnózu a následnou léčbu. Článek zdůrazňuje význam hodnocení biologické povahy nodulů pomocí CT, přičemž se zaměřuje na rozdíly mezi solidními a subsolidními noduly.

Detailně jsou popsány klíčové sledované parametry, jako je velikost, růstový potenciál a morfologický charakter nodulů. Důležité je také posouzení rizikového profilu pacienta vč. faktorů jako věk, pohlaví, kouření, expozice karcinogenům a genetická predispozice. Text je doplněn názornou obrazovou dokumentací, přehlednými tabulkami a shrnující tabulkou pro ucelený a snadno pochopitelný přehled problematiky. Vedle hlavních témat článek také okrajově rozebírá problematiku screeningu karcinomu plic v ČR a detekce nodulů pomocí umělé inteligence (AI).

Tento přehled čerpá z nejnovějších doporučení FS a BTS, přičemž poskytuje důležité informace jak pro diagnostiku, tak pro následný klinický management plicních nodulů.

Tab. 1. Etiologie plicních nodulů.

maligní nádory	bronchogenní karcinom plic, lymfom, karcinoid, sarkom, plicní metastázy
benigní nádory	hamartom, chondrom, lipom, papilomatóza, benigní metastazující leiomyom plic
infekce	mykobakteriální infekce, absces plic, septické embolie, <i>Nocardia spp.</i> , hydatidová cysta, zánětlivý pseudotumor
autoimunitní onemocnění	revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou
ostatní etiologie	okrouhlá atelektáza, intraparenchymové lymfatické uzliny, plicní fibróza, amyloidóza, lipoidní pneumonie

Jak přistupovat k pacientům s plícními noduly?

Základní diagnostickou technikou, jak bylo uvedeno výše, je nativní CT plic. Při podezření na maligní nodule se mohou využít další diagnostické metody jako PET/CT, transtorakální nebo bronchoskopická biopsie či chirurgická resekce. Hodnocení rizika malignity ložiska musí být komplexní – zahrnující zdravotní profil pacienta (rizikové faktory) a charakteristiku nodulu na provedeném CT. Zhodnocení CT vyšetření a rizikovosti pacientů s plícními noduly by mělo být prováděno multidisciplinárním týmem zahrnujícím radiology, plícní lékaře, onkology, hrudní chirurgy a anesteziology s odbornými znalostmi v oboru.

Rizikové faktory ze strany pacienta

Kouření tabáku

Jedná se o hlavní a dobře známý rizikový faktor pro vznik rakoviny plic, odpovědný za 85 % všech úmrtí souvisejících s touto nemocí [2,5]. Bývalí i současní kuřáci mají až 8× vyšší pravděpodobnost vývoje maligních nodulů ve srovnání s nekuřáky [13]. Riziko rakoviny plic je přímo úměrné množství spotřebovaného tabáku a délce doby kouření, přičemž žádná úroveň kouření není považována za bezpečnou. Navzdory snížení rizika po ukončení kouření zůstává pravděpodobnost vzniku rakoviny plic u bývalých kuřáků vyšší než u osob, které nikdy nekouřily [14]. Elektronické cigarety, ačkoliv jsou považovány za méně škodlivé než tradiční cigarety, přinášejí vlastní zdravotní rizika [15].

Věk pacienta

Představuje významný rizikový faktor pro rakovinu plic, její výskyt výrazně stoupá s přibývajícím věkem [2,4]. Nejvyšší incidence rakoviny plic v ČR byla zaznamenána u osob starších 65 let [4]. Tento trend reflektuje dlouhodobou expozici rizikovým faktorům, jako je kouření, a akumulaci genetických změn v buňkách vedoucí k vývoji nádorů. Pravděpodobnost vzniku rakoviny plic se průměrně zdvojnásobí s každou dekádou života [5].

Expozice karcinogenním látkám

Ať už se jedná o látky z přírodních zdrojů, znečištěného životního prostředí, lékař-

ské diagnostiky, nebo z pracoviště, jde o další významný rizikový faktor pro vznik rakoviny plic. Různé prachy, kovy a páry byly prokázány jako faktory zvyšující riziko rakoviny plic, přičemž kombinovaná expozice těmto látkám a cigaretovému kouři riziko ještě zvyšuje [16]. Příkladem jsou nekuřáci vystavení azbestu, kteří mají téměř dvojnásobné riziko vzniku rakoviny plic ve srovnání s lidmi, kteří nebyli těmto látkám vystaveni, zatímco u kuřáků se riziko zvyšuje až na devítinásobek [17].

Anamnéza plícního karcinomu

Je významným rizikovým faktorem pro vznik druhého primárního plícního karcinomu [18]. Pacienti, kteří prodělali chirurgickou resekci nemalobuněčného plícního karcinomu ve stadiu I, mají téměř 7× vyšší riziko vzniku druhého plícního karcinomu v prvním roce po operaci a 4× vyšší riziko i 10 let po operaci [19]. Riziko zůstává významné i dlouhodobě po léčbě prvního karcinomu [19]. Pacienti s historií karcinomu hlavy a krku nebo jiných nádorů spojených s kouřením, jako jsou karcinomy močového měchýře nebo pankreatu, mají zvýšené riziko vývoje primárního plícního karcinomu [20]. Plícní karcinom je také častým následkem u pacientů po léčbě Hodgkinovy choroby a je častý u pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy [21,22]. Rodinná anamnéza plícního karcinomu zvyšuje riziko vývoje této nemoci. Osoby s příbuznými prvního stupně postiženými touto nemocí mají dvojnásobné riziko. Riziko narůstá s počtem postižených členů rodiny, zejména pokud byli diagnostikováni v mladším věku [23].

Chronické plícní komorbidity

Patří sem chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a idiopatická plicní fibróza, jsou silně a nezávisle spojeny s vyšším rizikem rakoviny plic, a to i přes společný rizikový faktor kouření [24]. V Národní studii plícního screeningu (National Lung Cancer Screening Trial – NLST) bylo zjištěno, že účastníci s CHOPN měli dvojnásobné riziko vzniku plícního karcinomu ve srovnání s osobami s normálními plícními funkcemi [25]. Zvýšené riziko bylo také nezávisle spojeno

s přítomností emfyzému na CT snímcích hrudníku, i po úpravě průtokových plícních parametrů [24]. Odhadovaný výskyt rakoviny u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou je asi 10 % [26], což naznačuje, že samotná fibróza může přispět k vývoji karcinomu prostřednictvím dosud neznámých mechanismů.

Genetické aspekty a familiární výskyt rakoviny plic

Genetické predispozice spolu s vlivem kouření a průmyslových škodlivin významně přispívají k výskytu rakoviny plic. Zatímco většina případů zvýšeného rizika v rámci rodiny vyplývá z kumulace těchto faktorů, familiární výskyt může být vzácně spojen se zárodečnými mutacemi v genech jako *TP53*, *APC*, *RB1*, *NF2* a *MSH2*. Syndrom Li-Fraumeni, způsobený mutací *TP53*, výrazně zvyšuje riziko různých nádorů, vč. plícních. Sporadické případy rakoviny plic jsou polygenně determinované a často zahrnují dosud neznámé geny.

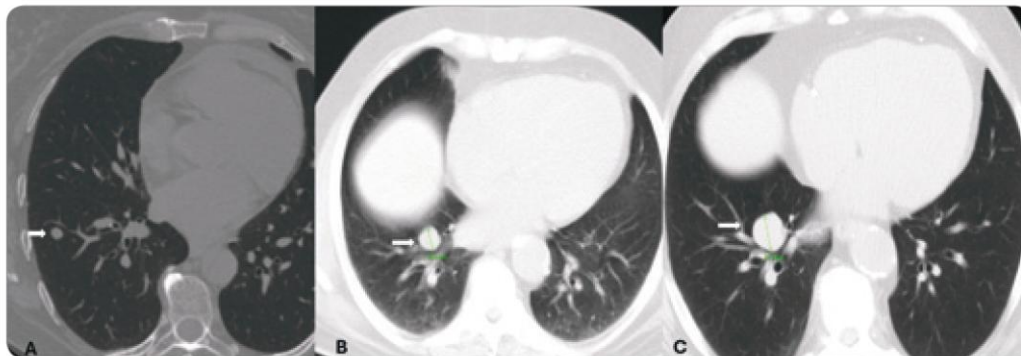
Pokud je rakovina plic diagnostikována u jednoho člena rodiny, riziko pro ostatní se zvyšuje zhruba 1,5× oproti běžné populaci. Toto riziko dále roste s počtem postižených osob v rodině; pokud dvě osoby onemocní, riziko pro další členy rodiny stoupá na 1,8násobek.

Radiologické zhodnocení nodulů

Pro přesné hodnocení plícních nodulů jsou nezbytné tenké CT řezy, ideálně v submilimetrovém rozlišení. Tloušťka řezu by neměla překročit 1 mm, což zajišťuje izotropní zobrazení umožňující multiplanární rekonstrukce bez ztráty obrazové kvality. Hodnocení je prováděno jak v plícním, tak v mediastinálním okně pro identifikaci odlišných denzitních složek nodulů. Pomocná může být také technika maximum intensity projection (MIP), která zvýrazňuje malé plícní noduly spojením voxelů s nejvyšší denzitou [27].

Velikost nodulu

Je primárním faktorem v hodnocení rizika malignity. Noduly < 6 mm mají obecně nízké riziko vzniku rakoviny, zatímco u nodulů > 8 mm výrazně narůstá pravděpodobnost malignity. Toto kritérium se aplikuje jak na solitární



Obr. 1. A) axiální CT scan se solitárním, solidním, hladce ohraničeným nodulem v S6 dolního laloku vpravo. Histologicky se jednalo o hamartom. B), C) Axiální scany s hladce ohraničeným, solidním ložiskem u stejného pacienta s odstupem 12 let. Vzhledem k velikostní progresi z 16 na 22 mm a PET pozitivitu bylo resekováno. Histologie potvrdila typický karcinoid.

solidní noduly, tak i na mnohočetné noduly [8,9].

Měření se provádí buď jako největší rozměr v jedné rovině, objem, nebo střední průměr. FS doporučuje použití středního průměru získaného z nejdelší a nejkratší osy ve stejném místě v axiální rovině [9]. Tento parametr lépe koreluje s objemem nádoru, obzvláště u oválných nodulů [9]. Měření elektronickým pravítkem má určitou variabilitu mezi různými hodnotiteli i u jednoho hodnotitele. Proto FS doporučuje zhodnotit růst ložiska, dojde-li ke zvětšení průměru alespoň o 2 mm [9].

Nejpřesnější je volumetrické měření nodulů. Přináší výhody v přesnosti odhadu trojrozměrné struktury umožňující výpočet času zdvojnásobení objemu (volume doubling time – VDT), snižuje chybu měření mezi více hodnotiteli [28]. Pro ověření růstu objemu nodulu je třeba, aby nově naměřená hodnota přesáhla 25 % původního objemu. Změny objemu < 25 % mohou být důsledkem variability zobrazení, obzvláště u menších lézí [29]. Malé změny v rozměrech mohou naznačovat významný nárůst objemu. Volumetrické měření umožňuje detekci růstu přesněji než sledování jednotlivých rozměrů, protože 25% zvýšení rozměru sférického nodulu znamená výrazný nárůst jeho celkového objemu [29].

Klasifikace FS z roku 2017 definuje plicní nodulus jako okrouhlou opacitu obklopenou plicním parenchymem

o velikosti ≤ 3 cm. Zatímco léze > 3 cm jsou považovány za masy, které mají velmi suspektní maligní potenciál a měly by být histologicky verifikovány.

Denzita nodulu

Je klíčovým znakem, který noduly diferencuje na solidní a subsolidní léze.

- Solidní noduly jsou nejčastějším typem nodulů, mají homogenní měkkotkáňovou denzitu. Jejich etiologie je velmi široká, od pozánětlivých granulomů až po primární plicní karcinom (obr. 1) [8,15].
- Subsolidní noduly se dále dělí na dvě skupiny:
 - čisté ground glass noduly (pure ground glass) mají typickou denzitu mléčného skla, která nezakrývá struktury plicního parenchymu, jako jsou cévy a bronchy (obr. 2A);
 - částečně solidní noduly (part-solid) jsou nehomogenní, obsahují solidní složku a také ground glass složku (obr. 2B).

Částečně solidní noduly v plicích mohou představovat přítomnost minimálně invazivního adenokarcinomu (MIA), který se vyznačuje primárně lepidickým vzorcem růstu. Tyto noduly jsou rovněž spojovány s invazivním adenokarcinomem, zejména s lepidicky převládajícím subtypem. Podle studií International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory

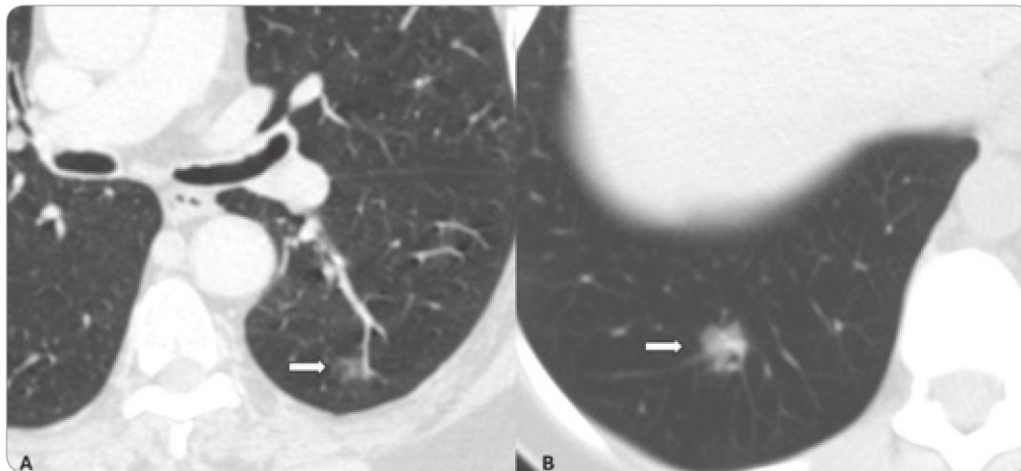
Society (ERS) [30] primární adenokarcinomy plic korelují na patologické úrovni se subsolidními noduly viditelnými na CT. Pure ground glass noduly představují preinvazivní formy adenokarcinomu plic. Jedná se o atypickou adenomatózní hyperplazii a adenokarcinom *in situ* (AIS). Tyto formy jsou také známy lepidickým neoplastickým růstem, který představuje růst nádorových buněk kolem alveolů bez invaze do stromatu, lymfatických cest nebo pleury [30]. Vzhledem k tomu, že radiologický obraz nodulů na CT koreluje s patologickými nálezy, může mít tento obraz potenciálně prediktivní význam pro prognózu pacienta [30].

Růstový potenciál nodulu

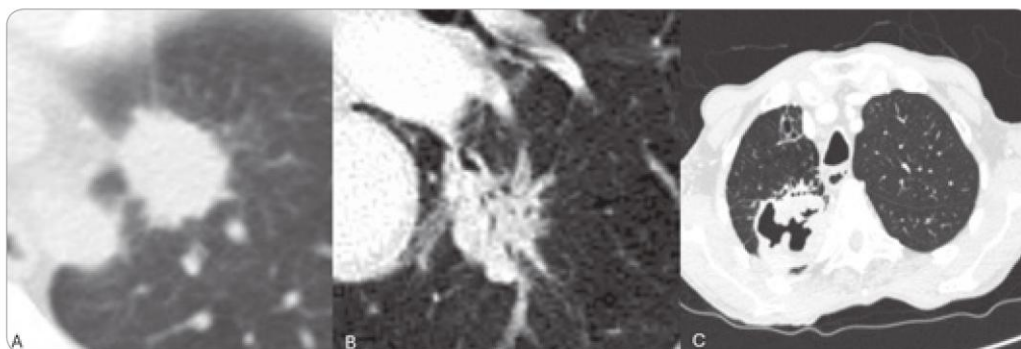
Jde o další klíčový indikátor malignity. Je důležité srovnávat předchozí zobrazení. VDT je citlivým ukazatelem rychlosti růstu [31]. Jedna VDT odpovídá 26 % nárůstu průměru nodulu. Většina plicních karcinomů má VDT ≤ 400 dnů, s nejvyšším rizikem malignity u VDT < 100 dnů [31]. Ale ani VDT > 400 dnů nevylučuje malignitu. Studie autorů Horeweg et al. ukazuje, že pravděpodobnost malignity je zvýšená u VDT v rozmezí 400–600 dní, přičemž plicní karcinom byl diagnostikován u 1 % pacientů s VDT > 1 000 dní [31].

Počet nodulů

Plicní noduly mohou být solitární nebo mnohočetné. Studie NELSON ukázala, že



Obr. 2. Axiální CT scany. A) čistý ground glass nodule (pure ground glass); B) částečně solidní nodule (part-solid).



Obr. 3. A), B) Axiální CT řezy v plicním okně s ložiskem s nepravidelnými okraji, spikulacemi na obrázku B s bronchogramem. V obou případech se jednalo o nemalobuněčný plicní karcinom. C) Kavitujiící spinocelulární karcinom plic s nepravidelně tlustou stěnou.

u poloviny osob byl zjištěn solitární nodule [14], zatímco jiné studie našly průměrně 5–7 noduleů na osobu na začátku screeningu [33]. Je klíčové posuzovat každý nodule zvlášť, jelikož i při přítomnosti maligního hlavního nodulu mohou být ostatní noduly benigní a naopak [34]. Každoročně se u 3–13 % účastníků screeningu objevují nové noduly, převážně solidní [35]. Nové subsolidní noduly se vyskytují v holandsko-belgické screeningové studii během tří screeningových kol v 0,9 %. [3]. Jsou nejčastěji zánětlivého původu, přičemž 67 % těchto nových noduleů regreduje nebo se zmenšuje při dalším CT vyšetření.

Maligní znaky nodulu

Mezi ně patří např. spikulace a nerovné nebo nepravidelné okraje, přičemž zvyšují pravděpodobnost malignity [33]. Výskyt karcinomu je častější v horních lalocích plic a lokalizace nodulu v této oblasti je považována za další rizikový faktor [33].

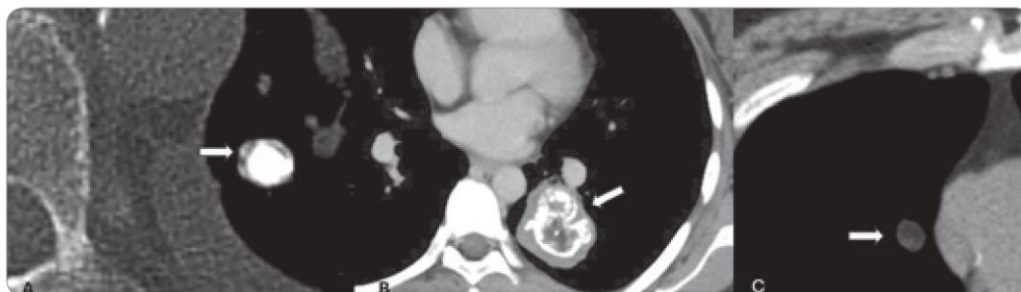
Další charakteristiky naznačující malignitu jsou pleurální vklínění, kde nodule deformuje pleuru, konvergenci krevních cév směřujících k nodulu a vzduchové bronchogramy, kavitace (Joresova kaverna) s nepravidelnou tlustou stěnou a se sytící se solidní složkou (obr. 3) [39].

Benigní znaky nodulu

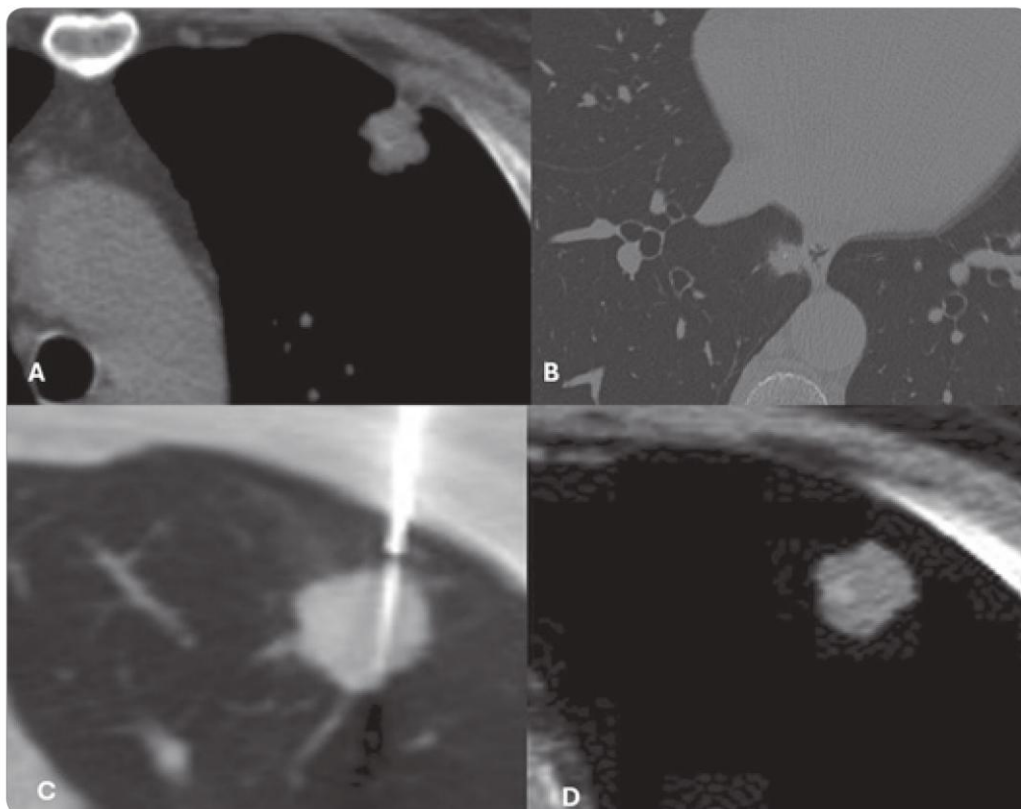
Hladké, ostré kontury a kalcifikace v plicních nodulech se většinou vykládají jako znak benignity, přesto u 10 % plicních karcinomů byly zjištěny kalcifikace [39]. Specifické vzory kalcifikací (difúzní, centrální, vrstvené, popcorn) naznačují benigní charakter nodulu [40]. Tukové denzity jsou téměř vždy znakem hamartomu a vylučují plicní karcinom (obr. 4) [40].

Bodové a excentrické kalcifikace

Ve větších nodulech (nad 8 mm) vyžadují další vyšetření kontrolním CT, PET/CT nebo biopsií (obr. 5) [40].



Obr. 4. Axiální CT řezy. A), B) Hrubá kalcifikace v benigním granulomu; C) hladce ohraničené ložisko s tukovými densitami v plicním hamartomu.



Obr. 5. Axiální CT řezy s excentricky uloženými kalcifikacemi, nerovnými okraji a spikulacemi. A), B) Klínovité přitažení pleury; C), D) perkutánní biopsie ložiska s excentrickou kalcifikací. U všech ložisek byl histologicky prokázán primární adenokarcinom plic.

Perifisurální noduly

Bývají umístěny blízko plicních fisur nebo pleury, jsou obvykle benigní a považovány za intrapulmonální lymfatické

uzliny [41]. Dlouhodobé screeningové studie u pacientů s těmito noduly nepotvrdily vyšší výskyt plicního karcinomu. Z toho důvodu BTS guidelines nedopo-

ručují další vyšetřování malých (< 10 mm) hladkých perifisurálních a subpleurálních nodulů. Směrnice FS však zdůrazňují, že pouhá perifisurální nebo subpleurální

poloha nodulu nevylučuje riziko malignity, a důležité je vzít v úvahu i další morfologické a klinické rizikové faktory jako spikulace nebo dislokace fisury (obr. 6).

Management pacientů s plicními noduly

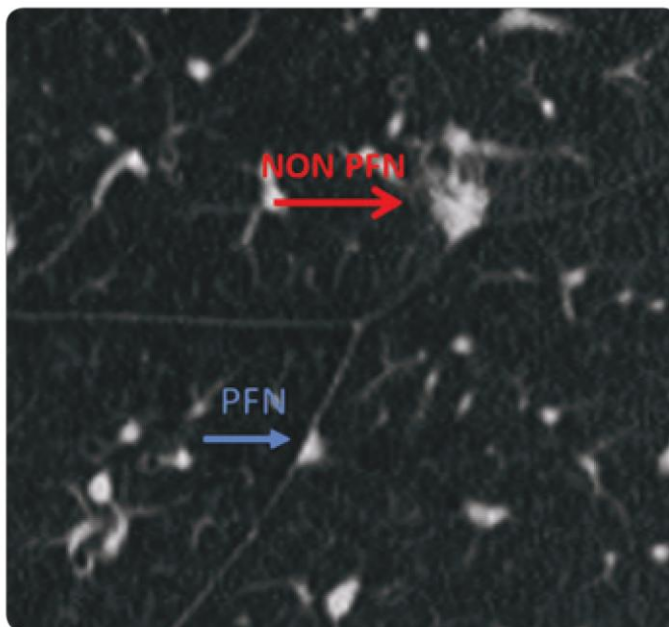
Důkladné posouzení pacientovy anamnézy a obrazových studií je zásadní v diagnosticko-terapeutickém procesu. Existuje několik modelů pro odhad rizika malignity nodulů, které zahrnují faktory jako věk pacienta, historii kouření, velikost a morfologii nodulu. Tyto modely, dostupné jako online kalkulatory, se liší v závislosti na specifických patientských skupinách. Balata et al. ve svém sdělení uvádějí, že využitím směrnic BTS a prediktivních modelů podle Brocka a Herdena bylo zaznamenáno pouze 4,6 % chirurgických resekcí pro benigní noduly [42]. Přesto nebylo v jiných studiích jednoznačně prokázáno, že predikční modely převyšují klinický úsudek, a jejich používání není univerzálně doporučeno [43]. Nejnovější směrnice FS dokonce od použití prediktivních modelů odrazují. Preferuje dichotomický systém stratifikace nízkého rizika (< 5 %) spojené s mladším věkem, nižším stupněm kouření, menšími hladkými noduly mimo horní lalok. Vysoké riziko (> 5 %) pak spojené s opaky popsanych charakteristik [9].

Malé noduly

Mají velikost (< 5 nebo 6 mm) a jsou spojeny s velmi nízkým rizikem malignity. Není doporučeno jejich další sledování. Přesná definice malé velikosti se mírně liší. Pro klasifikaci podle FS jsou malé noduly < 6 mm v průměru nebo < 100 mm³ v objemu. BTS guidelines stanovují hranici 5 mm nebo objem < 80 mm³ [9,10]. Ve studii autorů Horeweg et al. bylo zjištěno, že pouze noduly < 5 mm nebo < 100 mm³ nebyly spojeny s významně zvýšeným rizikem rakoviny [32]. Tato doporučení se vztahují na všechny solitární i mnohočetné solidní noduly. U pacientů se solitárními nebo vícečetnými malými subsolidními noduly je doporučeno krátkodobé sledování na CT [9,10].

Středně velké solidní noduly

Mají velikost < 8 mm, ale > 5 nebo 6 mm), u nich se vždy doporučuje sledo-



Obr. 6. Modře je označen typický perifisurální nodule triangulárního tvaru reprezentující lymfatickou uzlinu. Červeně je označen netypický perifisurální nodule.

vání na CT. Doporučení je založeno na odhadovaném riziku rakoviny v rozmezí 0,5–2 % ve skupinách s vysokým rizikem [9,10,32]. CT se obvykle doporučuje opakovat v rozmezí 6–12 měsíců u solitárních lézí. Pro mnohočetné noduly je doporučený interval v prvním kole sledování 3–6 měsíců. V případě stability je následná kontrola doporučena za 18–24 měsíců.

Noduly, které se během 2letého sledování nezmění, jsou obecně považovány za benigní, což umožňuje ukončení sledování většiny pacientů [44]. Velikostní stabilita nodulů po dobu až 2 let ovšem zcela nevylučuje malignitu ve všech případech [9,10]. Podle doporučení BTS guidelines je pro ukončení sledování nezbytná objemová stabilita [10]. Pacienty s rostoucími noduly během sledovacího období je třeba podrobit dalšímu diagnostickému vyšetření.

Větší solidní noduly

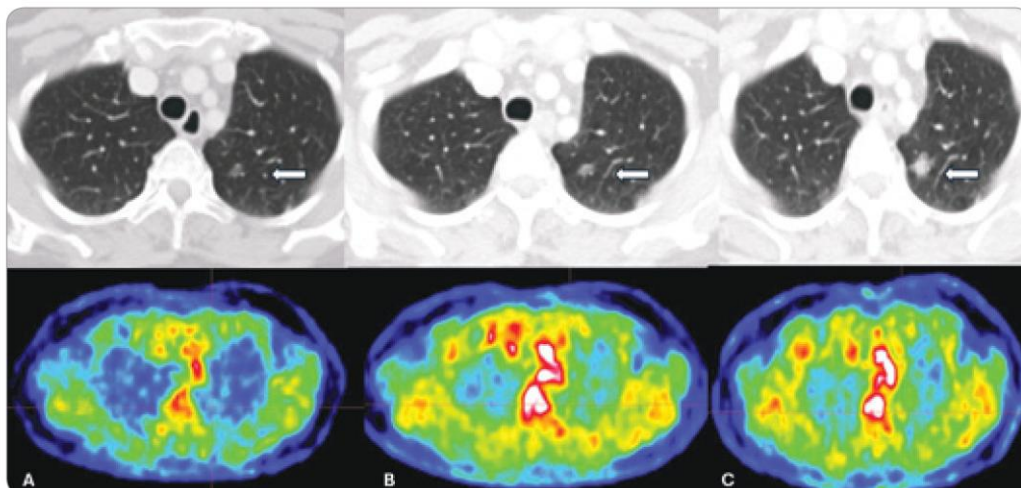
Jejich velikost je > 8 mm a jsou spojeny s rizikem malignity přesahujícím 2 %, proto vyžadují agresivnější přístup. Pří-

stupné možnosti zahrnují krátkodobé sledování na CT v intervalu po 3 měsících, PET/CT, biopsickou verifikaci nebo chirurgickou resekci [9,10]. Přesná srovnatelnost a výsledný dopad těchto přístupů není znám [45]. Volba obvykle závisí na velikosti, uložení, morfologii nodulu, stejně jako na faktorech souvisejících s morbiditou pacienta a jeho preferencích [46].

Pokud je chirurgický zákrok proveditelný, doporučuje se chirurgická resekce u pacientů s vysokým rizikem. V případě nízké/střední pravděpodobnosti malignity by mělo být provedeno PET/CT vyšetření, a pokud je negativní, doporučuje se sledování na CT nebo nechirurgická biopsie [13].

U pacientů s více solidními noduly, z nich alespoň jeden má velikost > 8 mm, by mělo být rozhodnutí dalšího postupu založeno na nejsuspektnějším nodulu. Tento nodule je obvykle, ale ne nutně největší [9].

V těchto případech uvažujeme na prvním místě o metastatickém onemocnění plic, zejména jsou-li noduly umístěny



Obr. 7. Axiální CT a PET scany stejné pacientky sledované primárně pro kolorektální karcinom. A) Vyšetření bylo provedeno v březnu 2011, nálezem je čistý ground glass nodule. B) Obrázek dokládá vyšetření ze září 2011, kde je velikost nodulu stacionární, jeho denzita je ale vyšší. C) Vyšetření je z března 2016 se zřetelnou velikostní progresí a změnou denzity uzlu na solidní. Již dle kontrolního vyšetření na obr. B by měla být alarmující persistence nodulu se změnou jeho denzity. Přiložené PET scany nevyskazují patologickou akumulaci fluorodeoxyglukózy. Histologicky se jednalo o primární plicní adenocarcinom s predominantním lepidickým růstem (90 %) a ložiskovým acinárním růstem (10 %).

periferně v dolních částech plic a liší se svou velikostí. PET/CT vyšetření může být v těchto případech užitečné [9,10].

Větší subsolidní noduly

Jejich velikost je > 5 nebo 6 mm a jsou méně časté než solidní noduly. Ve dvou velkých screeningových studiích byly čisté ground glass noduly zaznamenány v 15,8 a 9,3 % případů, zatímco částečně solidní noduly byly ještě méně běžné, vyskytly se v 4,3 a 0,9 % všech detekovaných nodulů [33]. V téže studii byla morfologie subsolidních nodulů identifikována jako významný prediktor malignity [33], což dokládá korelaci mezi velikostí solidní složky v subsolidním nodulu a invazivním chováním nádorů. Objeví-li se u pacientů během sledování nové solidní složky v původně čistých ground glass nodulech, je to alarmující zjištění s vysoce pravděpodobnou konverzí v maligní lézi [33]. Čím větší je solidní složka nodulu, tím vyšší je riziko invazivního karcinomu [38]. Adenokarcinomy s převahou lepidického růstu, které mají větší podíl solidní složky v subsolidním nodulu, jsou považovány za agresivnější

než adenokarcinomy (AIS a MIA) se solidní složkou o velikosti ≤ 5 mm. Tyto se na CT mohou zobrazit jako čisté ground glass noduly nebo subsolidní noduly se solidní složkou ≤ 5 mm (obr. 7) [38].

Velikost solidní složky predikuje i přežití pacientů s periferními adenokarcinomy plic. Přežití je delší, pokud subsolidní nodule obsahuje > 50 % ground glass složky ve srovnání s nádory, které mají < 50 % ground glass složky a více solidní komponenty [46].

Celková velikost subsolidního nodulu byla také spojována s pravděpodobností výskytu invazivního adenokarcinomu [47]. Ve studiích, kde byly resekovány čisté ground glass noduly velikosti < 10 mm, byly tyto jen zřídka identifikovány jako invazivní adenokarcinomy. Naopak jak u čistých ground glass nodulů, tak i u částečně solidních nodulů > 10 mm, a zejména > 15 mm, je pravděpodobnost malignity výrazně zvýšená (tab. 2) [48].

Screening rakoviny plic v ČR

V roce 2018 bylo 18,3 % nově diagnostikovaných případů nádorů plic

v klinickém stadiu III a 48,7 % v klinickém stadiu IV. U 14,6 % nově diagnostikovaných karcinomů nebylo klinické stadium určeno, což naznačuje, že skutečný výskyt pokročilých stadií může být ještě vyšší. Tento fakt je spojen s realitou, že většina pacientů s diagnózou karcinomu plic navzdory zlepšujícím se terapeutickým možnostem na tuto nemoc umírá [51,52].

Většina rozsáhlých studií zaměřených na časný záchyt karcinomu plic prokázala, že aktivní vyhledávání nádorů pomocí LDCT u rizikových osob výrazně zvyšuje podíl nižších stadií v době diagnózy (až na 70 % případů pro stadia I a II), což je spojeno s významným snížením mortality.

Výsledky nejrozsáhlejší studie NLST vedly k vydání doporučení pro zavedení plošného screeningu v USA, což podpořily odborné společnosti. Podobně ERS a Evropská radiologická společnost (ESR) v Evropě doporučují screening a na základě studií, jako je nizozemsko-belgická studie NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings ONderzoek).

Dne 1. ledna 2022 byl v ČR na základě těchto zjištění spuštěn Populační pi-

Tab. 2. Komplexní diagnosticko-terapeutický management pacientů s plícními noduly [8,9].

	Velikost nodulů a jejich morfologický charakter							
	Malé		Středně velké solidní		Větší solidní		Větší subsolidní	
	Fleischner < 6 mm / < 100 mm ³	BTS < 5 mm / 80 mm ³	Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³	BTS 5–6 mm / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³	Fleischner > 8 mm / 250 mm ³	BTS ≥ 8 mm / ≥ 300 mm ³	Fleischner > 6 mm / 100 mm ³	BTS ≥ 5 mm
solitární léze	SN bez sledování nebo kontrolní CT za 12 měsíců u rizikových pacientů, SSN kontrola CT po 2 a 4 letech	bez kontroly	CT kontrola v intervalu 6–12 měsíců, pak 18–24 měsíců	CT po 12 měsících, je-li objem stálý, dále bez kontroly, pokud je stabilní, jen průměr, kontrola CT po 24 měsících / ≥ 6 mm / ≥ 80 mm ³ , CT po 3 měsících a v případě stabilního objemu nebo VDT > 400 dní CT za 12 měsíců a pak jako výše	CT po 3 měsících nebo PET/CT, zvažování biopsie nebo chirurgické resekce (zejména rizikovi pacienti)	CT sledování, nebo biopsie, popř. chirurgická excize v závislosti na rizikových faktorech a predikčních modelech	čistě ground glass noduly CT po 6–12 měsících a pak každé 2 roky po dobu 5 let částečně solidní noduly pokud je solidní složka stabilní a < 6 mm, CT po 3–6 měsících a pak ročně po dobu 5 let; pokud je solidní složka ≥ 6 mm nebo roste, dále PET/CT, biopsie, nebo chirurgická excize	CT po 3 měsících a pak další sledování CT (1, 2 a 4 roky) popř. biopsie nebo chirurgická resekce v závislosti na rizikových faktorech a predikčních modelech
mnohočetné léze	Fleischner < 6 mm / < 100 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak volitelně za 2 a 4 roky		Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak po 18–24 měsících při nízkém riziku		Fleischner 6–8 mm / 100–250 mm ³ CT po 3–6 měsících a pak po 18–24 měsících při nízkém riziku		Fleischner > 6 mm / 100 mm ³ CT po 3–6 měsících, další postup podle nejsuspекtnějšího ložiska	

BTS – doporučení British Thoracic Society, Fleischner – doporučení Fleischnerovy společnosti, SN – solidní noduly, SSN – subsolidní noduly, VDT – čas zdvojnásobení objemu

lotní program časného zachytu karcinomu plic. Jeho hlavním cílem je časně odhalení onemocnění v latentní fázi. To pacientům umožní podstoupit léčbu v nízkém klinickém stadiu onemocnění, což v kombinaci s vhodnou léčbou povede ke snížení mortality. Program zahrnuje i opatření na podporu odvykání kouření s cílem snížit jak nádorovou, tak nenádorovou morbiditu. Součástí programu je také osvětová kampaň zaměřená na zvýšení povědomí o problematice mezi odbornou i laickou veřejností.

Pilotní fáze programu má plánovanou dobu trvání 5 let a její průběžnou evaluaci zajistí Národní screeningové centrum Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Úspěšnost pilotní fáze může vést k transformaci tohoto programu na národní screeningový program.

Na evropské úrovni jsou podobné iniciativy součástí Evropského plánu boje proti rakovině a Národního onkologického programu ČR 2030. V Evropě již byly zahájeny screeningové programy na národní úrovni, např. v Polsku a Chor-

vatsku. Ve Velké Británii byl spuštěn regionální screeningový program v oblasti Manchesteru [51,52].

Využití AI v detekci, diagnostice a klasifikaci plícních nodulů

V posledních desetiletích přinesl rozvoj informačních technologií a umělé inteligence zásadní změny ve zdravotnictví. Díky rostoucí výpočetní kapacitě a dostupnosti velkých datových souborů se AI stává klíčovým nástrojem pro analýzu zdravotnických údajů. Je využívána v predikci onemocnění, personaliz-

vané medicíně, robotické chirurgii i diagnostických zobrazovacích metodách.

Nové techniky hlubokého učení (deep learning) a konvolučních neuronových sítí (convolutional neural network – CNN) dokážou automaticky detekovat a hodnotit plicní noduly na CT snímcích. Dosahují vysoké přesnosti a nízkého počtu falešně pozitivních výsledků. CNN jsou účinné při zpracování obrazových dat díky schopnosti extrahovat prostorové rysy, což je klíčové pro detekci plicních nodulů. Segmentace nodulů je zásadní pro přesné odhadování jejich objemu.

Moderní přístupy kombinují klinická a radiologická data k odhadu pravděpodobnosti malignity nodulů. Studie ukazují, že AI může dosáhnout senzitivity až 89 % při detekci plicních nodulů, zatímco průměrná senzitivita lidských radiologů je kolem 71 % [53].

Radiomika je slibná metoda, která extrahuje kvantitativní rysy z CT snímků, propojuje je s genetickými a molekulárními profily nádorů a umožňuje personalizovanou medicínu [54].

AI technologie výrazně přispívají k pokroku v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů. Přestože AI v některých aspektech překonává lidské radiology, jejich role zůstává klíčová pro finální rozhodnutí a interpretaci výsledků. AI je výkonný nástroj, který radiologům pomáhá zvyšovat přesnost a zkracovat čas analýzy snímků, ale nemůže je nahradit.

Shrnutí

Z výše uvedeného vyplývá, že management solidních nodulů závisí hlavně na jejich velikosti. Solidní noduly < 5 nebo 6 mm není třeba sledovat, solitární noduly do 8 mm kontrolujeme za 6–12 měsíců, mnohočetné za 3–6 měsíců. Solidní noduly větší než 8 mm sledujeme po 3 měsících nebo podle rizikovitosti biotupujeme či resekujeme. U subsolidních nodulů se řídíme jednak jejich velikostí, jednak, je-li nodule větší než 6 mm, je další postup řízen hlavně podle velikosti solidní komponenty. Dle doporučení FS není pak už celková velikost nodulu hlavním sledovaným parametrem [9].

Riziko malignity, ale i invazivity podporí i další morfologické znaky jako přítomnost vzduchových dutin, air

bronchogramů, spikulace a retrakce pleury [49].

Důležitým faktem pro subsolidní noduly je jejich spojitost s pomalu rostoucími nádory ve spektru plicního adenokarcinomu (AIS, MIA a lepidicky převažující invazivní adenokarcinom) [38,48]. Proto se v těchto případech doporučuje delší sledování, které přesahuje běžný 2letý časový rámec [9,10]. U čistých ground glass nodulů selhává diagnostika na PET/CT. Ani biopsie nemusí být výtěžná. [50]

Na základě výše uvedeného se všem pacientům s jediným subsolidním plicním nodulem o velikosti ≥ 6 mm doporučuje sledování na CT. Navrhované intervaly jsou kratší pro subsolidní noduly. Delší intervaly mohou být pro sledování čistých ground glass nodulů, které vykazují nižší riziko. Při potvrzení perzistence a bez zjištěné růstové progresy je doporučeno další sledování na CT po dobu celkem 5 let pro stabilní čisté ground glass noduly a menší subsolidní noduly. U perzistentních solitárních subsolidních nodulů o celkovém průměru > 8 mm nebo nodulů se solidní složkou o velikosti ≥ 6 mm je vyžadován agresivnější postup vč. PET/CT (pouze pokud je pevná složka > 8 mm), biopsie nebo chirurgické resekce, event. kombinace těchto metod.

U pacientů s vícečetnými subsolidními noduly, z nichž alespoň jeden má rozměr 6 mm a více, se doporučuje sledovací CT za 3–6 měsíců a zaměřit se na nejsuspektnější nodule. Běžná etiologie nodulů jsou infekční a jiné zánětlivé příčiny. V případě subsolidních nodulů bez regrese, či dokonce velikostní progresy by měl být zvážen možný výskyt primárních plicních adenokarcinomů. Detekce více než jednoho podezřelého nodulu významně zvyšuje pravděpodobnost malignity. Maligní nodule musí být vždy ten největší.

Závěr

Diagnostika a management plicních nodulů je komplexním multidisciplinárním procesem, který vyžaduje pečlivé zvážení mnoha aspektů vč. velikosti, morfologie sledovaných nodulů a také epidemiologických a rizikových faktorů pacienta. Významná role je přikládána

včasnému odhalení malignity a zajištění adekvátní léčby se zlepšením dlouhodobého přežívání oproti nadbytečnému navýšení počtu provedených CT vyšetření se všemi jejich důsledky. Proto jsou přesná diagnostika a efektivní managementové terapeutické strategie založené na doporučeních odborných společností klíčové pro dosažení optimálních výsledků. Důležitá je implementace screeningových programů, jakým je Populační pilotní program časného zachytu karcinomu plic, který by mohl přispět k časnému odhalení a léčbě plicní rakoviny. Využití umělé inteligence v detekci, diagnostice a klasifikaci plicních nodulů zvyšuje přesnost diagnostiky a zkracuje čas analýzy snímků.

Literatura

1. World Health Organization. Global health estimates: leading causes of death. Cause-specific mortality, 2000–2001. [online]. Dostupné z: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391(10125): 1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
4. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144(8): 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
6. Frank L, Quint LE. Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules. *Cancer Imaging* 2012; 12(1): 41–48. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0006.
7. Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule; study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *J Am Med Assoc* 1958; 166(3): 210–215. doi: 10.1001/jama.1958.02990030008003.
8. Gould MK, Tang T, Liu IL et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1208–1214. doi: 10.1164/rccm.201505-0990OC.
9. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017. *Radiology* 2017; 284(1): 228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659.
10. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70 (Suppl 2): ii1–ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
11. Gould MK, Donington J, Lynch WR et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed:

- American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e93S–e120S. doi: 10.1378/chest.12-2351.
12. Heuvelmans MA, Walter JE, Peters RB et al. Relationship between nodule count and lung cancer probability in baseline CT lung cancer screening: the NELSON study. *Lung Cancer* 2017; 113: 45–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.023.
13. Gould MK, Ananth L, Barnett PG et al. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007; 131(2): 383–388. doi: 10.1378/chest.06.1261.
14. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA et al. Lifetime smoking history and risk of lung cancer: results from the Framingham heart study. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10): 1153. doi: 10.1093/jnci/djy041.
15. Hamann SL, Kungskulniti N, Chareonca N et al. Electronic cigarette harms: aggregate evidence shows damage to biological systems. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20(19): 6808. doi: 10.3390/ijerph20196808.
16. Nielsen LS, Beilum J, Rasmussen J et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer – a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health* 2014; 69(4): 191–206. doi: 10.1080/19338244.2013.863752.
17. Ngamwong Y, Tangamornsukan W, Lohitnavy O et al. Additive synergism between asbestos and smoking in lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135798. doi: 10.1371/journal.pone.0135798.
18. Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1335–1345. doi: 10.1093/jnci/90.18.1335.
19. Surapaneni R, Singh P, Rajagopalan K et al. Stage I lung cancer survivorship: risk of second malignancies and need for individualized care plan. *J Thorac Oncol* 2012; 7(8): 1252–1256. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182582a79.
20. Milano MT, Peterson CR 3rd, Zhang H et al. Second primary lung cancer after head and neck squamous cell cancer: population-based study of risk factors. *Head Neck* 2012; 34(12): 1782–1788. doi: 10.1002/hed.22006.
21. Lorigan P, Radford J, Howell A et al. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6(10): 773–779. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70387-9.
22. Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1845–1858. doi: 10.1093/annonc/mdq697.
23. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest* 2006; 130(4): 968–975. doi: 10.1378/chest.130.4.968.
24. Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 738–744. doi: 10.1164/rccm.200803-435OC.
25. Young RP, Duan F, Chiles C et al. Airflow limitation and histology shift in the National Lung Screening Trial. The NLS-ACRIN cohort substudy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1060–1067. doi: 10.1164/rccm.201505-0894OC.
26. Antoniou KM, Tomassetti S, Tsitoura E et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: a clinical and pathogenesis update. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21(6): 626–633. doi: 10.1097/MCP.0000000000000217.
27. Gruden JF, Ouanounou S, Tigges S et al. Incremental benefit of maximum-intensity-projection images on observer detection of small pulmonary nodules revealed by multidetector CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(1): 149–157. doi: 10.2214/ajr.179.1.1790149.
28. Karnatapu SC, Ekechukwu K, Doko S et al. Application of radiology in management of incidental lung nodule. *Ann Case Report* 2022; 7: 868. doi: 10.29011/2574-7754.100868.
29. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; 361(23): 2221–2229. doi: 10.1056/NEJMoa0906085.
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6(2): 244–285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
31. Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R et al. Lung cancers diagnosed at annual CT screening: volume doubling times. *Radiology* 2012; 264(1): 306. doi: 10.1148/radiol.12102489.
32. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1332–1341. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4.
33. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013; 369(10): 910–919. doi: 10.1056/NEJMoa1214726.
34. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235(1): 259–265. doi: 10.1148/radiol.2351041662.
35. Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 907–916. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30069-9.
36. Henschke CI, Yip R, Smith JP et al. CT screening for lung cancer: part-solid nodules in baseline and annual repeat rounds. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207(6): 1176–1184. doi: 10.2214/AJR.16.16043.
37. Walter JE, Heuvelmans MA, Yousaf-Khan U et al. New subsolid pulmonary nodules in lung cancer screening: the NELSON trial. *J Thorac Oncol* 2018; 13(9): 1410–1414. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.006.
38. Nambu A, Araki T, Taguchi Y et al. Focal area of ground-glass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions. *Clin Radiol* 2005; 60(9): 1006–1017. doi: 10.1016/j.crad.2005.06.006.
39. Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(6): 867–871. doi: 10.1097/00004728-199411000-00004.
40. Truong MT, Ko JP, Rossi SE et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014; 34(6): 1658–1679. doi: 10.1148/rq.346130092.
41. Wang CW, Teng YH, Huang CC et al. Intrapulmonary lymph nodes: computed tomography findings with histopathologic correlations. *Clin Imaging* 2013; 37(3): 487–492. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.09.010.
42. Balata H, Ruparel M, O'Dowd E et al. Analysis of the baseline performance of five UK lung cancer screening programmes. *Lung Cancer* 2021; 161: 136–140. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.012.
43. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(4): 319–329. doi: 10.4065/74.4.319.
44. Shin KE, Lee KS, Yi CA et al. Subcentimeter lung nodules stable for 2 years at LDCT: long-term follow-up using volumetry. *Respirology* 2014; 19(6): 921–928. doi: 10.1111/resp.12337.
45. Loverdos K, Fotiadis A, Kontogianni C et al. Lung nodules: a comprehensive review on current approach and management. *Ann Thorac Med* 2019; 14(4): 226–238. doi: 10.4103/atm.ATM_110_19.
46. Song SH, Ahn JH, Lee HY et al. Prognostic impact of nomogram based on whole tumour size, tumour disappearance ratio on CT and SUVmax on PET in lung adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2016; 26(6): 1538–1546. doi: 10.1007/s00330-015-4029-0.
47. Lee KH, Goo JM, Park SJ et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules. *J Thorac Oncol* 2014; 9(1): 74–82. doi: 10.1097/JTO.0000000000000019.
48. Cho J, Ko SJ, Kim SJ et al. Surgical resection of nodular ground-glass opacities without percutaneous needle aspiration or biopsy. *BMC Cancer* 2014; 14: 838. doi: 10.1186/1471-2407-14-838.
49. Cohen JG, Raymond E, Lederlin M et al. Differentiating pre- and minimally invasive from invasive adenocarcinoma using CT-features in persistent pulmonary part-solid nodules in Caucasian patients. *Eur J Radiol* 2015; 84(4): 738–744. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.12.031.
50. Kim TJ, Park CM, Goo JM et al. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(1): 83–88. doi: 10.2214/AJR.11.6862.
51. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. *Věstník č. 3/2021*. [online]. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-c-3-2021/>.
52. Mírka H, Vašáková MK, Čierná-Peterová I et al. Populační pilotní program časného záchytu karcinomu plic v ČR, výsledky prvního datového auditu. *Oncologie* 2022; 16(6): 327–331. doi: 10.36290/oxon.2022.069.
53. RSNA. AI improves lung nodule detection on chest X-rays. [online]. Dostupné z: <https://www.rsna.org/news/2023/february/ai-improves-lung-nodule-detection>.
54. Mao LT, Chen H, Liang MZ et al. Quantitative radiomic model for predicting malignancy of small solid pulmonary nodules detected by low-dose CT screening. *Quant Imaging Med Surg* 2019; 9(2): 263–272. doi: 10.21037/qims.2019.02.02.

PUBLIKACE 2

CERVENAK, Vladimír, **Zdenek CHOVANEC** **(corresponding author)**, Alena BERKOVA, Petra CIMFLOVA, Martina KELBLOVA, Ivan CUNDRLE, Tomas HANSLIK, Jan RESLER, Lenka SOUCKOVA, Natalia JANKANICOVA and Jiri VANICEK. Subpleural pulmonary nodule marking with patent blue V dye prior to surgical resection. *Frontiers In Oncology* [online]. 2024, **14**(1392398, Article 1392398). ISSN 2234-943X. Available at: doi:10.3389/fonc.2024.1392398

Document Type: Article; IF = 3,300; median IF ONCOLOGY – 2,800; Quartile by IF ONCOLOGY Q2; Quartile by AIS ONCOLOGY Q2

K provedení adekvátní resekce plicního ložiska je pro operátora klíčová informace o jeho lokalizaci v plicním parenchymu. Tuto informaci získá operátor díky předoperačně provedenému CT, kdy má nyní díky 3D plánování k dispozici nejen informaci o lokalizaci ložiska v příslušném plicním segmentu, ale i o jeho vztahu k okolním cévám a bronchům. Nicméně pokud nemá chirurg tento program v podobě „GPS“ k dispozici a neplánuje provedení anatomické resekce, je důležité pro úspěšnou mini-invazivní operaci znát přesnou lokalizaci ložiska v plicním pranchymu, a to zejména, je-li uloženo subpleurálně.

Subpleurálně uložená ložiska nejsou při mini-invazivním přístupu (V/RATS) perioperačně viditelná. Jejich detekce během operace byla do nedávna možná pouze za pomoci šetrné palpce operátorem většinou skrze provedenou torakotomii. Samostatnou kapitolou jsou ložiska charakteru ground glass opacity (GGO), které není možno technicky bezpečně vypalovat a ultrasonografické vyšetření je vzhledem ke vzdušnosti plicního parenchymu nepřesné. K úspěšnému provedení operačního zákroku mini-invazivní metodou je nutné ložisko určené k resekci operátorovi vizualizovat.

Po prostudování celé škály lokalizačních technik, diskutovaných v teoretické části této práce, a se zohledněním možností našeho pracoviště jsme se rozhodli, zvolit metodu barvení pod kontrolou CT navigace.

Naše studie byla inspirována prací Lina (1) popisující detekci subpleurálně lokalizovaných ložisek pomocí Patent blue dye V a jeho navazující práci kompletující možnosti vizualizace subpleurálně lokalizovaných ložisek operatérovi před VATS (141). Studie byla realizována za velkého přispění MUDr. Vladimíra Červeňáka.

Anotace:

Cílem naší studie bylo posoudit proveditelnost a úspěšnost lokalizace subpleurálně uloženého plicního nodulu, pomocí směsi Patent Blue V a jodové kontrastní látky, před plánovanou extraanatomickou VATS resekci u pacientů, u kterých nebyla primárně indikována anatomická resekce typu segmentektomie či lobektomie.

Metodicky se jednalo o retrospektivní studii z období 2017–2023. Do studie byli zařazeni pacienti s plicními noduly lokalizovanými ≤ 30 mm od parietální pleury a současně indikováni k VATS extra-anatomické resekci. Pacienti podstoupili bezprostředně před plánovanou operací barevné označení, oblasti s plicním ložiskem, aplikované subpleurálně - 0,2 – 0,3ml barevné směsi (0,5 ml jodové kontrastní látky Omnipaque 350 mgI/ml a 1,5 ml Patent blue V ve 2ml). Hodnocena byla úspěšnost provedeního značení, časový interval od označení k operaci a jeho vliv na perioperační viditelnost označené oblasti, komplikace související se značením, definitivní histologický nález a 30denní mortalita. Dále byla hodnocena souvislost úspěšnosti značení s kuřáckou anamnézou pacienta.

Celkem bylo označeno 62 lézí. Úspěšné označení bylo zaznamenáno u 56/62 (90,3 %) pacientů. Kritérium positivity byla zřetelná vizualizace značené oblasti plicního parenchymu operatérem při VATS v rozsahu plicního parenchymu menší jak jeden plicní segment. Za

negativní bylo považováno označení parenchymu v rozsahu více jak jednoho segmentu (2 případy) nebo VATS nedetekovatelná značená oblast (3 případy). U jednoho pacienta bylo ložisko lokalizované v odlišném plicním laloku, než bylo provedené značení.

Medián doby od označení léze do zahájení operace byl 75,0 (IQR 65,0-85,0) minut. Pneumotorax související se zákrokem byl pozorován u 6 (9,7 %) pacientů a intraparenchymový hematom u 1 (1,6 %) pacienta. Komplikace v podobě alergické reakce nebyla zaznamenána. Nebyla pozorována statisticky významná souvislost mezi lokalizací subpleurální léze, výskytem komplikací nebo dobou od označení do operace. Třicetidenní mortalita byla nulová. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi kouřením a úspěšností značení.

Závěrem: metoda značení subpleurálně uložených plicních ložisek pod CT navigovanou kontrolou směsí Patent Blue V a jodové kontrastní látky poskytuje, dle výsledků naší studie, chirurgovi možnost přesné vizualizace označeného okrsku plicního parenchymu před plánovanou extra-anatomickou VATS resekcí. Naše studie potvrdila, že se jedná o bezpečnou a efektivní metodu s minimem periprocedurálních komplikací.

Naše výsledky jsou limitovány jednak malým počtem pacientů, jednak potenciálním rizikem rozptýlení značené směsi v plicním parenchymu při velmi časně aplikaci před samotnou resekcí, které by mohlo vést k nadměrnému zvětšení značené oblasti – tento efekt se však v naší studii neprokázal. Pro realizaci této studie bylo třeba synchronizovat provoz na CT pracovišti současně s provozem na operačním sále s přítomností intervenčního radiologa a hrudního chirurga, což bylo a je v akutním provozu výzvou pro oba týmy.

Doposud není stanovena jednoznačně nejoptimálnější lokalizační technika, jež by splňovala atributy: přesnost, nekomplikovanost provedení, minimální diskomfort pro pacienta, časovou nenáročnost, variabilní použitelnost, nástrojovou nenáročnost, širokou uplatnitelnost,

ekonomickou výhodnost, minimální či žádnou expozici RTG záření (také pro radiologa a chirurga) a současnou proveditelnost na operačním sále.

Nicméně výsledky této studie přispěly k implementaci této techniky do repertoáru diagnosticko terapeutického managementu plicních nodularit v naší nemocnici.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Nuria Maria Novoa,
Puerta de Hierro University Hospital
Majadahonda, Spain

REVIEWED BY
Fabrizio Minervini,
University of Lucerne, Switzerland
Paola Ciriaco,
San Raffaele Scientific Institute (IRCCS), Italy

*CORRESPONDENCE
Zdeněk Chovanec
✉ zdenek.chovanec@fnusa.cz

RECEIVED 27 February 2024

ACCEPTED 06 May 2024

PUBLISHED 21 May 2024

CITATION
Červeňák V, Chovanec Z, Berková A,
Cimřlová P, Kelblová M, Čundrle I, Hanslík T,
Resler J, Součková L, Jankaničová N and
Vaníček J (2024) Subpleural pulmonary
nodule marking with patent blue V dye
prior to surgical resection.
Front. Oncol. 14:1392398.
doi: 10.3389/fonc.2024.1392398

COPYRIGHT
© 2024 Červeňák, Chovanec, Berková,
Cimřlová, Kelblová, Čundrle, Hanslík, Resler,
Součková, Jankaničová and Vaníček. This is an
open-access article distributed under the terms
of the Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication
in this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Subpleural pulmonary nodule marking with patent blue V dye prior to surgical resection

Vladimír Červeňák¹, Zdeněk Chovanec^{2*}, Alena Berková²,
Petra Cimřlová^{1,3}, Martina Kelblová¹, Ivan Čundrle⁴,
Tomáš Hanslík², Jan Resler², Lenka Součková⁵,
Natália Jankaničová⁶ and Jiří Vaníček¹

¹Department of Medical Imaging, St. Anne's University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ²1st Department of Surgery, St. Anne's University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ³Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breis, Germany, ⁴Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Anne's University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia, ⁵Department of Pharmacology, Masaryk University Faculty of Medicine, Brno, Czechia, ⁶Department of Biostatistics, International Clinical Research Centre of St Anne's University Hospital Brno, FNUSA, Brno, Czechia

Background and objective: Subpleural located pulmonary nodules are perioperatively invisible to the surgeon. Their precise identification is conventionally possible by palpation, but often at the cost of performing a thoracotomy. The aim of the study was to evaluate the success rate and feasibility of the pre-operative CT-guided marking subpleural localized nodule using a mixture of Patent Blue V and an iodine contrast agent prior to the extra-anatomical video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) resection in patients for whom the primary anatomical resection in terms of segmentectomy or lobectomy was not indicated.

Methods: The data of consecutive patients with pulmonary nodules located ≤ 30 mm from the parietal pleura, who were indicated for VATS extra-anatomical resection between 2017 to 2023, were retrospectively reviewed and analyzed. All patients indicated for VATS resection underwent color marking of the area with the pulmonary lesion under CT-guided control immediately before the surgery. The primary outcome was the marking success. Morphological lesion characteristics, time from marking to the surgery, procedure related complications, final histology findings and 30day mortality were analyzed. Additionally, we assessed the association of the successful marking and the patient's smoking history.

Results: A total of 62 lesions were marked. The successful marking was observed in 56/62 (90.3%) patients. The median time from the lesion marking to the beginning of surgery was 75.0 (IQR 65.0–85.0) minutes. The procedure related pneumothorax was observed in 6 (9.7%) patients, intraparenchymal hematoma in 1 (1.6%) patient. No statistically significant association of the depth of the subpleural lesion's location, occurrence of complications or time from the marking to surgery and the successful marking was observed. The 30day mortality was zero. No association of smoking and successful marking was observed.

Conclusions: The method of marking the subpleural pulmonary lesions under CT-guided control with a mixture of Patent Blue V and iodine contrast agent is a safe and effective method with minimal complications. It provides surgeons the precise visualization of the affected pulmonary parenchyma before the planned extra-anatomical VATS resection.

KEYWORDS

computed tomography-guided dye labeling, video-assisted thorascopic resection, patent blue, pulmonary nodule, lung cancer

1 Introduction

Pulmonary nodules represent a significant diagnostic challenge within the realms of radiology, pneumo-oncology, and surgery. Their etiology notably varies, encompassing a wide spectrum from benign to malignant lesions including infectious and inflammatory processes, granulomas, primary tumors or metastatic lesions. These nodules are often incidentally detected on computed tomography (CT) of the chest. According to a study by American authors GOOD CA, pulmonary nodules are among the most frequent incidental findings on chest CT, occurring in approximately 50% of smokers over the age of 50 (1). Other studies report the incidence of pulmonary incidentalomas in 15–30% of performed lung CT scans (2).

Technical advances in CT imaging of the lung parenchyma allow improved diagnosis and allow estimation of the oncological potential of these lesions.

There is an array of recommendations and guidelines for the evaluation of pulmonary nodules, which may vary slightly. The recommendations based on the Fleischner classification (3) and BTS guidelines (4) have been recently updated based on the insights from large screening studies (5). They play a crucial role in the assessment of the malignant potential of lesions, risk evaluation, and recommendation of the further management of the pulmonary nodules in daily clinical practice (6).

Small subpleural lesions are challenging for percutaneous transthoracic or transbronchial biopsy, typically resulting in low diagnostic yield (7). Therefore, it is preferred to perform a complete resection of the pathological focus. Video-assisted thorascopic surgery (VATS) is often the method of choice (8).

Subpleural lesions are invisible to surgeons during thoracoscopy and their precise location is usually performed by palpation, which can be problematic in minimally invasive approaches due to limited access through a small incision. Subsolid nodules can be difficult to palpate, and pure ground-glass nodules are impalpable (9–11). Therefore, alternative methods of visualization are required. Techniques for visualizing pulmonary nodules are divided into noninvasive, such as localization by ultrasound during surgery (12). Invasive methods involving marking with radiopaque materials such as wires, coils or fiducial markers (13, 14) or staining the resection

area with dyes (Patent Blue V, Methylene Blue, indocyanine green) under CT or bronchoscopy guidance (14–18). Dyes are particularly effective in subsolid and pure ground-glass lesions, which are not palpable (8–11). The choice of method depends on facility capabilities and the preferences of radiologists and surgeons. The ideal method should be simple, reliable, and safe.

We have chosen to use color marking with mixture of Patent Blue V and an iodine contrast agent due to its simplicity, safety, excellent results as evidenced in published studies, and its cost-effectiveness. This method allows for precise, reliable localization of lesions.

2 Materials and methods

The retrospective study protocol was approved by the ethics committee of the St. Anne's University Hospital Brno (FNUSA) in the Czech Republic. Patients were informed in detail about their disease, the proposed treatment and the procedure, and based on this information they provided their informed consent prior to the procedure.

2.1 Study population

We retrospectively analyzed data from consecutive patients with pulmonary nodules who were indicated for and underwent the extra-anatomical VATS resection with prior marking of these nodules using a mixture of blue dye and contrast agent between 2017 and 2023.

The patients indicated for VATS resection consisted of patients with new incidental findings (incidentalomas), and patients with known oncological disease with newly occurred pulmonary lesions, lesions showing size progression, or lesions with a conspicuous change in their morphological character.

All patients had available baseline CT chest scans that were acquired no longer than 8 weeks prior to the scheduled surgery. Baseline CT chest scans were either conducted at the Department of Medical Imaging at FNUSA or sent to the FNUSA for evaluation from surrounding regional hospitals in the South Moravian region.

2.2 Inclusion and exclusion criteria

All patients indicated for VATS resection were individually assessed by institutional multidisciplinary lung tumor board, which included a radiologist, surgeon, oncologist, and pulmonologist. Patients were selected for marking and subsequent surgery after the evaluation of their CT scans, pulmonary examinations (including spirometry and determination of the extent of safe lung resection), oncological assessment, and overall clinical status based on the clinical examinations by an anesthesiologist and internal medicine physician. The evaluation of CT findings was conducted according to the 2017 revised Fleischner Society recommendations and BTS guidelines. A newly diagnosed pulmonary nodule in oncological patients was considered a possible metastasis.

Criteria for VATS resection were solid subpleural nodules larger than 8 mm, subsolid nodules with a solid component larger than 6 mm persisting or progressing in size, conspicuous pure ground-glass nodules larger than 10 mm, and suspected metastatic lesions. When multiple nodules were present, further management was guided by the most conspicuous nodule. All nodules were located within 30 mm of the pleura.

Patients were not indicated for the VATS resection when there was a biopsy-verified primary pulmonary tumor or a highly suspicious finding on CT suggestive of primary pulmonary tumor, centrally located pulmonary nodules or those located more than 30 mm from the pleura. Patients with known allergies to Patent Blue V dye, iodine contrast agents, and those with a negative attitude towards the chosen method were not included in the study. Exclusion criterias were age under 18years, pregnancy, breast feeding, iodine allergy, Patent Blue V allergy, lung nodules obviously crossing parietal pleura. Figure 1

2.3 Intervention

The marking was performed on the day of the operation and scheduled in such a fashion that the VATS resection of the lesion followed as soon as possible after the marking. On the day of the procedure, a control CT chest was routinely performed for all patients in a supine position to detect any changes.

Unenhanced CT chest exams were performed on Light Speed 64VCT (GE Healthcare) and Brilliance 256 (Phillips Healthcare) machines following a local standardized protocol with slice thickness of 0.625 mm (120 kVp, 100-250 mA). Subsequently, the CT images were reconstructed to slice thicknesses of 5 mm. All images were evaluated both in the lung window (window width 1500 HU, window level -700 HU) and in the mediastinal window (window width 375 HU, window level 50 HU).

Further positioning of the patient (supine, prone and lateral decubitus) on the CT table was adapted to the location of the nodule in the lungs and anatomical conditions, to allow the most precise needle introduction to the nodule. After choosing the optimal and safe puncture path, we marked the puncture site on the patient's skin using CT coordinate points. In local anesthesia with 1% Mesocain and under aseptic conditions, we introduced the tip of a thin 22G 12 cm long needle to the lesion or its immediate vicinity.

The direction and progress of the needle were corrected using the step-by-step method so that the tip safely pointed to the point of interest and passed through the pleura only once. For nodules located near the parietal pleura of the chest wall or near the mediastinal parietal pleura, a trajectory passing through the pleura either perpendicularly or tangentially was chosen. Subsequently, pulmonary tissue was stained by instilling 0.2-0.3 ml of the marking mixture, created by mixing 0.5 ml of iodine contrast agent Omnipaque 350 mgI/mL and 1.5 ml of Patent Blue V in a 2ml syringe. The procedure was completed with a follow-up CT chest to verify the distribution of the marking mixture and to assess any potential complications.

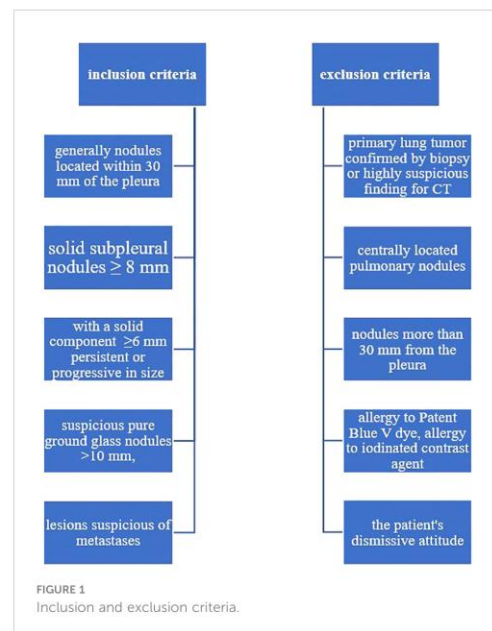
The surgeon was provided with information about the patient's position on the CT table, the localization of the injected dye in relation to the lesion, and any complications. The patient had a peripheral vein secured throughout the procedure for the administration of corticosteroids and catecholamines in case of an allergic reaction.

After the marking, patients were transferred to the operating room. Under general anesthesia and selective lung ventilation, VATS resection of the nodule was performed. The marked section was identified by visualizing the blue dye on the surface of the lungs. Figure 2.

2.4 Outcomes

The primary outcome was the success of the marking.

The criterion for successful marking was defined as clear perioperative visual identification of the blue-marked pulmonary section, enabling safe R0 resection of the lesion during VATS. The



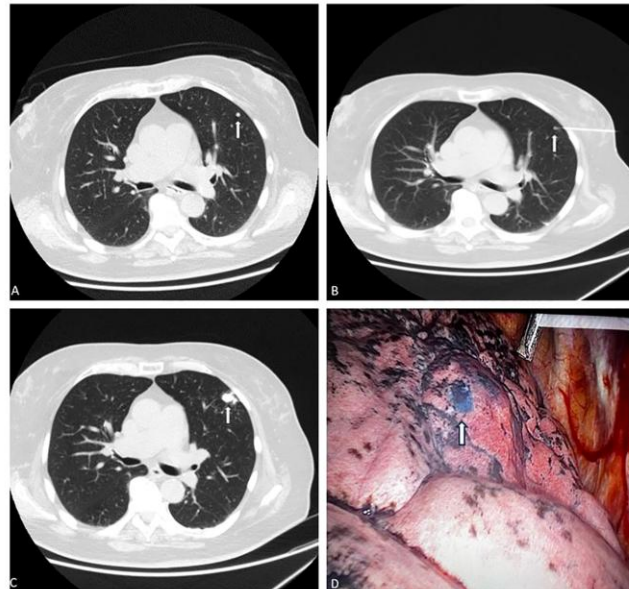


FIGURE 2

Exemplary case of subpleural lung nodule marking in one patient. Axial CT lung scan demonstrates one solid subpleural nodule in the left upper lobe, (A, B) (white arrowhead). (B) the needle tip (black/empty arrow) was inserted in the close proximity to the nodule (white arrowhead). (C) a marked nodule with a mixture of dye and contrast agent. (it is possible to see the dissolved contrast material due to the planned nodules for resection). (D) VATS imaging shows deposition of blue dye in lung tissue (arrow). The location of the dye marking correlates well with preoperative CT scans. The blue marking is clearly visible in the terrain of the anthracotic lung tissue. The lesion histologically corresponded to a malignant melanoma metastasis.

failure of marking was defined as inaccurate or impossible perioperative visual identification of the stained pulmonary section. This situation occurred in cases of either complete absence of color marking or when its spread exceeded one pulmonary segment, or in cases of uncertain identification of the marked section within the anthracotic lung tissue.

Other analyzed parameters included the morphological characteristics of the lesion (the number of lesions, their size, location in the lung parenchyma, distance from the pleura), time from marking to the surgical procedure in relation to intraoperative visibility, procedure related complications (pneumothorax, intraparenchymal hematoma) histology findings and 30days mortality. Additionally, we assessed the association of the successful marking and the history of smoking.

2.5 Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the programming language R (version 4.2.1) in the integrated development environment R studio. Results were considered as statistically significant in a case their p-value was below 0.05. Continuous variables were presented as median and interquartile range (IQR)

and categorical variables as numbers with percentages. To test the normality of continuous data Shapiro-Wilk test was performed. Statistical testing of differences between groups consisting of continuous data was performed using Mann-Whitney test as at least one of the compared groups was not normally distributed. Differences between groups consisting of categorical data were statistically tested using Fisher's test.

3 Results

3.1 Patient characteristics

The retrospective analysis identified 66 patients. In three patients, complete regression of the lesion was observed on the day of the scheduled procedure, and therefore the intended marking and surgical revision were not performed. One patient on which two markings were performed at once was excluded too. In total 62 (100%) pulmonary lesions were marked. 42 (67.7%) patients had a known oncological history. The cohort included patients aged between 26 and 78 years, with a median age of 57.0 (IQR 49.3-68.0) years. There were 33 (53.2%) women and 29 (46.8%) men. Non-smokers accounted for 44 (71.0%) of the participants, ex-smokers 7 (11.3%), and smokers 11 (17.7%), Table 1.

3.2 Successful and failed marking

Out of the 62 marked lesions, the marking at the site of the lesion was visible in 56 (90.3%) cases.

Unsuccessful marking was noted in 6 (9.7%) lesions. In 2 (3.2%) cases, the color marking had spread beyond the corresponding pulmonary segment. In 3 (4.9%) cases, the marking was not visible intraoperatively. In 1 (1.6%) marked lesion, the marking was outside of the pathological nodule.

TABLE 1 Patients' baseline and procedural characteristics.

Category	Data
Number of Patients	62
Patients Age Range, years	26-78
Patients Age, median (IQR), years	57.0 (49.3-68.0)
Female sex, n (%)	33 (53.2)
Smoking status, n (%)	
non-smoker	44 (71.0)
ex-smoker	7 (11.3)
smoker	11 (17.7)
Number of Pulmonary Nodules	62
Frequency of Pulmonary Nodules, n (%)	
Solitary pulmonary nodule	37 (59.7)
Multiple pulmonary nodules	25 (40.3)
Type of Pulmonary Nodules, n (%)	
Solid pulmonary nodule	60 (96.8)
Subsolid pulmonary nodule	2 (3.2)
Size of Pulmonary Nodules	
Size range, mm	2.0-24.0
Median (IQR), mm	28.5 (6.0-12.0)
Depth of Pulmonary Nodules	
Depth range	1.0-28.0
Median (IQR)	7.0 (4.0-12.8)
Success of Marking, n (%)	
Visible	56 (90.3)
Diffuse	2 (3.2)
Invisible	3 (4.9)
Incorrect location	1 (1.6)
Unsuccessful Marking, n (%)	6 (9.7)
Number of Incidentalomas, n (%)	30 (48.4)

(Continued)

TABLE 1 Continued

Category	Data
Success of Marking, n (%)	
Patients with Oncological Diagnosis, n (%)	42 (67.7)
Malignant Finding in Resected Tissue, n (%)	38 (61.3)
Complications, n (%)	
pneumothorax	6 (9.7)
hematoma	1 (1.6)
Time from Marking to Surgery	
Time range, min	28-149
Median (IQR), min	75.0 (IQR 65.0-85.0)

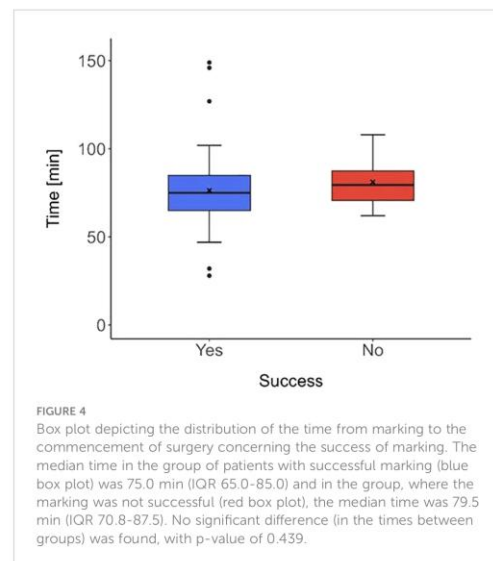
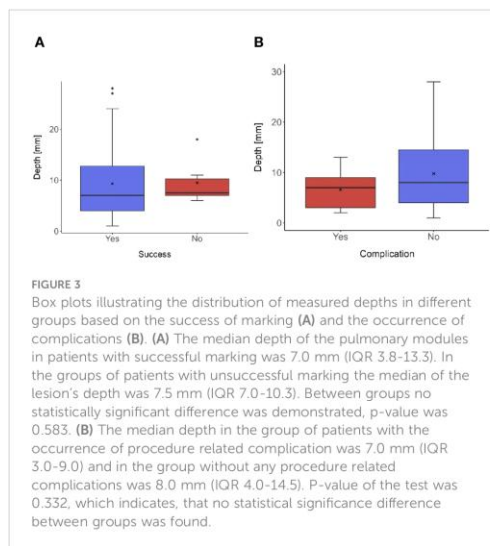
3.3 Morphological characteristics of pulmonary nodules and other analyzed parameters

Thirty-seven patients (59.7%) presented with a solitary pulmonary nodule, and 25 (40.3%) with multiple pulmonary nodules. Solid pulmonary nodules accounted for 60 (96.8%) of the cases, while subsolid pulmonary nodules were 2 (3.2%). There were no pure ground-glass nodules observed in the cohort. The smallest marked nodule was 2.0 mm in size, the largest 24.0 mm, with a median size of the lesions being 8.5 (IQR 6.0-12.0) mm. The most superficially located nodule was at a depth of 1.0 mm from the parietal pleura, and the deepest nodule was at 28.0 mm, with a median depth of 7.0 (IQR 4.0-12.8) mm. No influence of the depth of the lesion's location on the success of the marking was demonstrated ($p = 0.583$), Figure 3A. There was also no statistically significant difference of depth of the lesion's location between groups based on occurrence of complications ($p = 0.332$), Figure 3B.

Thirty (48.4%) patients presented with incidentalomas, i.e., incidental findings on CT chest scan. At the time of indication for extra-anatomical VATS resection, 30 (48.4%) patients had one follow-up CT chest, 29 (46.8%) patients had two follow-up CT chest scans, 1 (1.6%) patient had three follow-up CT chest scans, and 1 (1.6%) patient had four CT chest scans available. In one (1.6%) patient there was no information about the number of CT scans.

Forty-two (67.7%) patients had a positive history of known oncological disease. The histology analysis confirmed malignancy in 38/62 (61.3%) patients. In 31 (50.0%) cases, the metastatic process of the pre-existing oncological diagnosis (malignant melanoma, colorectum, lung, kidney, breast) was confirmed. In 6 (9.7%) patients, the primary non-small cell lung carcinoma was diagnosed, and the carcinoid was diagnosed in 1 (1.6%) patient. R0 resection was achieved in all cases.

The procedure related complications occurred in 7 (11.3%) patients. Two types of complications were observed in the cohort: pneumothorax occurred in 6 (9.7%) patients, IP intraparenchymal hematoma occurred in 1 (1.6%) patient. None of these required emergent medical procedures or affected the further course of the surgery.



The median time from the marking of the lesion to the start of the surgery was 75.0 (IQR 65.0–85.0) minutes. The shortest interval was 28 minutes, and the longest was 149 minutes. The time from the end of the marking to the beginning of the surgery did not affect the visibility and the identifiability of the marked pulmonary section, with a p-value of 0.439, Figure 4.

Additionally, no association of smoking and the visibility of the marking was observed ($p = 0.806$). Of note, the color marking was well discernible even in the field of anthracotic lung tissue, Figure 5.

4 Discussion

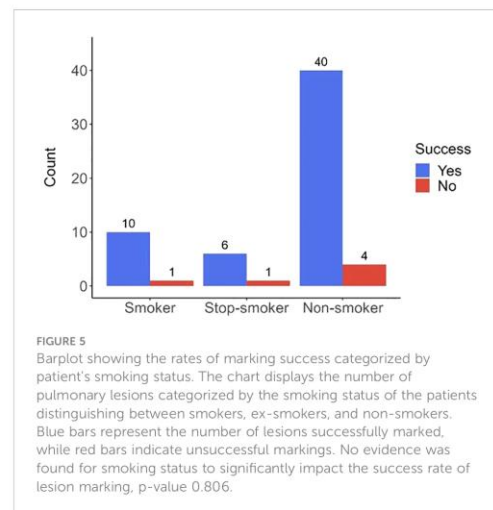
The development in the management of pulmonary nodules has been influenced by advances in preoperative CT navigation.

Recent studies concur on the key role of these technologies in enhancing the success of subsequent video-assisted thoracoscopy (VATS), especially for solitary or multiple small and subpleural pulmonary nodules, as well as for difficult-to-palpate subsolid lung lesions or impalpable pure ground-glass lesions (11). These methods allow for precise localization of pulmonary nodules (PN), facilitating their resection. Accuracy is particularly crucial when aiming to spare the patient from more burdensome surgical procedures like thoracotomy.

However, each localization method has its advantages and disadvantages. The method of introducing wires or metal coils carries the risk of dislodgement and a higher incidence of complications, such as pneumothorax and bleeding from pulmonary parenchyma (19). The use of metal coils or wires requires intraoperative navigation with X-ray fluoroscopy, increasing the radiation dose to the patient and surgeon (20). Selin Chu et al. report that the dye-marking technique with methylene blue offers shorter procedure and hospitalization times,

as well as a safer postoperative course (17). Kleedehn et al. also conclude that the use of methylene blue is as effective as wire introduction but with fewer complications (21). In a study by Yu-Wei Liu using Patent Blue V dye, a marking success rate of 96.6% was achieved (20).

The high efficacy of CT navigation using various techniques, including dyes, metal coils, hooks, or wires, has been demonstrated with technical success mostly exceeding 90% (8, 9, 14, 22). Our study is in keeping with these previously reported high successful rates. The success rate of marking in our cohort reached 90.3%. Failure was recorded in 9.7% of cases. In 3 (4.9%) cases, the marking



was not visible intraoperatively. These cases involved lesions located very shallowly under the pleura. Detailed analysis of CT scans revealed that the needle tip did not completely penetrate the pleural layer but only concavely displaced it, resulting in the marking mixture being spilled into the pleural space. In 1 (1.6%) case, the marking was outside the pathological nodule due to the nodule's close localization under the pulmonary fissure. The marking was performed close to the lesion but above the fissure, therefore the marked section has projected intraoperatively (after dissecting the fissure) into another lobe.

All marking methods using liquid dyes are susceptible to some degree of diffusion. Methylene blue, for example, is known to quickly diffuse in soft tissues, such as during breast surgeries (20). Literature suggests a significant time correlation between the marking of pulmonary lesions and surgery, with the delay advised to be as short as possible (20).

Instillation of lipiodol, the oil-based contrast agent, as a marking medium is notable for its stability and low propensity for diffusion. It can remain in the pulmonary parenchyma for several weeks (23). However, its use requires intraoperative fluoroscopic navigation, and while being water-insoluble, lipiodol represents a potential risk of pulmonary embolism (23).

At our facility, we found the method of marking using a mixture of iodine contrast agent and Patent Blue V dye to be highly effective. The iodine contrast agent clearly visualized the exact distribution of the marking mixture in the pulmonary parenchyma on control scans. According to some authors, to use of this mixture is limited by its rapid diffusion and dispersion in the pulmonary parenchyma (17, 18, 23). On the contrary, Po Chih Chang et al. (20) chose Patent Blue V for their study due to its lower tendency to disperse and lower costs. They reported an interval between marking and surgery ranging from 118 to 520 minutes, with a success rate of up to 96.6%.

In our study, marking dispersion over more than one pulmonary segment was observed in two lesions (3.2%). These patients had a history of pulmonary emphysema and COPD, suggesting a higher susceptibility to dye diffusion. However, given the small number of patients in this group, this cannot be considered significant. In the remaining patients, we did not observe dispersed marking. The longest time delay between marking and surgery was 149 minutes. It is also important to note the potential confusion between methylene blue and Patent Blue V dyes. Though both are blue, they are chemically distinct. Authors reporting dye dispersion mostly work with methylene blue. There is a lack of literature comparing the use of methylene blue and Patent Blue V in the lungs. Patent Blue V is considered to be more stable and may have therefore certain advantages over the methylene blue (23).

Chia-Ying Lin et al. (9) report poor visibility of methylene blue markings in the context of anthracotic lungs. Anthracosis is described as a negative factor affecting the visibility of markings in dust-laden lungs. Methylene blue provides a darker, more intense color, which can be problematic in an anthracotic environment. In contrast, Patent Blue V offers a brighter and lighter shade of blue, enhancing its visibility. Yi-Jen Peng et al., in their study of endoscopic dissections, compare methylene blue and Patent Blue V focusing on their dyeing effectiveness and cytotoxicity. Patent

Blue V was identified as a more suitable dye for tissues than methylene blue (23). In our study, we did not record any failures of the method related to anthracosis. We were the first to investigate the relationship between the visibility of markings in smokers, ex-smokers, and non-smokers. Statistical analysis didn't find a significant difference in the visibility of markings between groups of patients based on smoking status, with p-value of 0.806. The color marking was clearly discernible even in anthracotic lungs. However, this finding represents the experience of a single center. The validity of the result is, of course, affected by the small size of the study sample.

Complications associated with these procedures are in general of a minor nature. In our cohort, we recorded 6 (9.7%) cases of procedure related pneumothorax (PNO) and 1 (1.6%) intrapulmonary hemorrhage in connection with the marking procedure. Generally, these procedures can be considered very safe. None of our complications required urgent intervention or prevented subsequent VATS resection. However, there remains a need for careful planning and improvement in intervention techniques. A similar incidence and character of complications are reported in other studies (16–19, 21).

With the use of blue dye, whether methylene blue or Patent Blue V, allergic reactions have been reported, albeit they are extremely rare. These manifest as skin rash, hypotension, and in rare cases, anaphylactic reactions (22). We did not observe any such reactions in our cohort.

Our study has several limitations. First, the results represent the single center experience. Second, the study consists of a relatively small sample, therefore, the validity of the results needs to be interpreted with caution.

The article presents the results of a retrospective analysis of CT-guided marking of subpleural pulmonary lesions prior to planned VATS resection. The results of our study suggest that this method is safe, simple, and well applicable in clinical practice. It provides surgeons with precise visualization of otherwise perioperatively invisible lesions, allowing for the performance of minimally invasive procedures.

5 Conclusion

Our research focuses on the technique of marking subpleural lung lesions using a mixture of Patent Blue V dye and iodine contrast agent. This method has demonstrated a high success rate of 90.3%, which is comparable or superior to other published marking techniques, including the use of wires, metal coils, or dyes. Our technique allows the radiologist and surgeon to see the relationship between the color marking and the location of the lesion to be resected immediately after application on CT. This precision in localization contributes significantly to more efficient surgical planning and minimization of errors.

The advantage of this method over the introduction of wires or coils is a lower incidence of complications and significantly lower costs. One vial of Patent Blue V costs less than 3 euros, one spiral costs approximately 40 euros. Studies primarily using Methylene Blue as a dye appear in the literature, whereas studies using Patent

Blue V are quite sparse. Our research highlights that Patent Blue V exhibits greater stability to scattering, which is particularly advantageous in anthracotic environments where the color hue of Methylene Blue can be problematic.

Thanks to the incorporation of the contrast fluid into the marking mixture, the surgeon can see the localization of the staining mixture leading to the subpleural nodule and is possible to choose the most optimal resection procedure trajectory.

In this context, it is crucial to emphasize that our study is the first to analyze the stability of Patent Blue V to scattering in detail. These findings contribute to a better understanding and optimization of labeling techniques in pulmonary surgery, which has important implications for surgical practice and patient outcomes.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by the Ethics Commission of St. Anne's University Hospital Brno and the Faculty of Medicine (59ML/2021). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

References

- Good CA, Wilson TW. The solitary circumscribed pulmonary nodule; study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *J Am Med Assoc.* (1958) 166:210–15. doi: 10.1001/jama.1958.0299030008003
- Gould MK, Tang T, Liu IL, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* (2015) 191:1208–14. doi: 10.1164/rccm.201505-0990OC
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner society 2017. *Radiology.* (2017) 1:228–43. doi: 10.1148/radiol.2017161659
- Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* (2015) 2:ii1–ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168
- Zhao YR, Heuvelmans MA, Dorrius MD, van Ooijen PM, Wang Y, de Bock GH, et al. Features of resolving and nonresolving indeterminate pulmonary nodules at follow-up CT: The NELSON study. *Radiology.* (2014) 270:8729. doi: 10.1148/radiol.13130332
- Song F, Fu B, Liu M, Liu X, Liu S, Lv F. Proposal of modified lung-RADS in assessing pulmonary nodules of patients with previous Malignancies: A primary study. *Diagnostics (Basel).* (2023) 13:2210. doi: 10.3390/diagnostics13132210
- Huang MD, Weng HH, Hsu SL, Hsu LS, Lin WM, Chen CW, et al. Accuracy and complications of CT-guided pulmonary core biopsy in small nodules: a single-center experience. *Cancer Imaging.* (2019) 19:51. doi: 10.1186/s40644-019-0240-6
- Liu J, Zhang X, Li J. Uniportal VATS lobectomy versus thoracotomy lobectomy for NSCLC larger than 5 cm: A propensity score-matched study. *Thorac Cancer.* (2023) 14:489–96. doi: 10.1111/1759-7714.14771
- Lin CY, Chang CC, Huang LT, Chung TJ, Liu YS, Yen YT, et al. Computed tomography-guided methylene blue localization: single vs. Multiple lung nodules. *Front Med (Lausanne).* (2021) 8:661956. doi: 10.3389/fmed.2021.661956
- Tang X, Jian HM, Guan Y, Miao J, Liang X. Computed tomography-guided localization for multiple pulmonary nodules: a meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* (2021) 16:641–7. doi: 10.5114/wiitm.2021.104199
- Xu P, Peng X, Li W, Yu H. Image-localized body surface marking for the intraoperative localization of pulmonary ground-glass nodules. *Quant Imaging Med Surg.* (2020) 10:1801–10. doi: 10.21037/qims-19-947
- Hou YL, Wang YD, Guo HQ, Zhang Y, Guo Y, Han H. Ultrasound location of pulmonary nodules in video-assisted thoracoscopic surgery for precise sublobectomy. *Thorac Cancer.* (2020) 11:1354–60. doi: 10.1111/1759-7714.13384
- Sharma A, McDermott S, Mathisen DJ, Shepard JO. Preoperative localization of lung nodules with fiducial markers: feasibility and technical considerations. *Ann Thorac Surg.* (2017) 103:1114–20. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2016.09.112
- Mayo JR, Clifton JC, Powell TI, English JC, Evans KG, Yee J, et al. Lung nodules: CT-guided placement of microcoils to direct video-assisted thoracoscopic surgical resection. *Radiology.* (2009) 250:576–85. doi: 10.1148/radiol.2502080442
- Yanagiya M, Kawahara T, Ueda K, Yoshida D, Yamaguchi H, Sato M. A meta-analysis of preoperative bronchoscopic marking for pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg.* (2020) 58:40–50. doi: 10.1093/ejcts/ezaa050

Author contributions

VČ: Investigation, Methodology, Project administration, Validation, Writing – original draft. ZC: Investigation, Methodology, Project administration, Validation, Writing – original draft. AB: Data curation, Writing – review & editing. PC: Writing – review & editing. MK: Writing – review & editing. IC: Writing – review & editing. TH: Writing – review & editing. JR: Writing – review & editing. LS: Writing – review & editing. NJ: Formal Analysis, Writing – review & editing. JV: Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

16. Škvára D, Hořejší L, Sochorová L, Sucharovová L, Čihlář F. CT navigated localization of the pulmonal nodules before videoassisted thoracoscopy. *Ces Radiol.* (2022) 76:38–43.
17. Chu S, Wei N, Lu D, Chai J, Liu S, Lv W. Comparative study of the effect of preoperative hookwire and methylene blue localization techniques on post-operative hospital stay and complications in thoracoscopic pulmonary nodule surgery. *BMC Pulm Med.* (2022) 22:336. doi: 10.1186/s12890-022-02129-1
18. McDermott S, Fintelmann FJ, Bierhals AJ, Silin DD, Price MC, Ott HC, et al. Image-guided preoperative localization of pulmonary nodules for video-assisted and robotically assisted surgery. *Radiographics.* (2019) 39:1264–79. doi: 10.1148/rg.2019180183
19. Park CH, Han K, Hur J, Lee SM, Lee JW, Hwang SH, et al. Comparative effectiveness and safety of preoperative lung localization for pulmonary nodules: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* (2017) 151:316–28. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.017
20. Chang PC, Chou SH, Chuang CY, Yang IH, Liu YW, Shi MC, et al. Preoperative computed tomography-guided patent blue localization for pulmonary nodules: A single-center experience. *Formosan J Surg.* (2022) 55:102–8. doi: 10.4103/fjs.fjs_103_22
21. Kleedehn M, Kim DH, Lee FT, Lubner MG, Robbins JB, Ziemlewicz TJ, et al. Preoperative pulmonary nodule localization: A comparison of methylene blue and hookwire techniques. *AJR Am J Roentgenol.* (2016) 207:1334–9. doi: 10.2214/AJR.16.16272
22. Wu TT, Chang YC, Lee JM, Hung MH. Anaphylactic reaction to patent blue V used in preoperative computed tomography-guided dye localization of small lung nodules. *J Formos Med Assoc.* (2016) 115:288–9. doi: 10.1016/j.jfma.2015.04.003
23. Peng YJ, Chen CM, Li YF, Guo YT, Chen YT, Chao KH, et al. Patent blue versus methylene blue and indigo carmine as a better dye for chromodiscography: *in vitro* staining efficacy and cytotoxicity study using bovine coccygeal intervertebral discs. *Spine J.* (2023) 23:1079–87. doi: 10.1016/j.spinee.2023.02.008

PUBLIKACE 3

CHOVANEC, Z. *(corresponding author)*, I. ČAPOV, A. PEŠTÁI, M. BENEJ and M. PÁRAL. Multiple primary lung cancer - A case report and literature review; [Vícenásobné nádorové onemocnění plic kazuistika a přehled literatury]. *Klinická Onkologie* [online]. 2016, 29(4), 287–290. ISSN 0862-495X. Available at: doi:10.14735/amko2016287

Document Type: Article; Category: Oncology – SJR Q4

Anotace:

Vícenásobné nádorové onemocnění plic (MPLC) je poměrně vzácnou nozologickou jednotkou, cílem této kazuistiky bylo připomenutí a poukázání na úskalí diagnostiky a následné terapie vícenásobného nádorového onemocnění plic.

Případ: Pacientka, 62 let, po ablaci pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní ductální adenokarcinom byla indikována k operační terapii pro nemalobuněčný plicní nádor středního laloku pravé plic. Perioperačně bylo odstraněno další ložisko v dolním laloku téže plic, které bylo následně také hodnoceno jako primární plicní karcinom, tedy synchronní plicní nádor.

Závěr: Jednalo se o vzácnou nozologickou jednotku, při které je nádorové onemocnění plic prezentováno více než jedním primárním plicním ložiskem. Dělí se na synchronní nebo metachronní variantu. Synchronní forma je charakterizována záchytem ložisek v době primární diagnózy, naproti tomu u metachronního výskytu je druhý, primární plicní nádor diagnostikován s časovým odstupem. Incidence se zvyšuje díky časnější diagnostice, úspěšnější léčbě nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením intervalu pro možnost vzniku dalšího primárního plicního tumoru. Jedním z hlavních rizikových faktorů je kouření. Diagnostika je obtížnější s nutností vyloučení metastatického onemocnění. Základní informaci o povaze ložisek získáváme

z histologického došetření. U pacientů s více než jedním plicním ložiskem by měl být proveden velmi pečlivě staging, zejména v případě zvažované kurativní resekce, s vyloučením extrapulmonálních metastáz pomocí MRI mozku a celotělového PET/CT došetření.

Základem kurativní terapie je v časném stádiu onemocnění chirurgická resekce. Je preferována anatomická resekce, a to lobektomie nebo segmentektomie.

Výzvou je provedení operace u metachronní varianty, a to u pacientů, kteří v minulosti absolvovali lobektomii, a nyní jsou kandidáty chirurgické terapie pro ložisko na kontralaterální plíci. Nejedná se ani tak o terapeutickou výzvu pro chirurga, ale zejména pro anesteziologa, jehož úkolem je zajistit bezpečnou perioperační selektivní ventilaci, a nabídnout tak operátorovi přehledné operační pole u pacientů, kteří jsou schopni z funkčně plicního hlediska postoupit plánovaný resekční výkon.

Vícenásobné nádorové onemocnění plic – kazuistika a přehled literatury

Multiple Primary Lung Cancer – a Case Report and Literature Review

Chovanec Z., Čapov I., Peštál A., Beneš M., Páral M.

I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východisko: Vícenásobné nádorové onemocnění plic je poměrně vzácnou nosologickou jednotkou, cílem této kazuistiky je její připomenutí a poukázání na úskalí její diagnostiky a následné terapie. **Případ:** Pacientka, 62 let, po ablaci pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní duktální adenokarcinom byla indikována k operační terapii pro nemalobuněčný plicní nádor středního laloku pravé plic, diagnostikovaném při screeningovém vyšetření. Perioperačně bylo odstraněno další ložisko v dolním laloku téže plic, které bylo následně také hodnoceno jako primární plicní karcinom, tedy synchronní plicní nádor. **Závěr:** Jedná se o vzácnou nosologickou jednotku, při které je nádorové onemocnění plic prezentováno více než jedním primárním plicním ložiskem. Dělí se na synchronní nebo metachronní variantu. Synchronní forma je charakterizována záchytem ložisek v době primární diagnózy, naproti tomu u metachronního výskytu je druhý, primární plicní nádor diagnostikován s časovým odstupem. Incidence se zvyšuje díky dřívější diagnostice, úspěšnější léčbě nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením intervalu pro možnost vzniku dalšího primárního plicního tumoru. Jedním z hlavních rizikových faktorů je kouření. Diagnostika je obtížnější s nutností vyloučení metastatického onemocnění. Základní informace o povaze ložisek získáváme z histologického došetření. U pacientů s více než jedním plicním ložiskem by měl být proveden velmi pečlivě staging, zejména v případech zvažované kurativní resekce, s vyloučením extrapulmonálních metastáz pomocí MRI mozku a celotělového PET/CT došetření.

Klíčová slova

karcinom plic – vícenásobné nádorové onemocnění – synchronní – metachronní – diagnostika – terapie

Summary

Background: Multiple primary lung cancer is a relatively rare nosological entity. This case report is a reminder and points out the pitfalls of its diagnosis and therapy. **Case report:** A 62-year-old patient was indicated for surgical therapy for non-small cell lung cancer of the middle lobe and right lung, which were diagnosed during a screening investigation after the patient had undergone previous mastectomy of the right breast with axillary dissection for invasive ductal adenocarcinoma. Another infiltration in the lower lobe of the same lung was removed at the same time and was classified as a primary lung carcinoma; it was a synchronous lung cancer. **Conclusion:** Lung cancer presenting with more than one primary lesion in the lung is a rare nosological entity that can be classified into two types; synchronous and metachronous. Whereas synchronous cancers arise in the lung at the same time, metachronous cancers develop after treatment of the initial lesion. The incidence of multiple lung cancer is increasing due to earlier diagnosis and because successful treatment of the initial cancer at an early stage has led to an increase in patient survival, resulting in an increase in the interval between detection of the initial cancer and detection of the second. Smoking is one of the main risk factors. Diagnosis is made difficult because metastatic disease must be excluded. Basic information is obtained from a biopsy of the tumor. The staging of more than one primary lung cancer is complex and needs to be meticulous if curative resection is being contemplated. Magnetic resonance imaging of the brain and fluorodeoxyglucose positron emission tomography should be performed to evaluate for extra-thoracic metastases.

Key words

lung carcinoma – multiple cancer disease – synchronous – metachronous – diagnosis – therapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zdeněk Chovanec, Ph.D.

I. chirurgická klinika LF MU

a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: zdenek.chovanec@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 2. 2016

Přijato/Accepted: 20. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016287>

Případ

U 8 % pacientů s již prodělaným nádorovým onemocněním je diagnostikováno nové nádorové onemocnění, podobný trend je i u nádorového onemocnění plic [1].

Pacientka, 62 let, po ablací pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní ductální adenokarcinom pT2 N1b M0 a následné chemoradioterapii (CMF + radioterapie na oblast jizvy 46 Gy a uzliny 42 Gy) byla indikována k došetření pro suspektní infiltraci středního laloku pravé plic dle kontrolního PET/CT došetření (obr. 1). Jednalo se o pacientku postiženou 30 let nikotinizmem, kouřící 15 cigaret denně, tč. medikující pouze Sortis.

Dle provedeného kontrolního celotělového PET/CT z listopadu 2014 a jeho srovnáním z října 2013 bylo popsáno cípate ložisko v pátém segmentu pravé plic velikosti 25 mm s progresí o 1 mm a současně ložisko v osmém segmentu vpravo o velikosti 10 mm s progresí o 2 mm. Levá plic byla bez patologických densit a mediastinum bez lymfadenopatie nad 10 mm. Byla provedena CT navigovaná punkční biopsie ložiska z pátého segmentu s histologickou verifikací adenokarcinomu primárního plicního origa.

Pacientka byla předvedena na pneumoonkologicko-hrudní komisi I. chirurgické kliniky FN u sv. Anny v Brně se závěrem doporučujícím operační revizi cestou pravostranné torakotomie.

Před operací bylo provedeno standardně funkční plicní došetření, předoperační interní vyšetření a anesteziologické došetření se závěry – bez ventilační poruchy, interně schopna zákroku v celkové anestezii a schopna operace ASA II.

Perioperačním nálezem byl infiltrát vtahující viscerální pleuru ve středním laloku a drobné infiltrativní ložisko periferně v oblasti dolního laloku ve shodě s PET/CT došetřením (obr. 2). Byla provedena nekomplikovaná střední lobektomie a klínovité snesení infiltrátu dolního laloku s perioperačním cryotomovým vyšetřením. Dle hodnocení patologa se jednalo o možnou metastázu adenokarcinomu, nicméně morfologie také nevylučovala možnost primárního plicního tumoru.

Následně byla dokončena klasicky mediastinální lymfadenektomie ze stanic 11, 10, 7, 8, 2, 4 a operace ukončena s rozvahou vyčkání definitivní histologie. Do úvahy připadaly diagnostické možnosti, a to metastáza karcinomu prsu, metastáza plicního ložiska a ve velmi

raritním případě druhý synchronní primární plicní tumor.

Pacientka byla hospitalizována šest dnů, hrudní drenáž byla extrahována pátý pooperační den s následným propuštěním do domácí péče. Kontrolní klinické vyšetření bylo provedeno 12 dnů po propuštění. Rána byla zhojena per primam, poslechově oboustranně alveolární dýchání a kontrolní RTG plic byl v normě. Pacientka udávala pouze poruchu citlivosti v oblasti operační rány s lehkou bolestivostí bez dechové limitace.

Histologie

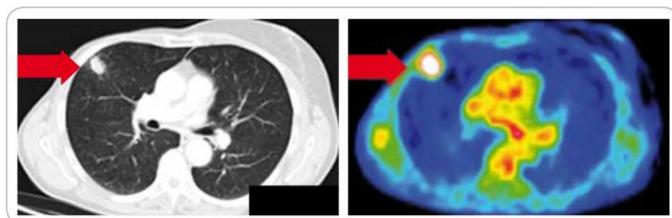
Infiltrace ve středním laloku byla histologicky hodnocena jako bělavé nádorové ložisko velikosti 16 × 12 × 25 mm. Parenchym byl tvořen více než z 90 % dominující acinární stavbou, dále drobnými úseky solidního a mikropapilárního růstu. V centrální části uzlu bylo hojně desmoplastické stroma. V nádorových buňkách byla exprese cytokeratinu CK7 s nukleární koexpresí TTF-1 při negativitě CK20. Celkem zpracováno 16 lymfatických uzlin bez metastatické nádorové infiltrace.

Uzavřeno jako středně diferencovaný acinárně dominantní plicní adenokarcinom středního laloku pravé plic bez metastatické infiltrace regionálních lymfatických uzlin (0/27), resekční linie byla hodnocena *in sano*. MKN: C342, pTNM: pT1b pN0 MX.

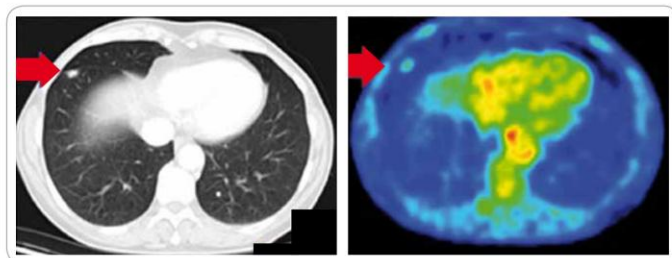
Infiltrace z dolního laloku byla hodnocena jako lobulární ložisko velikosti 8 mm subpleurálně uloženo, bez extenze na serózu. V rozsahu uzlu byla dominující papilární stavba tvořící asi 70 % neoplastického parenchymu, alternující s úseky acinárního (25 %) a mikropapilárního (5 %) růstu. V centrální části uzlu bylo hojnější desmoplastické stroma s depozity antrakotického pigmentu. V nádorových buňkách byla exprese cytokeratinu CK7 s nukleární koexpresí TTF-1, při negativitě CK20, ER, PrR a tyreoglobulinu.

Uzavřeno jako středně diferencovaný papilárně dominantní plicní adenokarcinom bez metastatické infiltrace regionálních lymfatických uzlin – MKN: C343, pTNM: pT1a pN0 MX.

Jednalo se tedy o vzácnou nozologickou jednotku, a to o synchronní vícená-



Obr. 1. PET/CT ložisko ve středním laloku.



Obr. 2. PET/CT ložisko v dolním laloku.

sobný primární plicní karcinom (multiple primary lung cancer – MPLC).

Synchronní MPLC

U synchronního výskytu jsou ložiska zachycena v době primární diagnózy. Abychom mohli hodnotit dvě a více plicních ložisek jako synchronní MPLC, musí být splněna následující kritéria:

1. Obě ložiska musí být současně maligní se separátním růstem a současným vyloučením metastázy jiného mimoplicního nádorového onemocnění.
2. Druhé ložisko nesmí být prezentováno jako metastáza primárního nádorového ložiska. Kritéria potvrzující tuto diagnostiku jsou – odlišná histologie nebo původ z jiného carcinoma *in situ*.

U stejné histologie ložisek je prezentována jiná anatomická struktura, bez postižení mediastinálních uzlin, tedy negativita N2, N3 a nepřítomnost systémových metastáz [2,3].

Metachronní MPLC

Pacienti jednou léčení pro primární nádorové plicní onemocnění mají vyšší pravděpodobnost vzniku dalšího primárního (v tomto případě sekundárního) plicního ložiska. K potvrzení diagnózy musí být splněna následující kritéria:

1. Druhé ložisko musí být maligní s vyloučením metastáz jiného mimoplicního nádorového onemocnění.
2. Tumor je považován za metachronní v případě odlišné histologie oproti primárnímu ložisku, popřípadě má-li stejnou histologii, tak by měl být interval od základního onemocnění delší čtyř nebo více let (Martini a Melamed udávají časový interval ≥ 2 roky [4]), se současným vyloučením jiných systémových metastáz [5].

Kratší interval než dva roky mezi dvěma primárními ložisky má horší prognózu, přestože je terapie obdobná jako v případě jiného metastazujícího onemocnění.

Dle TNM klasifikace 7. vydání American Joint Committee on Cancer

- Histologicky identické, oddělitelné léze ve stejném laloku jsou považovány za jeden primární tumor a jsou

klasifikovány jako T3, a nejedná se tedy o MPLC.

- Druhé ložisko stejné histologie lokalizované v jiném laloku ipsilaterálně, které bylo klasifikováno jako metastáza M1, je dnes klasifikováno jako T4 onemocnění. Proto některé případy původně klasifikované jako stadium IV nebo MPLC jsou nyní hodnoceny jako T4 onemocnění [6].

V případě multifokálního nádorového onemocnění je častěji popisován lokální růst oproti vzdálené diseminaci vyjádřené metastatickým postižením [7].

Multifokální onemocnění má charakteristický obraz na CT s ložisky různého stadia růstu od mléčného skla přes častěji až kompletně solidní uzly. Může se jednat o pomalu rostoucí ložiska, ale i ložiska s velmi agresivním růstem, proto není v některých případech možné všechna ložiska resekovat a každému případu je třeba věnovat zvláštní pozornost.

Terapie

Chirurgická terapie je indikována u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) stadia I a II, doporučována je anatomická resekce, pokud jsou tohoto operačního rozsahu pacienti schopni [8]. V poslední době se objevují články, které segmentální resekci u stadia I kladou na úroveň lobektomie co do přežití a radikality.

Mezi základní principy chirurgické léčby patří kompletní odstranění nádoru během operace bez porušení jeho celistvosti, odstranění pulmonálních a mediastinálních uzlin a peroperační vyšetření okraje resekovaného bronchu [9].

Pacienti s neresekebnými synchronními ložisky jsou indikováni k stereoradioterapii. V případě resekce jen jednoho ložiska je druhé rovněž indikováno k stereoradioterapii.

Ve stadiu I NSCLC má stereoradioterapie lepší výsledky (lokální regrese, délka přežívání) nežli konvenční radio-terapie nebo radiofrekvenční ablace. Výsledky jsou srovnatelné s chirurgickou terapií, pokud bereme v úvahu i komorbiditu [10–12].

Pro adjuvantní chemoterapii po resekovaných MPLC není dodnes stanoveno jednoznačné doporučení. Cispla-

tina jako základ adjuvantní terapie je určena pro pacienty ve stadiu II a III, jež podstoupili potenciální kurativní zákrok. Toto doporučení je odvozeno od klinického stadia III NSCLC, kdy adjuvantní terapie prodlužuje přežití ve srovnání s observací. Doporučení pro stadium I není standardizováno. Pacienti ve stadiu IA nemají z adjuvantní terapie prospěch, zatímco ve stadiu IB a tumorů větších než 4 cm je adjuvantní terapie prospěšná.

U pacientů se synchronním MPLC má nejvýznamnější prognostický význam stadium nejvíce postiženého ložiska [13].

Nejistá situace nastává v případě diagnostiky dvou synchronních nádorů ve stadiu I. Pacienti ve stadiu I s MPLC mají horší prognózu než pacienti s jedním primárním tumorem. Absolutní prospěch adjuvantní terapie v podobě cisplatinu ale nebyl prokázán. Musí být brána v úvahu velikost tumoru, komorbidita pacienta a jeho celkový stav.

Dispenzarizace

U pacientů po prodělané kompletní plicní resekci doporučuje National Comprehensive Cancer Network CT vyšetření a kontrolu lékařem každých 6–12 měsíců během prvních dvou let [14]. Poté CT bez kontrastu 1krát ročně. Dle doporučení z Chirurgické onkologie jsou kontroly onkologem nebo pneumoonkologem v prvních dvou letech v tříměsíčních intervalech, dalších třech letech v šestiměsíčních intervalech a následně 1krát ročně. Žádné dispenzární schéma ale neprokázalo, že by zvýšilo šanci na kurabilitu recidiv, které jsou ve většině případů zjištěny na podkladě symptomů [9].

Pacienti s MPLC mají vyšší riziko recurence onemocnění, nicméně prozatím není validována prospěšnost častějšího provádění CT k brzkému zachytu nového ložiska.

Významným ověřeným prognostickým faktorem je pouze omezení, popř. ukončení kouření [15].

Doporučení

MPLC je relativně vzácnou jednotkou. Nicméně její incidence se zvyšuje v dů-

sledku dřívější diagnostiky a úspěšnější léčby nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením doby možného vzniku nového primárního plicního nádoru.

Rozlišení mezi metastázou a synchronním ložiskem primárního plicního karcinomu je velmi obtížné a někdy až nemožné. Jedná-li se o synchronní ložiska NSCLC stejné histologie (která často nebývají zcela morfoloicky homogenní), může být toto rozhodnutí obtížné i pro zkušeného patologa [16]. Nicméně MPLC můžeme nově odlišit od plicní metastázy pomocí DNA fingerprintingu. Tato metoda ale není rutinně používána [17].

Výskyt synchronních nádorů představuje méně než 1 % nových případů plicního karcinomu, přesto pozorujeme vzestup incidence adenokarcinomu se stejnou histologií obou ložisek.

Solitární léze v kontralaterální plicí může být ve většině případů považována za synchronní primární plicní tumor [18].

Terapie musí být stanovena multiborovou komisí složenou z radiologa, patologa, onkologa a hrudního chirurga. Všichni pacienti s MPLC by měli být, pokud možno, kurativně léčeni. Vybraná skupina pacientů má dlouhodobé přežití.

Základem kurativní terapie je chirurgická resekce, je-li jí pacient schopen. Je preferována anatomická resekce, a to lobektomie nebo segmentektomie.

Pokud není možno provést operaci, je indikována lokální stereotaktická radioterapie.

Adjuvantní terapie je indikována ve stadiu II a III, a to dle doporučení získaných na základě léčby resekovaných NSCLC téhož stadia.

Pacienti se synchronním MPLC mají nižší přežívání a horší prognózu než pacienti s metachronním MPLC [17].

Je důležité poznamenat, že recidiva onemocnění představuje selhání léčby, zatímco vývoj nového primárního nádoru ukazuje na trvalou expozici etiologicky rizikových faktorů [1].

Závěr

U výše uvedené pacientky byly oba karcinomy v klinickém stadiu IA, ložisko resekováno ze středního laloku bylo hodnoceno jako T1b (zde byla provedena lobektomie), ložisko v dolním laloku bylo hodnoceno jako T1a a sneseno atypicky s námi uvažovaným dostatečným lemem, všech 16 exstirpovaných uzlin bylo nádoru prosto. Dle doporučení je indikována kompletující lobektomie, popřípadě vzhledem k velikosti ložiska 8mm segmentektomie.

V našem případě jsme reoperaci neprovedli, a to ze dvou důvodů. Atypicky snesené ložisko bylo s dostatečným resekčním lemem, navíc pacientka nebyla kladně nakloněna k další chirurgické intervenci.

Doporučena byla dispenzarizace bez adjuvantní terapie, jelikož nemá v tomto stadiu onemocnění přesvědčivý léčebný efekt. Dále byla naplánována brzká PET/CT kontrola s tříměsíčním odstupem od operace, i když dle prozatímných studií nezvyšuje brzký screening pravděpodobnost včasného zachycení recidivy onemocnění oproti klasicky prováděnému screeningu při jednom primárním plicním tumoru stejného stadia, přestože častěji recidivuje. Pacientce bylo doporučeno přestat kouřit, tento faktor má prozatím jako jediný prokazatelně prospěšný efekt.

Literatura

1. Xue X, Liu Y, Pan L et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer. A systemic review. *J Int Med Res* 2013; 41(6): 1779–1787. doi: 10.1177/0300060513504707.
2. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e369S–e399S. doi: 10.1378/chest.12-2362.

3. National Comprehensive Cancer Network [online]. NCCN Guidelines Version 1.2014 Non-Small Cell Lung Cancer. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
4. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(4): 606–612.
5. Shen KR, Meyers BF, Larner JM et al. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 290S–305S.
6. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1471–1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
7. Barsky SH, Cameron R, Osann KE et al. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer* 1994; 73(4): 1163–1170.
8. Finley DJ, Yoshizawa A, Travis W et al. Predictors of outcomes after surgical treatment of synchronous primary lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2): 197–205. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c814c5.
9. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. Chirurgická onkologie. Praha: Grada publishing 2014: 352.
10. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2743–2747.
11. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.
12. Dupuy DE. Treatment of medically inoperable non-small-cell lung cancer with stereotactic body radiation therapy versus image-guided tumor ablation: can interventional radiology compete? *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(8): 1139–1145. doi: 10.1016/j.jvir.2013.04.021.
13. van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117(2): 374–379.
14. Nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network. [cited 2013 March 21]. Available from: https://subscriptions.nccn.org/g_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf accessed 3/21/2013.
15. Read WL, Page NC, Tierney RM et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45(2): 137–142.
16. Capov I et al. Chirurgie orgánových metastáz. Praha: Galén 2008: 60.
17. Stinchcombe TE, Carr S, Loo BW Jr et al. Multiple primary lung cancers [online]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/multiple-primary-lung-cancers>.
18. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii56–vii64. doi: 10.1093/annonc/mds226.

PUBLIKACE 4

CHOVANEC, Z., A. PESTAL, A. BERKOVA, V. CERVENAK, I. PENKA and I. CUNDRLE. Our experience with VV ECMO-assisted surgery: case report series. *Anesteziologie A Intenzivni Medicina* [online]. 2025, **36**(1), 34–38. ISSN 1805-4412. Available at: doi:10.36290/aim.2025.001

Document Type: Article; IF = 0,1; median IF ANESTHESIOLOGY – 1,700; Quartile by IF ANESTHESIOLOGY Q4; Quartile by AIS ANESTHESIOLOGY Q4

Nejenom tato publikace, ale zejména možnost operativy v naší nemocnici za pomoci Veno-venozní extrakorporální membránová oxygenace (VV ECMO) by bez spolupráce s Anesteziologicko-resuscitační klinikou fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, pod vedením prof. MUDr. Ivana Čundrleho, Ph.D., nebyla možná. Jedná se o metodu mimotělní podpory poskytující náhradu plicních funkcí, umožňující oxygenaci a současně eliminaci oxidu uhličitého z krve. V našem případě byla tato technika zajištění plicních funkcí nabídnuta a úspěšně realizována i u pacientů s metachronním primárním plicním nádorovým onemocněním po předchozí kurativní resekci na kontralaterální plíci, a to v podobě provedené lobektomie. Tuto možnost kurativní resekce u vybraných pacientů s nádorovým onemocněním popisuje ve své práci i Suzuki a kolektiv (142).

V rámci naší práce byli referovaní pacienti rozděleni do dvou skupin, a to na pacienty s elektivní a akutní podporou VV ECMO.

Anotace:

Od února 2019 do listopadu 2024 bylo ve Fakultní nemocnici u svaté Anny v Brně provedeno 15 hrudních operací s asistencí VV ECMO. Mezi pacienty bylo 5 žen a 10 mužů s průměrným věkem 60 let. Sedm pacientů podstoupilo elektivní operaci, 5 z nich bylo operováno v rámci onkologie, dva pro benigní etiologie. Osm pacientů jsme operovali urgentně: jednoho s

bronchopleurální píštělí po pneumonektomii, dalšího s poraněním trachey a masivním únikem vzduchu, dva s empyémem, dva s pneumotoraxem (ruptura abscesu), jednoho s expandující bulou a jednoho s nekrózou plicního laloku.

V našem případě byla většina elektivních operací s asistencí VV ECMO provedena z onkologické indikace. Konkrétně byla provedena jedna pravostranná a jedna levostranná lobektomie po předchozí levostranné/pravostranné lobektomii, jedna pravostranná klínovitá resekce u pacienta po levostranné lobektomii a metastazektomie (maligní melanom) u pacienta po pneumonektomii. U jednoho pacienta s malatickou průdušnicí byla provedena lobektomie. V rámci neonkologické indikace byla provedena operace u jednoho pacienta s rozsáhlou nitrohruční strumou komprimující průdušnici, který nemohl podstoupit selektivní intubaci. Provedena byla levostranná hemithyroidektomie. Posledním pacientem v našem souboru byl pacient s recidivujícím pneumotoraxem v terénu bulózního emfyzému, který podstoupil bullektomii.

Indikací k akutní VV ECMO asistované operaci byly především plicní infekce v terénu ARDS. Jeden pacient s plicním abscesem s COVID-19 + pneumonií, dva s plicní nekrózou, jeden pacient s těžkou komunitní pneumonií a dva s empyémem. V rámci ostatních případů byla indikace operace u jednoho pacienta s expandující bulou způsobující respirační selhání vyžadující prodlouženou umělou ventilaci, další pacient s bronchopleurální fistulací po pravostranné pneumonektomii a dva pacienti s iatrogenním pneumomediastinem/pneumotoraxem (trauma trachey po intubaci, perzistentní pneumotorax po neúspěšné hrudní drenáži). U elektivních operací s asistencí VV ECMO nebyly zaznamenány žádné pooperační komplikace. Akutní operace za asistence VV ECMO byla komplikována u pěti pacientů (2x hemotoraxem, 1x hemoperitoneem, 1x infekcí v tříse v místě zavedení kanyly a 1x hematodem v oblasti musculus iliopsoas po nesprávném umístění

sací kanyly). Tři z těchto komplikací (oba případy hemotoraxu a hemoperitonea) byly indikovány k akutní chirurgické revizi.

U elektivních operací s asistencí VV ECMO byla doba podpory ECMO jeden den. Zatímco u akutních operací s asistencí VV ECMO byl medián doby podpory ECMO 9 (2-15) dnů. Žádný z pacientů během operace nezemřel. U elektivních případů byla 30denní mortalita 0 %. V akutních případech byla 30denní mortalita 37,5 % (všichni pacienti zemřeli na komplikace spojené s ARDS). Medián délky hospitalizace byl 7 (5-10) dnů u elektivních a 30 (19-77) dnů u akutních případů.

Pacienti, u nichž není možná selektivní intubace a/nebo ventilace, která je nezbytná k provedení hrudní operace, mohou mít prospěch z použití VV ECMO. V naší sérii kazuistik jsme potvrdili, že morbidita a mortalita pečlivě vybraných pacientů v rámci elektivní operativy je velmi nízká, a současně že z použití VV ECMO mohou mít prospěch také pacienti s respiračním selháním vyžadujícím chirurgickou léčbu, kteří by bez jejího použití nebyli schopni podstoupit tento typ léčby. V tomto případě je v rámci základního onemocnění morbidita a pooperační mortalita vysoká.

Our experience with VV ECMO-assisted surgery: case report series

Chovanec Z.^{1,2}, Pestal A.^{1,2}, Berkova A.^{1,2}, Cervenak V.^{2,3}, Penka I.^{1,2}, Cundrle I.^{2,4}

¹1st Department of Surgery St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³Department of Medical Imaging, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁴Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO) is a technique of extracorporeal support that facilitates blood gas exchange, enabling the complete replacement of lung function for a specified duration, such as during surgery. By using this method, we are able to provide surgical treatment to highly selected patients who would otherwise be unable to undergo thoracic surgery, including tracheal/carinal surgery and high-risk one-lung ventilation due to previous lung resection or severe lung impairment. This case series presents our experience with elective and acute ECMO-assisted thoracic surgery (excluding lung transplantation and cardiac surgery).

Key words: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, thoracic surgery, acute respiratory distress syndrome.

Naše zkušenosti s VV ECMO asistovanou chirurgií – série kazuistik

Abstrakt: Veno-venózní extrakorporální membránová oxygenace (VV ECMO) je metoda mimotělní podpory zajišťující adekvátní oksygenaci a eliminaci oxidu uhličitého. Touto metodou jsme schopni poskytnout chirurgickou léčbu vysoce selektovaným pacientům, kteří by jinak nemohli podstoupit hrudní operaci (tracheální/karínální chirurgie, rizikové ventilace jedné plíce z důvodu předchozí resekce plic nebo těžkého poškození plic). Tato série kazuistik představuje naše zkušenosti s elektivní a akutní hrudní chirurgií asistovanou VV ECMO (kromě transplantace plic a kardiokirurgie).

Klíčová slova: VV ECMO, hrudní chirurgie, akutní respirační selhání.

Introduction

To facilitate access to vascular structures and bronchi, lung resection surgery is typically performed with selective intubation and ventilation on a collapsed (non-ventilated) lung. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one example of a medical condition that can make one-lung ventilation difficult or impossible. Other examples include a previous pneumonectomy, a planned lobectomy in a patient who has already undergone a bilobectomy or lobectomy on the other side, and severe bullous emphysema of the lung that remains untreated. Also, selective intubation might not be possible for patients who have tracheal stenosis, tracheomalacia, injured tracheobronchial tree, or pressure on the tracheobronchial tree from the outside (mediastinum).

The thoracic surgeon must anticipate these non-standard situations and, if necessary, consider a possible alternative to ensure safe surgery with adequate ventilation. One option that may completely replace

lung ventilation is veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO). VV ECMO support facilitates blood gas exchange and can entirely replace lung function for a specified duration, such as during surgery [1]. Unlike cardiopulmonary bypass, VV ECMO can continue post-thoracic surgery for days or weeks. With its use, we are able to offer safe surgical treatment to highly selected patients in whom benefits outweigh the risks. Despite its potential benefits, the intraoperative use of VV ECMO in thoracic surgery remains rare, often reserved for transplant surgery departments [2].

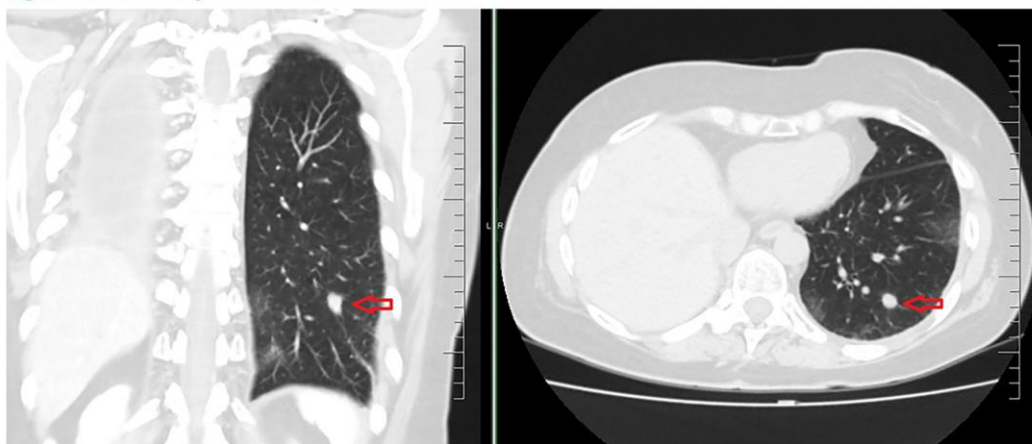
In our cases, the indications for elective VV ECMO-assisted surgery included either impossible or high-risk selective intubation and/or one-lung ventilation in patients who were otherwise functionally capable of lung resection. Indications for acute VV ECMO-assisted surgery were surgical interventions in patients with respiratory failure (ARDS) including empyema, lung abscess, bronchopleural fistula, and massive air-leak and lung necrosis.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Ivan Cundrle Jr., M.D., Ph.D., ivan.cundrle@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2024; Článek přijat k tisku: 15. 1. 2025

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2025;36(1):34-38

Fig. 1. Metastases of malignant melanoma, labeled with an arrow

Presentation of Cases

Between February 2019 and November 2024, fifteen VV ECMO-assisted thoracic surgeries were done at St. Anne's University Hospital in Brno. The patients included 5 women and 10 men with a mean age of 60 years. Seven patients underwent elective surgery, including five lung tumor resections and two cases of benign etiology. Eight patients were operated on urgently: one with a post-pneumonectomy bronchopleural fistula, another with a tracheal injury and massive air leak, two with empyema, two with pneumothorax (abscess rupture), one with an expanding bulla, and one with lung lobe necrosis.

In both elective and acute settings, the Cardiohelp ECMO system with HLS heparin coated sets by Maquet (Getinge Group) were used. Before the surgery in elective cases, we performed percutaneous cannulation under ultrasound guidance directly in the operating room. We performed cannulation in the intensive care unit in the same manner for acute cases. We inserted suction cannulae 23-25 F into the femoral vein and returned cannulae 19-21 F to the jugular vein. We always performed the priming of the ECMO circuit with saline, without adding any heparin. We administered only a bolus of heparin of 2000 J prior to the cannulation, leaving patients completely without anticoagulation peri- and postoperatively. We started ECMO in the same manner in acute cases, but in the intensive care unit.

In elective cases, airways were secured with orotracheal intubation and total intravenous anesthesia with propofol infusion was used. We monitored the depth of anesthesia using the bispectral index (BIS) and maintained it at BIS 40-60. During elective surgery, we completely disconnected patients from the ventilator once they reached 50 ml/kg of ECMO blood flow, enabling them to remain apneic throughout the entire procedure. In acute settings, 50 ml/kg of ECMO blood flow was usually not enough to maintain sufficient oxygenation (most of the patients were septic). Therefore, during the surgery, we selectively intubated these patients (Robertshaw endobronchial tube 37-41 Fr) and performed one-lung ventilation as well. Should the patients fail to wean off VV ECMO within 24 hours, our plan was to start anticoagulation with

heparin at a target aPTT of 1.5–2 fold, contingent on the occurrence of bleeding. However, we weaned all elective cases from ECMO within 24 hours after surgery.

The typical indication for elective VV ECMO-assisted surgery was lung resection in a patient after a previous resection (lobectomy or pneumonectomy) on the contralateral lung, where reduced pulmonary reserve makes one-lung ventilation unsafe. Most of the surgeries were performed due to lung tumors. Specifically, one right-sided and one left-sided lobectomy were done after a left/right-sided lobectomy, one right-sided wedge resection was done in a patient after left-sided lobectomy, and metastasectomy (malignant melanoma) was performed in a patient after pneumonectomy (Fig. 1). One patient with tracheomalacia had lobectomy and one with an intrathoracic goiter compressing the trachea, who was unable to undergo selective intubation, had left hemithyroidectomy. Finally, the last patient, who had a history of three pneumothoraces and bullous emphysema, underwent bullectomy (Fig. 2).

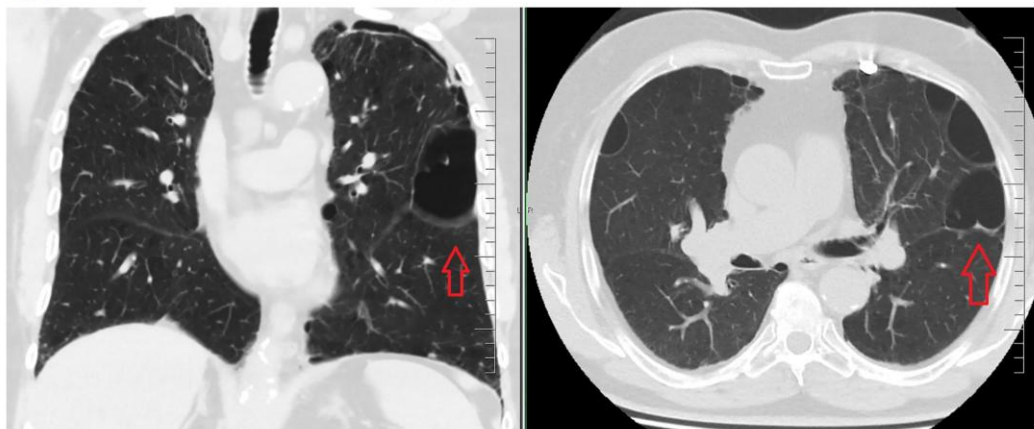
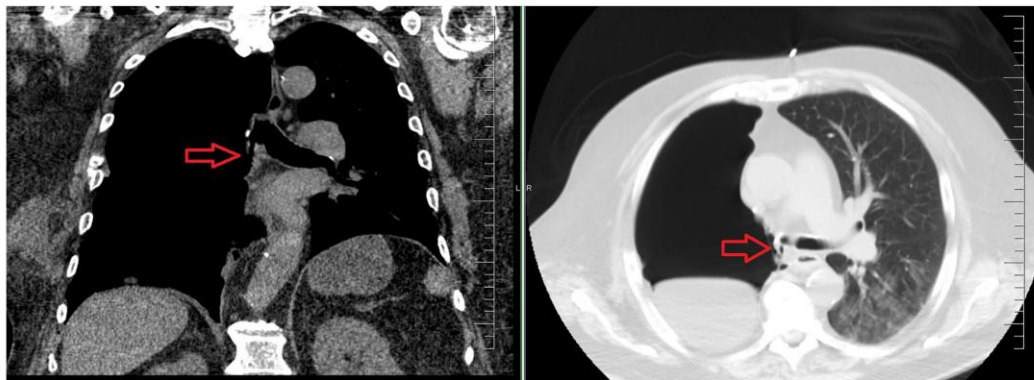
Indications for acute VV ECMO-assisted surgery were mainly infections in the field of ARDS (one lung abscess in a patient with COVID-19 pneumonia, two lung necroses in a patient with severe community-acquired pneumonia, and two cases of empyema). The remaining cases included one expanding bulla causing respiratory failure necessitating prolonged artificial ventilation, one bronchopleural fistulation after right pneumonectomy (Fig. 3), and two patients with iatrogenic pneumomediastinum/pneumothorax (one post-intubation tracheal trauma, one pneumothorax after failed drainage). Table 1 summarizes the details for all cases.

There were no postoperative complications in elective VV ECMO-assisted surgery. Acute VV ECMO-assisted surgery was complicated in five patients (two with hemothorax, one with hemoperitoneum, one with infection in the groin at the site of cannula insertion, and one with hematoma in the area of the iliopsoas muscle after suction cannula malposition). Three of these complications (both cases of hemothorax and the hemoperitoneum) required acute surgical revision.

Tab. 1. Patient characteristics

No.	Sex	Age	Indication	Diagnosis	Co-morbidity	Procedure	No. of procedure	ECMO duration (days)	Postoperative complications	30-day mortality yes = 1	Hospital LOS
1	W	60	elective	Left lower lobe melanoma metastases	Post right pneumonectomy	Wedge resection, thoracotomy	1	1	no	0	7
2	W	66	elective	NSCLC left upper lobe	Tracheal malacia	Lobectomy, VATS	1	1	no	0	10
3	M	71	elective	MPLC right upper lobe	After left lower lobectomy	Lobectomy, right, open thoracotomy	1	1	no	0	10
4	M	78	elective	Emphysema bullosum, left sided pneumothorax	Impossible one-lung ventilation	LVRS (bullectomy), open thoracotomy	1	1	no	0	7
5	W	51	elective	MPLC left lobe	After right lower lobectomy	Lobectomy, open thoracotomy	1	1	no	0	5
6	M	78	elective	Intrathoracic goiter	Tracheal compression	Hemithyroidectomy, sternotomy	1	1	no	0	8
7	M	72	elective	MPLC right upper lobe	After left lower lobectomy	Wedge resection, open thoracotomy	1	1	no	0	5
8	M	75	acute	Broncho pleural fistulation	Post right pneumonectomy	Bronchial suture, omentoplasty, open thoracotomy	2	2	Musculus psoas hematoma	1	19
9	W	26	acute	Empyema gr. II	ARDS	Surgical treatment, VATS	3	18	Hemothorax	1	18
10	M	54	acute	Empyema grill	ARDS	Surgical treatment, open thoracotomy	1	1	no	0	38
11	M	49	acute	Expansive bulla	CHOPN, severe pulmonary hypertension	Wedge resection, open thoracotomy	1	1	no	0	63
12	W	60	acute	Pneumothorax, pneumomediastinum, tracheal injury	ARDS	Tracheal suture, Open thoracotomy	1	14	no	1	14
13	M	64	acute	Pneumothorax after failed drainage	ARDS	Wedge resection, open thoracotomy	1	3	Hemoperitoneum (patient after recent hemicolectomy)	0	21
14	M	60	acute	Pulmonary abscess, pneumothorax, empyema,	ARDS	Wedge resection, open thoracotomy	3	14	Infection at the cannulation site	0	100
15	M	33	acute	Lung necrosis right upper and left lower lobe	ARDS	2x Lobectomy, open thoracotomy	3	16	Hemothorax	0	90+ still counting

ARDS – acute respiratory distress syndrome; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; LOS – length of stay; LVRS – lung volume reduction surgery; MPLC – multiple lung cancer; NSCLC – non small cell lung cancer; VATS – video assisted thoracoscopic surgery; VV ECMO – veno-venous extracorporeal membrane oxygenation.

Fig. 2. Persistent pneumothorax in the field of panlobular emphysema**Fig. 3.** Bronchopleural fistulation after right-sided pneumonectomy

In elective VV ECMO-assisted surgeries, the duration of ECMO was one day, whereas in acute VV ECMO-assisted surgeries, the median duration of ECMO was 9 (2-15) days. None of the patients died during surgery. In elective cases, the 30-day mortality was 0%. In acute cases, the 30-day mortality was 37.5% (all patients died of complications related to ARDS). The median of hospital length of stay was 7 (5-10) days and 30 (19-77) days in elective and in acute cases, respectively.

Discussion

The primary indication for VV ECMO-assisted surgery in our 15 patients was the difficulty or impossibility of one-lung ventilation due to lung impairment or previous lung resections. Impossible selective intubation was the reason in two cases only (tracheomalacia, external tracheal compression). The risk of complications and mortality during elective VV ECMO-assisted surgery was very low. This implies that a small group of patients who would not normally be able to undergo surgery due to their inability to tolerate one-lung ventilation or selective intubation could safely undergo lung resections. A significant mortality rate occurred in acute cases, and bleeding frequently complicated the

postoperative course, partly due to the anticoagulation required for ECMO. However, the underlying disease caused the mortality, and all ECMO-associated complications resolved.

Jet ventilation, apneic ventilation with high-flow oxygen, or intubation through the surgical field into the distal trachea can provide oxygenation/ventilation in situations where selective intubation is impossible due to obstructions, tracheomalacia, or airway surgery [3]. Barotrauma can complicate jet ventilation, which limits its use in obese patients with COPD [3]. Endotracheal oxygenation, which involves high oxygen flow through a small probe, is an easy technique for oxygenation. However, without ventilation, it can cause hypercapnia, which can lead to hypercapnic acidosis. Furthermore, the duration of apnea, ideally limited to 30 minutes [4], frequently fails to provide adequate time for surgery. Periodical cross-field intubations may prolong surgery time and require frequent cooperation between the surgical and anesthesia teams.

Similar ventilation techniques, extended by intermittent conventional ventilation, can also be used for patients in whom airways could be secured, but one-lung ventilation is not possible or is associated with

a high risk of pulmonary injury. However, these techniques reduce surgical clarity and usually allow only rapid and relatively easy procedures (talc, biopsy, and wedge resection).

As an alternative to the above options, the use of cardiopulmonary bypass, extracorporeal CO₂ removal (ECCO2R), or ECMO (VV for lung resection only, VA for surgery involving both the heart and large vessels) can be considered. High doses of anticoagulation are required for cardiopulmonary bypass, and its use may not extend beyond the operating room. ECCO2R is good for carbon dioxide elimination, but oxygenation is poor, and therefore some combination with (ultraprotective) ventilation is necessary. ECMO, on the other hand, does not have these limitations, can be managed without anticoagulation, provides an excellent gas exchange, and its use can be extended for the postoperative period. We have exclusively used the VV ECMO in our cases.

The use of VV ECMO has been described in cases of tracheobronchial tree resection, carina resection, sleeve lobectomies [5–7], tracheobronchial tree injury [8, 9], and cases of large mediastinal tumors causing tracheal compression [10]. Moreover, VV ECMO has been used to support a wide range of procedures where reduced pulmonary

reserve makes one-lung ventilation impossible or unsafe. Oey et al. [11] described the resection of an emphysematous bulla after a previous pneumonectomy. Tsunetzuka et al. reported resection of bullae in the sense of lung volume reduction surgery (LVRS) in severe emphysema [12]. VV ECMO has also been used during lung resection surgery following previous resections, such as lobectomies and pneumonectomies on the contralateral lung [13].

Several authors have described the use of VV ECMO in ARDS patients who underwent limited lung resections for aspergillosis or lung abscess [14, 15], persistent massive air leak [16], or lung necrosis [17].

Conclusion

Patients in whom selective intubation and/or ventilation is not possible but who require surgery may benefit from VV ECMO. Morbidity and mortality rates in carefully selected patients for VV ECMO-assisted elective lung resection surgery are very low. Patients with respiratory failure requiring surgical treatment may also benefit from VV ECMO. In this case, morbidity and post-operative mortality are high, but related to the underlying disease.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o použití AI: Autoři prohlašují, že při psaní tohoto odborného článku nepoužili žádnou formu umělé inteligence. Všechny informace a analýzy jsou výsledkem jejich vlastního výzkumu, zkušeností a úsudku s důrazem na relevantní literaturu, primární zdroje a konzultace s odborníky v oboru. **Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. Autoři ZCh, AP, AB, VC, IP a IC se podíleli na tvorbě a finální úpravě článku. **Financování:** žádné. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

REFERENCES

- McRae K, De Perrot M. Principles and indications of extracorporeal life support in general thoracic surgery. *J Thorac Dis*. 2018;10:5931-46.
- Rinieri P, Peillon C, Bessou J-P, Veber B, Falcoz P-E, Melki J, et al. National review of use of extracorporeal membrane oxygenation as respiratory support in thoracic surgery excluding lung transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47:87-94.
- Bourgain J-L, Chollet M, Fischler M, Gueret G, Mayne A. Guide d'utilisation de la jet-ventilation en chirurgie ORL, trachéale et maxillo-faciale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2010;29:720-7.
- Fraiali LcRL, Sheffer LcLA, Steffenson JL. Pulmonary and Cardiovascular Effects of Apneic Oxygenation in Man. *Anesthesiology*. 1973;39:588-96.
- Horita K, Itoh T, Furukawa K, Katayama Y, Ohnishi H, Natsuaki M. Carinal Reconstruction Under Veno-Venous Bypass Using a Percutaneous Cardiopulmonary Bypass System. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;44:46-9.
- Lang G, Taghavi S, Aigner C, Charchian R, Matilla JR, Sano A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Resection of Locally Advanced Thoracic Tumors. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92:264-70.
- Lei J, Su K, Li XF, Zhou YA, Han Y, Huang LJ, et al. Ecmo-assisted carinal resection and reconstruction after left pneumonectomy. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:89.
- Korvenoja P, Pitkanen O, Berg E, Berg L. Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Surgery for Bronchial Repair. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86:1348-9.
- Voelckel W, Wenzel V, Rieger M, Antretter H, Padosch S, Schobersberger W. Temporary extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute traumatic lung injury. *Can J Anaesth*. 1998;45:1097-102.
- Felten M-L, Michel-Cherqui M, Puyo P, Fischler M. Extracorporeal Membrane Oxygenation Use for Mediastinal Tumor Resection. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010;89:1012.
- Oey I. Post-pneumonectomy video-assisted thoracoscopic bullectomy using extracorporeal membrane oxygenation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001;20:874-6.
- Tsunetzuka Y, Sato H, Tsubota M, Seki M. Significance of Percutaneous Cardiopulmonary Bypass Support for Volume Reduction Surgery with Severe Hypercapnia. *Artificial Organs*. 2000;24:70-8.
- Redwan B, Ziegeler S, Freermann S, Nique L, Semik M, Lavae-Mokhtari M, et al. Intraoperative veno-venous extracorporeal lung support in thoracic surgery: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Dec;21(6):766-72. doi: 10.1093/icvts/ivv253. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26362622.
- Souilamas R, Souilamas JL, Alkamees K, Hubsch J-P, Boucherie J-C, Kanaan R, et al. Extra corporal membrane oxygenation in general thoracic surgery: a new single veno-venous cannulation. *J Cardiothorac Surg*. 2011;6:52.
- Brenner M, O'Connor JV, Scalea TM. Use of ECMO for Resection of Post-Traumatic Ruptured Lung Abscess With Empyema. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010;90:2039-41.
- Suk P, Šrámek V, Čundrlí I. Extracorporeal Membrane Oxygenation Use in Thoracic Surgery. *Membranes*. 2021;11:416.
- Eadington T, Oommen K. The role of extracorporeal membrane oxygenation in thoracic surgery – a narrative review. *Shanghai Chest*. 2022;6:22-22.

PUBLIKACE 5

SVOBODA, Michal, Ivan CUNDRLE JR, Marek PLUTINSKY, Pavel HOMOLKA, Ladislav MITAS, **Zdenek CHOVANEC**, Lyle J. OLSON and Kristian BRAT. New models for prediction of postoperative pulmonary complications in lung resection candidates. *Erj Open Research* [online]. 2024, **10**(4, Article 00978-2023). ISSN 2312-0541. Available at: doi:10.1183/23120541.00978-2023

Document Type: Article; IF = 4,000; median IF RESPIRATORY SYSTEM – 2,300; Quartile by IF RESPIRATORY SYSTEM Q1; Quartile by AIS RESPIRATORY SYSTEM Q1

Následující práce publikace 5 a 6 vycházejí z výzkumu v rámci grantového projektu NU21-06-00086 Ministerstva zdravotnictví České republiky (Trénink dechových svalů jako způsob pre-habilitace před plicním resekcčním zákrokem).

Pátá publikace se věnuje posouzení nově vytvořených modelů sloužících k predikci pooperačních plicních komplikací (postoperative pulmonary complication, PPC) po plánovaném resekcčním plicním výkonu.

Klíčovou roli v predikci PPC mají modely stratifikující toto riziko. Mezi klíčovými faktory snižujícími PPC jsou předoperační optimalizace respirace, zanechání kouření a respirační prehabilitace (což jsou předoperačně ovlivnitelné faktory).

Předoperační zhodnocení rizikovosti operace vychází z doporučení Evropské respirační společnosti (European respiratory society, ERS) z roku 2009 (98). Jak bylo také diskutováno v úvodní části této práce. Klíčovými prvky k posouzení zdatnosti pacienta k plicní resekcii jsou spirometrické došetření s forsírovaným jednosekundovým výdechovým objemem (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) a difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) a spiroergometrické došetření v podobě

zátěžového kardiorespiračního testu (cardiopulmonary exercise testing, CPET). Hodnoty FEV1 i DLCO nad 80 % predikované hodnoty podle dokumentu ERS umožňují provést resekci až do rozsahu pneumonektomie. Naproti tomu, hodnota pod 80 % náležité hodnoty kteréhokoli z těchto parametrů značí, že by měl pacient podstoupit i CPET. Při CPET vyšetření je klíčovým parametrem vrcholová hodnota spotřeby kyslíku (peak VO₂, VO₂max), měřeno v ml/min/kg. Hodnota VO₂max nižší než 10 ml/min/kg kontraindikuje provedení resekčního výkonu. U hodnot vyšších než 10 ml/min/kg se provádí kalkulace, jak velkou část parenchymu lze odstranit tak, aby pooperační hodnota VO₂max zůstala nad 10 ml/min/kg. Důležité je podotknout, že pacienti parametru VO₂max před plicní resekci velmi často nedosáhnou, jelikož je tento parametr ovlivněn mimo jiné vůlí pacienta, užíváním beta blokátorů anebo přítomností chronické obstrukční plicní nemoci. Nepřekvapí proto, že celá řada studií považuje VO₂max za nepřesný prediktor pooperačních plicních komplikací, především v porovnání s ventilační efektivitou (sklonem V'E/V'CO₂, poměr mezi minutovou ventilací (V'E) a produkcí oxidu uhličitého (V'CO₂)).

Hodnota časově průměrné koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu, (End-tidal partial pressure of CO₂, PETCO₂) změřena po 2 minutách klidového dýchání, se ukázala být také dobrou alternativou k zátěžovému parametru sklonu (slope) V'E/V'CO₂, kdy prospektivní multicentrické studie prokázaly stejný prognostický potenciál klidového PETCO₂ a sklonu V'E/V'CO₂ v predikci pooperačních plicních komplikací. Klidové PETCO₂ se tak stává vhodnou alternativou zátěžového vyšetření pro stratifikaci rizika pacientů před plicní resekci tam, kde spiroergometrie buď není dostupná, nebo ji pacient nemůže/nechce podstoupit.

V našem případě byly zkoumány dva nové modely predikující riziko PPC, jejichž součástí byly nově slope V'E/V'CO₂ (použit u pacientů schopných podstoupit spiroergometrické vyšetření) a klidový PETCO₂ (u pacientů bez spiroergometrické vyšetření).

Oba modely byly vytvořeny a následně validovány na prospektivních datech od 423 pacientů, kteří byly náhodně rozděleny na derivační (n=310) a validační (n=113) kohortu. Analýza byla provedena pomocí binárního klasifikačního modulu (receiver operating characteristic, ROC) s De-Longovým testem a hodnocením plochy pod křivkou (area under the curve, AUC). AUC rizikových skóre byly 0,795 (95% CI: 0,739–0,851) a 0,793 (95% CI: 0,737–0,849). Nebyly zjištěny žádné rozdíly v AUC mezi derivační a validační kohortou. Závěrem lze konstatovat velmi dobré prediktivní vlastnosti obou vytvořených modelů hodnocení rizika PPC.

Hlavním omezením této studie bylo, že prediktivní nástroje dosud nebyly hodnoceny na větší externí validační kohortě. Dalším omezením je, že nástroje nejsou vhodné pro hodnocení rizika úmrtí, protože se týkají pouze PPC. Omezený počet úmrtí v našich kohortách neumožnil vyvinout vhodné modely pro predikci úmrtí. Dále pacienti s ppo vrcholu $\dot{V}O_2 < 10$ ml/min/kg byli ze studie vyloučeni, protože jsou ve shodě s platnými doporučeními kontraindikováni k operační terapii. To by mohlo snížit prediktivní hodnotu vrcholové $\dot{V}O_2$ a u ~30 % pacientů nám chybí údaje o arteriálních krevních plynech (arterial blood gas, ABG). Vzhledem k neúplnosti údajů nebyly parametry ABG do vícerozměrných modelů zahrnuty.



New models for prediction of postoperative pulmonary complications in lung resection candidates

Michal Svoboda^{1,2}, Ivan Cundrle Jr^{1,3,4}, Marek Plutinsky^{1,5}, Pavel Homolka^{4,6}, Ladislav Mitás^{1,7}, Zdenek Chovanec^{1,8}, Lyle J. Olson⁹ and Kristian Brat^{1,3,5}

¹Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic. ²Institute of Biostatistics and Analyses, Ltd, Brno, Czech Republic. ³International Clinical Research Center, St Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic. ⁴Department of Anesthesiology and Intensive Care, St Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic. ⁵Department of Respiratory Diseases, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic. ⁶Department of Sports Medicine and Rehabilitation, St Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic. ⁷Department of Surgery, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic. ⁸First Department of Surgery, St Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic. ⁹Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

Corresponding author: Kristian Brat (Brat.Kristian@fnbrno.cz)



Shareable abstract (@ERSpublications)

Two models with improved ability to predict postoperative pulmonary complications in patients scheduled for lung resection surgery may improve preoperative algorithms as they stratify risk based on more relevant parameters <https://bit.ly/3xUzdyY>

Cite this article as: Svoboda M, Cundrle I Jr, Plutinsky M, et al. New models for prediction of postoperative pulmonary complications in lung resection candidates. *ERJ Open Res* 2024; 10: 00978-2023 [DOI: 10.1183/23120541.00978-2023].

Copyright ©The authors 2024

This version is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 4.0. For commercial reproduction rights and permissions contact permissions@ersnet.org

Received: 8 Dec 2023
Accepted: 16 April 2024

Abstract

Introduction In recent years, ventilatory efficiency (minute ventilation (V_E)/carbon dioxide production (V_{CO_2}) slope) and partial pressure of end-tidal carbon dioxide (P_{ETCO_2}) have emerged as independent predictors of postoperative pulmonary complications (PPC). Single parameters may give only partial information regarding perioperative hazards. Accordingly, our aim was to create prediction models with improved ability to stratify PPC risk in patients scheduled for elective lung resection surgery.

Methods This *post hoc* analysis was comprised of consecutive lung resection candidates from two prior prospective trials. All individuals completed pulmonary function tests and cardiopulmonary exercise testing (CPET). Logistic regression analyses were used for identification of risk factors for PPC that were entered into the final risk prediction models. Two risk models were developed; the first used rest P_{ETCO_2} (for patients with no available CPET data), the second used V_E/V_{CO_2} slope (for patients with available CPET data). Receiver operating characteristic analysis with the De-Long test and area under the curve (AUC) were used for comparison of models.

Results The dataset from 423 patients was randomly split into the derivation (n=310) and validation (n=113) cohorts. Two final models were developed, both including sex, thoracotomy, "atypical" resection and forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity ratio as risk factors. In addition, the first model also included rest P_{ETCO_2} , while the second model used V_E/V_{CO_2} slope from CPET. AUCs of risk scores were 0.795 (95% CI: 0.739–0.851) and 0.793 (95% CI: 0.737–0.849); both $p < 0.001$. No differences in AUCs were found between the derivation and validation cohorts.

Conclusions We created two multicomponental models for PPC risk prediction, both having excellent predictive properties.

Introduction

Surgery remains the preferred treatment of early-stage (IA–IIIA) lung cancer due to benefits on long-term survival [1]. However, postoperative pulmonary complications (PPC) remain a major problem within the 30-day postoperative period, contributing to increased morbidity and mortality, decreased quality of life, prolonged duration of hospitalisation and intensive care unit (ICU) stay, and economic burden [2–4]. 30-day postoperative mortality rates after lung resection range from 2.3% to 3% [5, 6] and from 6.6% to 7.5% [4, 7], depending on surgical technique and extent of resection.



<https://doi.org/10.1183/23120541.00978-2023>

ERJ Open Res 2024; 10: 00978-2023

A recognised factor associated with PPC is patient preoperative functional status. Guidelines of the European Respiratory Society (ERS) and the American College of Chest Physicians (ACCP) [8, 9] emphasise the important role of spirometry and assessment of diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (D_{LCO}). Patients with impaired lung function may also benefit from risk stratification by cardiopulmonary exercise testing (CPET) [8, 9]. Despite adherence to the ERS/ACCP guidelines, postoperative morbidity and mortality rates remain high, especially when compared to other elective surgeries including reported 30-day mortality rates of 0.15% for cholecystectomy [10] and 0.08% for appendectomy [11].

In recent years, it has been demonstrated that for patients evaluated by CPET, peak oxygen consumption (peak $\dot{V}_{O_2}$), previously considered to be the gold standard exercise parameter for risk assessment, is a suboptimal predictor of PPC [7, 12–14]. In contrast, ventilatory efficiency (minute ventilation ($\dot{V}_E$)/carbon dioxide production ($\dot{V}_{CO_2}$) slope) and partial pressure of end-tidal carbon dioxide (P_{ETCO_2}) have been demonstrated to be independent predictors of PPC [7, 12, 15, 16]. Indeed, $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ slope has been proposed to be included in preoperative functional assessments [17].

Single parameters for clinical risk prediction may give only partial information regarding periprocedural hazards. Accordingly, our aim was to identify factors associated with the development of PPC and create prediction models with improved ability to stratify PPC risk in patients scheduled for elective lung resection surgery. We created two scores – the first for patients able to undergo CPET (for patients with available CPET data) and the second for patients unable (or unwilling) to undergo CPET (for patients with no available CPET data).

Methods

Subjects

This *post hoc* analysis comprised consecutive lung resection candidates (with confirmed or highly suspected lung tumour) from two prior prospective trials conducted at two sites in the Czech Republic (St. Anne's University Hospital in Brno and University Hospital Brno). Inclusion requirements were ability to undergo CPET and age ≥ 18 years. Exclusion criteria included inoperable tumour (lung resection not performed) and/or contraindication for lung resection due to low predicted postoperative peak $\dot{V}_{O_2}$ [8]. Both studies were registered at ClinicalTrials.gov (NCT03498352 and NCT04826575), conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the local Ethics Committees of St. Anne's University Hospital in Brno (reference No. 19JS/2017; reference No. 2G/2018; reference No. 03G/2021) and University Hospital Brno (references No. 150617/EK and No. 14-100620/EK). All participants provided written informed consent for participation in the study.

Pulmonary function tests

All patients completed pulmonary function tests as reported previously [12] in accordance with the ERS and American Thoracic Society (ATS) technical standards [18, 19]. The tests included D_{LCO} with PowerCube Diffusion+ (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Germany) and spirometry with the ZAN100 device (nSpire Health, Inc., USA). The analysed spirometry measures included forced expiratory volume in 1 s (FEV_1), forced vital capacity (FVC) and the FEV_1/FVC ratio. FEV_1 and FVC were analysed as % of the predicted values, with FEV_1/FVC analysed as a ratio. In the 2017–2021 period, the ECCS93 reference values were used [20], while after 2021, the Global Lung Function Initiative (GLI) equations were introduced in both centres [21]. D_{LCO} values were recorded as % of the predicted values; in the 2017–2021 period, the Crapo reference values were used [22], while after 2021, the GLI equations were introduced in both centres [23].

Z-scores for FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC were calculated using the official ERS online calculator [24].

Cardiopulmonary exercise testing

All individuals had a symptom-limited CPET as previously reported [12] prior to surgery on an electronically braked bicycle ergometer (Ergometrics 800®, Ergoline, Bitz, Germany) with a 12-channel electrocardiography unit (AT-104®, Schiller AG, Baar, Switzerland). For the analysis of expired gases and quantities, a PowerCube-Ergo® cardiopulmonary exercise system (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer, Germany) was used. At the end of the rest period and during maximal effort, blood gas analyses were performed using the ABL90 Flex Plus® (Radiometer Medical ApS, Denmark) system. Carbon dioxide output ($\dot{V}_{CO_2}$), $\dot{V}_{O_2}$, tidal volume (VT), dead space to tidal volume ratio (V_D/V_T), breathing frequency (f_b), $\dot{V}_E$, P_{ETCO_2} , respiratory exchange ratio and $\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2}$ slope were among the analysed CPET measures.

Postoperative pulmonary complications

Pulmonary complications were defined as in previous studies [4, 12, 15, 25, 26] and assessed from the first 30 postoperative days or from the hospital stay, and included the following conditions: pneumonia (chest radiograph infiltrates+fever and/or leukocytosis/leukopenia and/or purulent sputum production); atelectasis (chest radiograph signs+bronchoscopy with plug being removed); respiratory failure requiring mechanical ventilation (noninvasive or invasive ventilation); adult respiratory distress syndrome (bilateral chest radiograph infiltrates+arterial partial pressure of oxygen/fraction of inspired oxygen <300) [27], prolonged air leak (presence of air leak from the chest tube on the 5th postoperative day) [28] and tracheostomy. In addition, hospital length of stay (LOS), ICU LOS and type (thoracotomy versus video-assisted thoracic surgery (VATS)) and extent of surgical procedure (atypical resection, lobectomy, bilobectomy, pneumonectomy) were recorded. In the multivariate model, “atypical resection” included wedge resection or segmentectomy, while “atypical resection – no” included lobectomy or larger anatomical resection.

Statistical analyses

Categorical parameters were described by absolute and relative frequencies. Independence of two categorical parameters was tested by the Pearson chi square test or the Fisher exact-test. Numerical parameters were described by valid n, mean±SD and median supplemented by the 5th and 95th quantile. Differences between the two groups were tested by the independent t-test or Mann–Whitney U-test, depending on normality of the data that was evaluated by the Shapiro–Wilk test.

Univariate and multivariate logistic regression were used for identification of risk factors for PPC. Statistically significant parameters from basic description (potential confounding factors) were included in univariate regressions. Multivariate models included statistically significant parameters identified by univariate regression. The forward stepwise method for selection was used. Odds ratios (OR) were supplemented by 95% confidence intervals (CI). Spearman correlation coefficients were calculated to assess correlation of these parameters. Statistically significant parameters ($p < 0.05$) from multivariate logistic regression were entered into the final risk prediction models. Two risk models were developed: the first used rest P_{ETCO_2} (for patients with no available CPET data); the second used V_E/V_{CO_2} slope (for patients with available CPET data). Receiver operating characteristic (ROC) analysis with the DeLong test and area under the curve (AUC) were used for comparison of these models (scores). ROC analysis was also used for comparison of results from the derivation and validation cohorts.

Due to the low number of events (deaths) in both cohorts, we were unable to develop any model for prediction of death risk. However, 30-day and 90-day mortality rates were summarised by survival analysis methods. Kaplan–Meier curves were constructed for visualisation of survival probability. Cox models for proportional hazards were used for hazard ratio (HR) calculation.

Analysis was performed using SPSS Statistics 24 and R 4.2.0 software; p -values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

In total, data from 423 patients were included in the analysis. This dataset was randomly split into the derivation ($n=310$) and validation ($n=113$) cohorts on a 3:1 ratio basis. The derivation cohort (three-quarters of dataset) was used for models and risk scores development while the validation cohort (a quarter of dataset) was used to test the models.

Basic characteristics of study cohorts

Basic demographic characteristics of the derivation cohort are presented in table 1. 75 (24.2%) patients from the derivation cohort ($n=310$) had PPC. Patients with PPC were significantly more likely to have COPD, lobectomy or thoracotomy (all $p < 0.001$) compared to the group without PPC. In contrast, patients without PPC more frequently underwent atypical lung resection. Patients with PPC had significantly worse lung function, lower rest P_{ETCO_2} , higher V_E/V_{CO_2} slope and a longer hospital LOS and ICU LOS (table 1).

Univariate logistic regression and ROC analysis – identification of risk factors

A total of 44 factors or parameters were entered in the univariate logistic regression and ROC analysis. Of these, a total of seven factors were included in the multivariate analysis; the other parameters were omitted due to collinearity or correlation of similar parameters (e.g., V_E/V_{CO_2} slope and V_E/V_{CO_2} ratio or FEV₁ % predicted, FEV₁ Z-score and FEV₁/FVC). The results of ROC analysis are presented in supplementary table S1.

TABLE 1 Subject characteristics of study group (derivation cohort; n=310)

	Pulmonary complications		p-value
	No [#]	Yes [‡]	
Age years	n=235	n=75	0.324
Mean±SD	61.6±13.8	64.4±9.3	
Median (5th and 95th quantile)	65.0 (30.0–77.0)	66.0 (48.0–76.0)	
Sex, male	121 (51.5)	51 (68.0)	0.012
BMI kg·m⁻²	n=235	n=75	0.654
Mean±SD	27.9±5.4	28.5±6.0	
Median (5th and 95th quantile)	27.7 (19.8–37.4)	27.2 (19.9–41.4)	
COPD	48 (20.4)	31 (41.3)	<0.001
Pneumonectomy	6 (2.6)	0 (0.0)	0.342
Bilobectomy	7 (3.0)	2 (2.7)	0.999
Lobectomy	92 (39.1)	59 (78.7)	<0.001
Atypical resection	128 (54.5)	17 (22.7)	<0.001
Thoracotomy	112 (47.7)	53 (70.7)	<0.001
FEV₁ % pred	n=232	n=74	0.004
Mean±SD	93.2±19.9	85.5±19.1	
Median (5th and 95th quantile)	93.0 (59.0–127.0)	83.5 (46.0–118.0)	
FEV₁ Z-score	n=229	n=73	0.013
Mean±SD	−0.73±1.20	−1.12±1.11	
Median (5th and 95th quantile)	−0.84 (−2.90–1.16)	−1.10 (−2.95–0.67)	
FVC % pred	n=231	n=74	0.136
Mean±SD	95.4±18.1	92.1±19.3	
Median (5th and 95th quantile)	94.0 (67.0–129.0)	91.0 (63.0–128.0)	
FVC Z-score	n=225	n=73	0.234
Mean±SD	−0.81±1.08	−0.92±1.18	
Median (5th and 95th quantile)	−0.82 (−2.71–1.00)	−1.01 (−2.76–1.17)	
FEV₁/FVC %	n=225	n=74	<0.001
Mean±SD	78.6±8.5	73.8±9.7	
Median (5th and 95th quantile)	79.3 (63.0–91.5)	73.5 (56.6–88.7)	
FEV₁/FVC Z-score	n=225	n=73	<0.001
Mean±SD	0.07±1.14	−0.45±1.19	
Median (5th and 95th quantile)	0.10 (−1.91–2.01)	−0.42 (−2.57–1.31)	
D_{LCO} % pred	n=224	n=73	0.024
Mean±SD	84.7±21.5	78.1±22.1	
Median (5th and 95th quantile)	83.0 (51.2–123.0)	78.5 (46.0–120.0)	
Rest P_{ETCO₂} mmHg	n=235	n=75	<0.001
Mean±SD	29.8±4.5	27.4±4.4	
Median (5th and 95th quantile)	30.0 (21.7–37.0)	27.6 (19.2–34.7)	
V_E/V_{CO₂} slope	n=235	n=75	<0.001
Mean±SD	29.5±6.2	32.8±7.0	
Median (5th and 95th quantile)	28.8 (21.1–39.9)	31.6 (23.0–44.1)	
Length of hospitalisation, days	n=235	n=75	<0.001
Mean±SD	6.54±3.11	13.65±7.82	
Median (5th and 95th quantile)	6.00 (3.00–12.00)	11.00 (7.00–30.00)	
Length of stay in intensive care unit, days	n=235	n=75	<0.001
Mean±SD	3.12±1.82	6.60±4.69	
Median (5th and 95th quantile)	3.00 (1.00–7.00)	5.00 (2.00–16.00)	

Data are presented as n (%) unless indicated otherwise. Bold type for p-values indicates statistical significance. "Atypical resection" includes segmentectomy and wedge resection. BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC: Tiffeneau index; D_{LCO}: diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide; P_{ETCO₂}: pressure of end-tidal carbon dioxide; V_E/V_{CO₂}: ventilatory efficiency (for carbon dioxide). #: n=235; ‡: n=75.

Multivariate logistic regression – risk scores development

Two final models (multivariate logistic regression) are presented in table 2. Numerical parameters were categorised according to the best cut-off value (FEV₁/FVC ≤75%, rest P_{ETCO₂} ≤28 mmHg and V_E/V_{CO₂} slope ≥33) based on ROC analysis and our previous studies [12]. Both models included sex, thoracotomy, resection other than wedge ("atypical") and FEV₁/FVC ratio as risk factors. In addition, the first model

TABLE 2 Risk factors for pulmonary complications: multivariate regression (derivation cohort; n=310)

	Model 1				Model 2			
	Primary model		Final model		Primary model		Final model	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Sex, male	2.459 (1.293–4.673)	0.006	2.455 (1.292–4.665)	0.006	2.281 (1.218–4.273)	0.010	2.281 (1.218–4.273)	0.010
Thoracotomy – yes	1.934 (1.023–3.659)	0.042	1.907 (1.014–3.585)	0.045	1.857 (0.992–3.478)	0.053	1.856 (0.999–3.456)	0.050
Atypical resection – no	0.228 (0.115–0.454)	<0.001	0.229 (0.115–0.456)	<0.001	0.250 (0.128–0.489)	<0.001	0.250 (0.128–0.489)	<0.001
FEV ₁ /FVC %	0.945 (0.913–0.979)	0.002	0.947 (0.915–0.980)	0.002	0.953 (0.921–0.987)	0.007	0.953 (0.921–0.987)	0.006
D _{LCO} % pred	1.002 (0.987–1.018)	0.748			1.000 (0.985–1.015)	0.990		
Rest P _{ETCO₂} ≤28 mmHg	0.878 (0.816–0.943)	<0.001	0.881 (0.822–0.943)	<0.001				
V _E /V _{CO₂} slope ≥33					1.052 (1.002–1.104)	0.040	1.052 (1.005–1.101)	0.029

Statistically significant differences are indicated in bold. “Atypical resection” includes segmentectomy and wedge resection. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC: Tiffeneau index; D_{LCO}: diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide; P_{ETCO₂}: pressure of end-tidal carbon dioxide; V_E/V_{CO₂} slope: ventilatory efficiency (for carbon dioxide).

also included rest P_{ETCO₂}, while the second model used V_E/V_{CO₂} slope from CPET. ORs for risk of PPC for all included factors are presented in table 2.

Calculated risk of PPC during the first 30 postoperative days is summarised in figure 1. The two prediction tools yielded similar results. Women with higher values of FEV₁/FVC and rest P_{ETCO₂} (or lower values of V_E/V_{CO₂} slope, respectively) undergoing a wedge resection *via* VATS approach had the lowest risk of PPC – around 2%. In contrast, men with decreased FEV₁/FVC and rest P_{ETCO₂} (or higher values of V_E/V_{CO₂} slope, respectively) undergoing lobectomy or bilobectomy *via* open thoracotomy had the greatest risk of PPC development – >75% (figure 1). The concordance of the two risk scores was also shown by ROC analysis (figure 2), where AUCs of risk scores were 0.795 (95% CI: 0.739–0.851) and 0.793 (95% CI: 0.737–0.849), respectively (figure 2). There was no significant difference between the AUCs of the two models (p=0.867).

Validation of risk scores

Validation of risk scores was performed on the independent validation cohort (n=113). Comparison of parameters included in the scores for both cohorts is presented in table 3. There were no statistically significant differences between the cohorts. Figure 3a,b summarises the comparison of the discrimination ability of these scores between derivation and validation cohorts. There were no statistically significant differences in AUCs on comparison of the derivation and validation cohorts (p=0.063 and p=0.173, respectively).

90-day overall survival according to PPC

As an additional exploratory analysis, 90-day overall survival was evaluated and patients without PPC were compared with those with PPC. Only two patients (0.9%) without PPC died within the first 90 postoperative days, while eight patients (10.7%) died in the group with PPC. Kaplan–Meier curves are presented in supplementary figure S1. PPC were observed to be a statistically significant risk factor of 90-day postoperative mortality (HR 13.04; 95% CI: 2.77–61.40; p=0.001).

Discussion

We developed two novel risk models for prediction of PPC in lung resection candidates. The two models had comparable predictive properties for both the derivation and validation cohorts. Both models are composed of five parameters (sex, FEV₁/FVC, extent of resection, surgical technique and V_E/V_{CO₂} slope for patients with CPET, and sex, FEV₁/FVC, extent of resection, surgical technique and rest P_{ETCO₂} if CPET is not available).

As PPC have been found to be the main determinant of 30-day postoperative mortality [3], identification of patients at risk is a key strategy to improve postoperative outcomes. The current ERS/ACCP guidelines recommend FEV₁ and D_{LCO} measurements as part of routine preoperative evaluation [8, 9]. While spirometry and D_{LCO} assessment have a reasonable negative predictive value in patients with preserved lung function [29], patients with a predicted postoperative (ppo) FEV₁ of <40% or <30% were observed with 16–50% [30, 31] and approaching 60% rates of postoperative mortality [32], respectively. FVC

a)

			Women	Men
Thoracotomy – no	Atypical resection – yes	FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} >28	2.1	4.6
		FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	5.0	10.3
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} >28	5.5	11.3
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	12.3	23.5
	Atypical resection – no	FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} >28	8.4	16.7
		FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	18.0	32.4
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} >28	19.6	34.9
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	37.0	56.3
Thoracotomy – yes	Atypical resection – yes	FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} >28	4.9	10.1
		FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	11.0	21.3
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} >28	12.1	23.2
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	24.8	42.0
	Atypical resection – no	FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} >28	17.7	32.0
		FEV ₁ /FVC >75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	34.0	53.1
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} >28	36.5	55.8
		FEV ₁ /FVC ≤75 and rest P _{ETCO₂} ≤28	58.0	75.2

b)

			Women	Men
Thoracotomy – no	Atypical resection – yes	FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	2.7	5.4
		FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	5.7	11.0
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	6.7	12.7
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	13.5	24.2
	Atypical resection – no	FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	10.2	18.9
		FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	20.0	33.7
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	22.7	37.4
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	39.1	56.7
Thoracotomy – yes	Atypical resection – yes	FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	5.8	11.1
		FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	11.8	21.5
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	13.6	24.4
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	25.7	41.3
	Atypical resection – no	FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	20.1	33.9
		FEV ₁ /FVC >75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	35.5	52.9
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope <33	39.3	56.9
		FEV ₁ /FVC ≤75 and V _E /V _{CO₂} slope ≥33	58.6	74.3

FIGURE 1 a) Risk of pulmonary complications (%) during 30 post-operative days – patients with cardiopulmonary exercise testing (CPET) data not available. b) Risk of pulmonary complications (%) during 30 post-operative days – patients with available CPET data. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC: Tiffeneau index; P_{ETCO₂}: pressure of end-tidal carbon dioxide; V_E/V_{CO₂}: ventilatory efficiency (for carbon dioxide). “Atypical resection” includes segmentectomy and wedge resection. Part a presents risk assessment for patients with unavailable CPET data, part b for patients with available CPET data.

wasn't significantly different between groups with and without PPC. Indeed, FVC is not included in any of the guidelines on preoperative functional assessment [8, 9]. Similarly, a decreased ppo D_{LCO} has a fair predictive value [33], even in patients with a normal FEV₁ [34]. In our study, both FEV₁ and D_{LCO} were associated with PPC in the univariate model, but compared to FEV₁, the Tiffeneau index (FEV₁/FVC) had better predictive properties. For this reason and considering the limitations of FEV₁ mentioned above, we used FEV₁/FVC in the multivariate model instead of FEV₁. D_{LCO} failed to predict PPC in the multivariate model.

Peak V_{O_2} predicts PPC and mortality only if calculated ppo peak V_{O_2} is <10 mL·min⁻¹·kg⁻¹. Patients with such values are considered inoperable [8, 9]. Values of ppo peak V_{O_2} >10 mL·min⁻¹·kg⁻¹ are

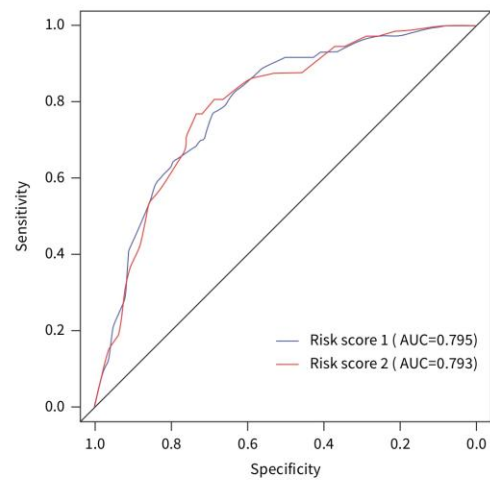


FIGURE 2 Comparison of risk scores – receiver operating characteristic analysis (derivation cohort; n=310). Risk score 1 contains rest P_{ETCO_2} ; Risk score 2 contains V_E/V_{CO_2} slope. AUC: area under the curve; P_{ETCO_2} : pressure of end-tidal carbon dioxide; V_E/V_{CO_2} : ventilatory efficiency (for carbon dioxide).

disputed regarding their role in prediction of PPC [7, 12–17]. However, a number of previous studies have demonstrated that both V_E/V_{CO_2} slope and resting P_{ETCO_2} are independent predictors of PPC for lung resection surgery candidates [7, 12, 15–17]. These parameters relate more directly to ventilation, sharing nearly the same physiological determinants, *i.e.*, dead-space ventilation and hyperventilation [7, 12, 15]. In our study, V_E/V_{CO_2} slope and resting P_{ETCO_2} were independently associated with PPC and constituted important components of the newly developed prediction tools.

TABLE 3 Comparison of derivation and validation cohorts in components of risk scores

	Cohort		p-value
	Derivation [#]	Validation [#]	
Sex, male	172 (55.5)	65 (57.5)	0.709
Atypical resection	145 (46.8)	54 (47.8)	0.853
Thoracotomy	165 (53.2)	62 (54.9)	0.765
FEV₁/FVC %			0.633
Mean±SD	77.4±9.1	77.8±9.3	
Median (5th and 95th quantile)	78.6 (62.2–91.0)	78.9 (62.9–91.0)	
≤75%	110 (36.9)	34 (32.4)	0.405
rest P_{ETCO_2} (mmHg)			0.362
Mean±SD	29.2±4.6	29.1±4.6	
Median (5th and 95th quantile)	29.6 (20.7–36.0)	28.8 (22.1–37.0)	
≤28 mmHg	119 (38.4)	44 (38.9)	0.918
V_E/V_{CO_2} slope			0.080
Mean±SD	30.3±6.5	31.4±6.4	
Median (5th and 95th quantile)	29.5 (21.6–42.3)	30.8 (23.2–43.0)	
≥33	86 (27.7)	41 (36.3)	0.090
Pulmonary complications	75 (24.2)	33 (29.2)	0.296

Data are presented as n (%) unless indicated otherwise. “Atypical resection” includes segmentectomy and wedge resection. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; FVC: forced vital capacity; FEV₁/FVC: Tiffeneau index; P_{ETCO_2} : pressure of end-tidal carbon dioxide; V_E/V_{CO_2} : ventilatory efficiency (for carbon dioxide). [#]: n=310; [†]: n=113.

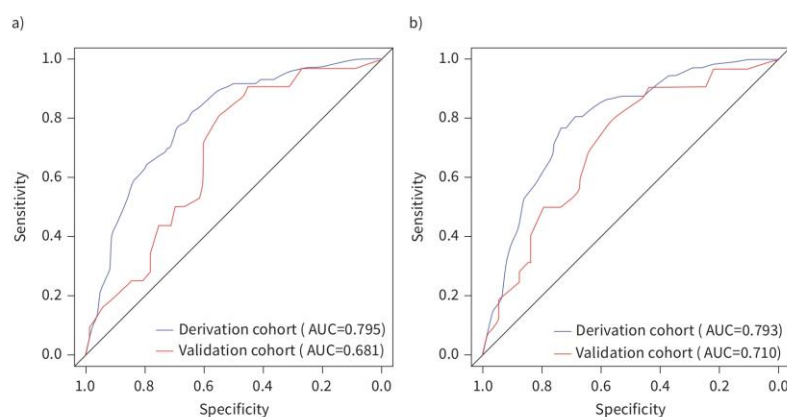


FIGURE 3 a) Risk score 1 (with rest P_{ETCO_2}) – comparison of derivation and validation cohort – receiver operating characteristic (ROC) analysis. b) Risk score 2 (with V'_E/V'_{CO_2} slope) – comparison of derivation and validation cohort – ROC analysis. AUC: area under the curve; P_{ETCO_2} : pressure of end-tidal carbon dioxide; V'_E/V'_{CO_2} : ventilatory efficiency (for carbon dioxide).

In previous years, various composite scores have been introduced for PPC prediction based on demographic, lung function and other score-based data [9, 35], the former having an insufficient focus on PPC if viewed from the perspective of current knowledge. In addition, in prior studies scores were constructed with retrospective or registry-based data. In contrast, the new predictive models described herein are based on prospective multicentre data from two separate cohorts/studies. In addition, the incorporation of V'_E/V'_{CO_2} slope and P_{ETCO_2} measurement introduces more specific parameters associated with PPC; the predictive value of both parameters has been demonstrated in a number of previous studies and replicated in different centres [7, 13–17]. V'_E/V'_{CO_2} slope is a potential therapeutic target, though there remains some potential controversy about its role in lung resection surgery [36]. Due to the shared underlying pathophysiology of V'_E/V'_{CO_2} slope and rest P_{ETCO_2} , the two parameters can be used as mutual surrogates [7, 37]. Despite this fact, rest P_{ETCO_2} shouldn't be viewed as superior to V'_E/V'_{CO_2} slope. Indeed, CPET still has an important role in preoperative assessment as calculated values of ppo peak V'_{O_2} $<10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ are strongly indicative of PPC and mortality risk [8, 9]. Therefore, the most appropriate role of rest P_{ETCO_2} appears to be in those patients unable or unwilling to undergo the test or if CPET is unavailable.

We incorporated surgery-related factors, including technique and extent of resection. The introduction of modern surgical techniques (VATS and robotic-assisted thoracic surgery (RATS)), decreasing volume of lung tissue loss with lung parenchyma-sparing surgery (segmentectomy or atypical/wedge resection) [38] or implementation of the Enhanced Recovery After Thoracic Surgery (ERATS) protocol has clearly resulted in a decreased rate of PPC and postoperative mortality in the last decade [39]. Robotic surgery alone has also decreased the rate of in-hospital postoperative mortality by ~50%, compared to open thoracotomy [40]. An important consideration is that surgery-related factors are modifiable, *i.e.* the type of surgery and extent of resection can be discussed within the multidisciplinary team and with the patient.

Interpretation of the calculated risk

An important question is what extent of calculated risk should be perceived as acceptable, increased or prohibitive for lung resection. In a recent study, the risk of PPC in patients with preserved lung function was 9% [29], while it was 14.5–17% or even 25% in less selected populations [3, 4, 12]. In view of these data, we suggest that acceptable risk of PPC shouldn't exceed 30%, while a >50% risk is prohibitive for surgical treatment. Patients with a calculated risk of PPC between 31% and 50% should participate in risk-reducing programmes/strategies. However, we can't give an exact guidance, as the latter should routinely be discussed with the patient and within the interdisciplinary team.

Limitations

The main limitation of our work is that the predictive tools have not yet been evaluated in a larger external validation cohort. A second limitation is that the tools are not suitable for mortality risk assessment as they

relate only to PPC, since the limited number of deaths in our cohorts did not permit development of suitable models for mortality prediction. Third, patients with ppo peak $V'_{O_2} < 10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ have been excluded as they are considered inoperable in agreement with the current guidelines [8, 9]. This might reduce the predictive value of peak V'_{O_2} . Fourth, in ~30% of patients, we lack data on arterial blood gases (ABG). Due to the data incompleteness, we didn't include ABG parameters in the multivariate models. As data for D_{LCO} were recorded only as % of predicted, we were not able to calculate Z-scores for D_{LCO} . Despite these limitations, we believe the models described represent an incremental improvement in PPC prediction and merit consideration for routine use in clinical practice.

Conclusion

We created two multicomponental models/scores for PPC risk prediction, both having excellent predictive properties. We suggest that the models be used in daily clinical practice.

Provenance: Submitted article, peer reviewed.

Acknowledgements: We would like to thank all the participating physicians for their effort and all recruited patients for their willingness to share their data with the scientific community.

Data availability: The datasets generated and analysed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

This study is registered at www.clinicaltrials.gov with identifier number NCT03498352.

Ethics statement: This study was approved by the local Ethics Committees of St Anne's University Hospital in Brno (reference numbers 19JS/2017, 2G/2018 and 03G/2021) and University Hospital Brno (reference numbers 150617/EK and No. 14-100620/EK).

Conflict of interest: K. Brat received lecture and consulting fees from Chiesi CZ, Boehringer Ingelheim CZ, Novartis CZ, AstraZeneca CZ and Angelini CZ, outside the submitted work. The other authors (I. Cundrle Jr, P. Homolka, M. Svoboda, L. Mitás, M. Plutinsky, Z. Chovanec and L.J. Olson) have nothing to disclose.

Support statement: The study was funded by Ministry of Health of the Czech Republic research grant number NU21-06-00086. Further support received from Ministry of Health of the Czech Republic – Conceptual Development of Research Organisations (MH CZ-DRO FNB 65269705). The sponsors had no role in the study design, data collection or analysis and preparation of the manuscript. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

References

- 1 Detillon DDEMA, Aarts MJ, De Jaeger K, et al. Video-assisted thoracic lobectomy versus stereotactic body radiotherapy for stage I nonsmall cell lung cancer in elderly patients: a propensity matched comparative analysis. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801561.
- 2 Agostini PJ, Lugg ST, Adams K, et al. Risk factors and short-term outcomes of postoperative pulmonary complications after VATS lobectomy. *J Cardiothorac Surg* 2018; 13: 28.
- 3 Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010; 65: 815–818.
- 4 Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000; 118: 1263–1270.
- 5 Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 247–254.
- 6 Powell HA, Tata LJ, Baldwin DR, et al. Early mortality after surgical resection for lung cancer: an analysis of the English National Lung cancer audit. *Thorax* 2013; 68: 826–834.
- 7 Brat K, Tothova Z, Merta Z, et al. Resting end-tidal carbon dioxide predicts respiratory complications in patients undergoing thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1725–1730.
- 8 Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemoradiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41.
- 9 Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e166S–e190S.
- 10 Sandblom G, Videhult P, Crona Guterstam Y, et al. Mortality after a cholecystectomy: a population-based study. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 239–243.

- 11 Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ* 2006; 333: 530–534.
- 12 Brat K, Homolka P, Merta Z, *et al.* Prediction of postoperative complications: ventilatory efficiency and rest end-tidal carbon dioxide. *Ann Thorac Surg* 2023; 115: 1305–1311.
- 13 Torchio R, Mazzucco A, Guglielmo M, *et al.* Minute ventilation to carbon dioxide output ($\dot{V}E/\dot{V}'_{CO_2}$ slope) is the strongest death predictor before larger lung resections. *Monaldi Arch Chest Dis* 2017; 87: 817.
- 14 Shafiek H, Valera JL, Togores B, *et al.* Risk of postoperative complications in chronic obstructive lung diseases patients considered fit for lung cancer surgery: beyond oxygen consumption. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 772–779.
- 15 Brunelli A, Belardinelli R, Pompili C, *et al.* Minute ventilation-to-carbon dioxide output ($\dot{V}E/\dot{V}'_{CO_2}$) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1802–1806.
- 16 Miyazaki T, Callister MEJ, Franks K, *et al.* Minute ventilation-to-carbon dioxide slope is associated with postoperative survival after anatomical lung resection. *Lung Cancer* 2018; 125: 218–222.
- 17 Rushwan A, Stefanou D, Tariq J, *et al.* Increased minute ventilation to carbon dioxide slope during cardiopulmonary exercise test is associated with poor postoperative outcome following lung cancer resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023; 65: ead337.
- 18 Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, *et al.* Standardization of spirometry 2019 update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: e70–e88.
- 19 Graham BL, Brusasco V, Burgos F, *et al.* 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016.
- 20 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, *et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
- 21 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, *et al.* Multiethnic reference values for spirometry for the 395yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–1343.
- 22 Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 185–189.
- 23 Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, *et al.* Official ERS technical standards: global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700010.
- 24 Global Lung Function Initiative (GLI). Global Lung Function Initiative calculators for Spirometry, TLCO and Lung volume. Date last accessed: 31 March 2024. <https://gli-calculator.ersnet.org/index.html>
- 25 Licker MJ, Widikker I, Robert J, *et al.* Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1830–1837.
- 26 Torchio R, Guglielmo M, Giardino R, *et al.* Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 14–19.
- 27 Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, *et al.* Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis* 2013; 5: 326–334.
- 28 Brunelli A, Cassivi SD, Halgren L. Risk factors for prolonged air leak after pulmonary resection. *Thorac Surg Clin* 2010; 20: 359–364.
- 29 Cundrle I Jr, Merta Z, Bratova M, *et al.* The risk of post-operative pulmonary complications in lung resection candidates with normal forced expiratory volume in 1 s and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a prospective multicentre study. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00421–2022.
- 30 Holden DA, Rice TW, Stelmach K, *et al.* Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102: 1774–1779.
- 31 Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, *et al.* Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 33–37.
- 32 Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, *et al.* Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 549–552.
- 33 Santini M, Fiorello A, Vicidomini G, *et al.* Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 391–394.
- 34 Brunelli A, Refai MA, Salati M, *et al.* Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 567–570.
- 35 Pipanmekaporn T, Bunchungmongkol N, Punjasawadwong Y, *et al.* A risk score for predicting respiratory complications after thoracic surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2019; 27: 278–287.
- 36 Sanchez-Lorente D, Navarro-Ripoll R, Guzman R, *et al.* Prehabilitation in thoracic surgery. *J Thorac Dis* 2018; 10: S2593–S2600.

- 37 Cundrle I Jr, Somers VK, Johnson BD, *et al.* Exercise end-tidal CO₂ predicts central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 2015; 147: 1566–1573.
- 38 Charloux A, Quoix E. Lung segmentectomy: does it offer a real functional benefit over lobectomy? *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170079.
- 39 Draeger TB, Gibson VR, Fernandes G, *et al.* Enhanced recovery after thoracic surgery (ERATS). *Heart Lung Circ* 2021; 30: 1251–1255.
- 40 Subramanian MP, Liu J, Chapman WC Jr, *et al.* Utilization trends, outcomes, and cost in minimally invasive lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 1648–1655.

PUBLIKACE 6

BRAT, Kristian, **Zdenek CHOVANEC** **(authors contributed equally to this work)**, Ladislav MITAS, Vladimir SRAMEK, Lyle J. OLSON and Ivan CUNDRLE JR. Hyperoxemia post thoracic surgery-Does it matter?. *Heliyon* [online]. 2023, 9(6, Article e17606). ISSN 2405-8440. Available at: doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17606

Document Type: Article; IF = 3,400; median IF MULTIDISCIPLINARY SCIENCES – 1,200; Quartile by IF MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q1; Quartile by AIS MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2

Anotace:

Pooperační oxygenoterapie se používá k prevenci hypoxémie, a tím i prevenci vzniku infekce v místě chirurgického výkonu (SSI – surgical site infection). Se zdokonalováním anesteziologických technik však výskyt pooperační hypoxémie klesá a přínos kyslíku na infekci v místě operace je zpochybňován. Hyperoxémie může mít navíc nepříznivé účinky na plicní a kardiovaskulární systém. Předpokládali jsme, tak jako Staehr-Rye (2), že hyperoxémie po hrudní operaci je spojena s nárustem pooperačních plicních a kardiovaskulárních komplikací.

Cílem této studie bylo proto zhodnotit pooperační arteriální krevní plyny a plicní a kardiovaskulární komplikace u pacientů po resekčním výkonu na plicích.

Do studie byli zahrnuti po sobě jdoucí pacienti po plicní resekci. Pooperační plicní a kardiovaskulární komplikace byly prospektivně hodnoceny během prvních 30 pooperačních dnů. Hyperoxémie byla definována jako arteriální parciální tlak kyslíku (PaO_2) > 100 mmHg. Pacienti s trvalou hyperoxémií v nejméně dvou sousedních časových bodech byli považováni za hyperoxemické, PaO_2 bylo měřeno 1, 6 a 12 hodinu po provedené operaci.

Do studie bylo zahrnuto 363 po sobě jdoucích pacientů. 205 (57 %) bylo považováno za hyperoxemické a zařazeno do skupiny s hyperoxémií. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl ve výskytu pooperačních plicních obtíží a výskytu pooperační plicních a kardiovaskulárních komplikací, délky pobytu na jednotce intenzivní péče, v nemocnici a 30denní mortalitou. V našem souboru byl celkový výskyt pooperačních plicních komplikací 14 % a kardiovaskulárních komplikací 20 %, ani plicní, ani kardiovaskulární pooperační komplikace nebyly významně spojeny s přítomností hyperoxémie.

Hyperoxémie po plicní resekci je běžná a nebyla spojena s nárustem pooperačních komplikací ani 30denní mortalitou, hyperoxémie se zdá být pro pacienta neškodná, a tedy i současně zbytečná (neovlivňuje pooperační komplikace). To podporuje, aby FiO₂ byl titrován tak, aby udržoval v pooperačním období normoxémii (129). Ke stanovení optimální cílové hodnoty kyslíku pro pooperační období jsou však nutné další, nejlépe randomizované kontrolované, studie.

Naše studie má několik omezení, která jsou současně náměty pro další navazující práce. Za prvé, arteriální krevní plyny byly monitorovány pouze během prvních 12 hodin na jednotce intenzivní péče. Intraoperační arteriální krevní plyny, stejně jako podrobné údaje o anestezii a bezprostřední pooperační péči, nebyly součástí obou protokolů studie, a proto nebyly zaznamenány. Uvádíme však kompletní analýzy krevních plynů za 1, 6 a 12 h po přijetí na jednotku intenzivní péče spolu s inspirační frakcí kyslíku, což v předchozích studiích provedeno nebylo. Navíc naši pacienti ve skupině s hyperoxémií zůstali hyperoxemičtí po dobu nejméně 5 h, což je déle než v předchozích studiích, kde byla hyperoxémie jen během anebo maximálně 2 h po operaci. Za druhé, údaje o infekci v místě operace nebyly shromažďovány, a proto nebyly zahrnuty do této post-hoc analýzy. Hyperoxémie jako metoda

ke snížení SSI je doporučována, nicméně existují studie, které tento přínos nepotvrzují. Zatřetí, jednalo se o observační studii, a proto se nemůžeme vyjádřit ke kauzalitě.

Závěrem lze říci, že u pacientů po resekčním výkonu na plicích je běžná krátkodobá mírná hyperoxémie, která nevede k vyšší incidenci kardiovaskulárních a plicních komplikací.



Contents lists available at ScienceDirect

Heliyon

journal homepage: www.cell.com/heliyon

Hyperoxemia post thoracic surgery – Does it matter?

Kristian Brat^{a,b,c,1}, Zdenek Chovanec^{b,d,1}, Ladislav Mitas^{b,e}, Vladimir Sramek^{b,c,f},
Lyle J. Olson^g, Ivan Cundrle Jr.^{b,c,f,*}

^a Department of Respiratory Diseases, University Hospital Brno, Czech Republic^b Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic^c International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic^d First Department of Surgery, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic^e Department of Surgery, University Hospital Brno, Czech Republic^f Department of Anesthesiology and Intensive Care, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic^g Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Hyperoxemia

Lung resection surgery

Post-operative complications

ABSTRACT

Introduction: Post-operative oxygen therapy is used to prevent hypoxemia and surgical site infection. However, with improvements of anesthesia techniques, post-operative hypoxemia incidence is declining and the benefits of oxygen on surgical site infection have been questioned. Moreover, hyperoxemia might have adverse effects on the pulmonary and cardiovascular systems. We hypothesized hyperoxemia post thoracic surgery is associated with post-operative pulmonary and cardiovascular complications.

Methods: Consecutive lung resection patients were included in this post-hoc analysis. Post-operative pulmonary and cardiovascular complications were prospectively assessed during the first 30 post-operative days, or hospital stay. Arterial blood gases were analyzed at 1, 6 and 12 h after surgery. Hyperoxemia was defined as arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) > 100 mmHg. Patients with hyperoxemia duration in at least two adjacent time points were considered as hyperoxemic. Student t-test, Mann-Whitney U test and two-tailed Fisher exact test were used for group comparison. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Three hundred sixty-three consecutive patients were included in this post-hoc analysis. Two hundred five patients (57%), were considered hyperoxemic and included in the hyperoxemia group. Patients in the hyperoxemia group had significantly higher PaO₂ at 1, 6 and 12 h after surgery (p < 0.05). Otherwise, there was no significant difference in age, sex, comorbidities, pulmonary function tests parameters, lung surgery procedure, incidence of post-operative pulmonary and cardiovascular complications, intensive care unit and hospital length of stay and 30-day mortality.

Conclusion: Hyperoxemia after lung resection surgery is common and not associated with post-operative complications or 30-day mortality.

* Corresponding author. Department of Anesthesiology and Intensive Care St. Anne's University Hospital Pekarska 53, 656 91 Brno, Czech Republic

E-mail addresses: brat.kristian@fnbrno.cz (K. Brat), Ivan.Cundrle@seznam.cz (I. Cundrle).

¹ These authors also contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17606>

Received 8 January 2023; Received in revised form 19 June 2023; Accepted 22 June 2023

Available online 25 June 2023

2405-8440/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Post-operative oxygen supplementation has been used for many years to prevent hypoxemia [1] and recommended to reduce surgical site infection [2]. However, the incidence of post-operative hypoxemia has been declining over the past several decades [3] and the role of routine oxygen supplementation in the reduction of surgical site infection has become controversial and in current practice is not widely practiced [4].

Hyperoxemia may have adverse effects on the respiratory system including absorption atelectasis, worsening of ventilation-perfusion matching, reduction of mucociliary clearance and oxidative stress to the lung [5–8]. Hyperoxemia may also have adverse effects on the cardiovascular system including reduced cardiac output and increased vascular resistance [9].

A possible mechanism of hyperoxemia-associated organ damage is the production of reactive oxygen species (ROS) [10]. Production of ROS is especially pronounced during ischemia/reperfusion injury and/or hypoxia/re-oxygenation [11] conditions which are frequently observed with lung resection surgery and one lung ventilation [12] suggesting these patients may be more susceptible to adverse effects of hyperoxemia.

We hypothesized post-operative hyperoxemia is common and associated with adverse post-operative complications in patients undergoing lung resection. Accordingly, the aim of this study was to evaluate post-operative arterial blood gases and pulmonary and cardiovascular complications in patients after lung resection surgery.

2. Methods

Subject selection. Patients from our two studies ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT03498352 and NCT04826575) were included in this secondary analysis study. Inclusion criteria for all patients were ability to undergo cardiopulmonary exercise testing and age ≥ 18 years. Patients with contraindication for lung resection surgery were excluded. Subjects were recruited in two centers from May 2017 through September 2022. All participants provided written informed consent. Studies were approved by both centers Ethics Committees (St. Anne's University Hospital in Brno: reference No. 19 J S/2017; reference No. 2G/2018; reference No. 03G/2021 and by the local Ethics Committee of the University Hospital Brno: reference No. 150617/EK; No. 14–100620/EK).

Arterial blood gases. Arterial blood gases were obtained 1, 6 and 12 h after surgery for research purposes of the NCT03498352 and NCT04826575 studies. Analysis was done at the bedside and results were immediately available to the clinical management team. Inspired oxygen fraction (FiO_2) was estimated based on the form of oxygen therapy (nasal cannula or face mask) and oxygen flow similar to a previous study on non-intubated adults in the intensive care unit [13]. Hyperoxemia was defined as the use of oxygen with arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) > 100 mmHg, similar to previous studies [11,14]. Patients with hyperoxemia observed from at least two consecutive time points were considered hyperoxemic and included in the hyperoxemia group. Hypoxemia was defined as $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg [15].

Pulmonary function tests. All included patients underwent pulmonary function tests within two weeks before the surgery. Measurements were done as recommended [16] and described in detail in our previous study [17]. In brief, measured parameters included diffusing lung capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 s (FEV_1), expressed as a percentage of predicted value.

Post-operative pulmonary complications. Post-operative pulmonary complications were assessed from the first 30 post-operative days or from the hospital stay. Complications were defined as in previous studies [17–21] and described in detail in the study of Brat et al. [17]. In brief, complications included respiratory failure requiring mechanical ventilation (both invasive and non-invasive), adult respiratory distress syndrome, pneumonia, atelectasis and tracheostomy.

Post-operative cardiovascular complications. Post-operative cardiovascular complications were assessed from the first 30 post-operative days or from the hospital stay. Complications were defined as in previous studies [22,23] and described in detail in the study of Mazur et al. [22]. In brief, complications included hypotension, newly developed arrhythmias, pulmonary edema, heart failure, myocardial infarction/minimal myocardial lesion, pulmonary embolism, stroke and cardiopulmonary resuscitation.

Mortality. Intensive care unit (ICU) length of stay (LOS), hospital LOS and mortality within the 30 post-operative days were monitored and recorded.

Anesthesia. Anesthesia was done irrespective of both study protocols. In general, all of the patients underwent surgery under general anesthesia (intravenous induction, inhalation maintenance). Patients undergoing open thoracotomy also had thoracic epidural catheter inserted for post-operative analgesia. All subjects were intubated with double-lumen tubes. During the surgery, protective ventilation was used as recommended [24]. Including tidal volume of 4–6 ml/kg, plateau pressure up to maximum of 30 cm H_2O , positive end-expiratory pressure of 5 H_2O (up to 10 cm H_2O during one lung ventilation), breathing frequency to maintain normocapnia (or permissive hypercapnia of 45–60 mmHg during one lung ventilation) and FiO_2 to maintain O_2 saturation of 88–94%. Neuromuscular blockade was routinely monitored and patients extubated when their train-of-four ratio was > 0.9 .

Post-operative physiotherapy. Based on our local protocols, all patients underwent standard chest physiotherapy including airway clearance techniques and early mobilization on a daily basis with the help of a physiotherapist.

Statistics. Sample size of 363, mean under H_0 of 14% (expected incidence of post-operative complications in the control group [25]), minimum detectable effect of 10% (clinically significant increase of post-operative complications) and alpha of 5% were used for the post-hoc power analysis yielding the power of 80%. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate normality. Student t-test (for data with normal distribution), Mann-Whitney U test (for data without normal distribution) and two-tailed Fisher exact test were used for group comparison (hyperoxemia vs. control group). Friedman's ANOVA was used to test for arterial blood gas differences among the three time-points. Data are summarized as mean $\pm$ SD (for data with normal distribution) or median (IQR) (for data without

normal distribution); P values < 0.05 were considered statistically significant. Statistica software 12.0 (StatSoft Inc., Prague, Czech Republic) was used for the analysis.

3. Results

Three hundred sixty-three consecutive patients were included in this post-hoc analysis. Basic characteristics are shown in Table 1. Most of the patients were men who underwent lobectomy via open thoracotomy (Table 1). Arterial blood gas analysis at 1, 6 and 12 h is shown in Table 2. Overall, PaO_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, O_2 saturation and pH significantly increased and FiO_2 and arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) significantly decreased in the first 12 h in the ICU.

Of 363 patients, 280 (77%) experienced at least one episode of hyperoxemia during the first 12 h (comparison shown in Supplement Table 1). In two hundred five patients (57%), an observed hyperoxemia episode did not trigger FiO_2 reduction. These patients remained hyperoxic for at least two consecutive time points and were included in the hyperoxemia group.

Patients in the hyperoxemia group had significantly higher PaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ for all three time points (Table 3). There were no significant differences in age, sex, comorbidities (S-MPM), pulmonary function tests parameters and lung surgery procedure (Table 4). BMI was slightly higher in the control group. The two groups did not differ in ICU or hospital LOS, ICU readmissions and 30-day mortality (Table 4).

On comparison of the two study groups, there was no significant difference in the number of patients with pulmonary [hyperoxemia $n = 23$ (11%) vs. control group $n = 28$ (18%); $p = 0.09$] or cardiovascular complications [hyperoxemia $n = 45$ (22%) vs. control group $n = 28$ (18%); $p = 0.36$]. Comparison of each different pulmonary and cardiovascular complication is shown in Table 5. No significant differences were observed, only hypoxemia was more frequent in the control group.

In 51 (14%) patients, the mean PaO_2 during the first 12 h in the ICU was ≥ 150 mmHg. These patients did not differ in the number of post-operative pulmonary complications [hyperoxemia $n = 4$ (8%) vs. control group $n = 47$ (15%); $p = 0.20$], cardiovascular complications [hyperoxemia $n = 10$ (20%) vs. control group $n = 63$ (20%); $p = 1.00$] and 30-day mortality [hyperoxemia $n = 1$ (2%) vs. control group $n = 6$ (2%); $p = 1.00$].

4. Discussion

The major findings of this post-hoc analysis were that hyperoxemia in patients after thoracic surgery is common, mild, often neglected and not associated with increased risk for post-operative pulmonary or cardiovascular complications or mortality.

In our cohort, the incidence of hyperoxemia was high (77% at least once; 57% at least twice) during the first 12 h. Hyperoxemia incidence in our study is difficult to compare with previous studies focusing on post-operative period as in the Karalapillai et al. study [26] a different hyperoxemia definition was used (>150 mmHg instead of the commonly used >100 mmHg [11,14]) while in the Ehrenfeld et al. study [27], PaO_2 and FiO_2 were not reported.

In more than half of hyperoxemic patients, PaO_2 results did not trigger oxygen therapy reduction by the managing physician. This liberal strategy is common [26], performed as part of hypoxemia prevention and considered low risk [28]. However, this may not be true for different patient subgroups with distinct O_2 requirements [11], especially patients after hypoxia/re-oxygenation (e.g., lung resection surgery and one lung ventilation [12]) who may be more prone to adverse effects of hyperoxemia [11].

In our cohort, the overall incidence of post-operative pulmonary (14%) and cardiovascular complications (20%) was similar to previously reported studies [25,29]. Importantly, neither pulmonary nor cardiovascular post-operative complications were significantly associated with the presence of hyperoxemia.

Table 1
Basic characteristics ($n = 363$).

Age (years)	66 (58–71)
BMI (kg/m^2)	27 (24–31)
Male No. (%)	205 (57)
S-MPM	6 (4–6)
FEV_1 (% predicted)	91 ± 20
FVC (% predicted)	94 (83–105)
FEV_1/FVC (% predicted)	80 (73–86)
DL_{CO} (% predicted)	82 ± 22
Lobectomy No. (%)	180 (50)
Bilobectomy No. (%)	11 (3)
Wedge resection No. (%)	163 (45)
Pneumonectomy No. (%)	9 (2)
Open thoracotomy No. (%)	195 (54)
ICU LOS (days)	3 (2–5)
Hospital LOS (days)	7 (5–9)

BMI = body mass index; DL_{CO} = diffusing lung capacity for carbon monoxide; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 s; FVC = forced vital capacity; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay; S-MPM=Surgical Mortality Probability Model.

Table 2
Arterial Blood Gases during the first 12 h in the ICU (n = 363).

Parameter	1 h	6 h	12 h	P
PaO ₂ (mmHg)	106 (83–141)	110 (86–141)	109 (84–137)	0.02
FiO ₂	0.30 (0.30–0.40)	0.30 (0.30–0.35)	0.30 (0.30–0.30)	<0.01
PaO ₂ /FiO ₂	315 (242–430)	355 (276–455)	365 (288–461)	<0.01
O ₂ saturation	98 (96–99)	98 (97–99)	98 (97–99)	<0.01
PaCO ₂ (mmHg)	43 (40–47)	39 (36–42)	40 (37–44)	<0.01
pH	7.36 (7.33–7.38)	7.40 (7.38–7.43)	7.41 (7.39–7.44)	<0.01

FiO₂ = inspired oxygen fraction; PaCO₂ = arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO₂ = arterial partial pressure of oxygen.

Table 3
Arterial blood gases comparison.

Parameter	Hyperoxemia (n = 205)	Control group (n = 158)	P
1 h after surgery			
PaO ₂ (mmHg)	125 (102–150)	84 (71–101)	<0.01
FiO ₂	0.30 (0.30–0.40)	0.30 (0.30–0.40)	0.06
PaO ₂ /FiO ₂	369 (304–469)	255 (116–769)	<0.01
O ₂ saturation (%)	99 (97–99)	96 (94–98)	<0.01
PaCO ₂ (mmHg)	44 (40–46)	43 (41–47)	0.11
pH	7.36 (7.33–7.38)	7.35 (7.32–7.38)	0.10
6 h after surgery			
PaO ₂ (mmHg)	131 (110–155)	85 (74–97)	<0.01
FiO ₂	0.30 (0.30–0.35)	0.30 (0.30–0.35)	0.09
PaO ₂ /FiO ₂	405 (341–484)	282 (143–711)	<0.01
O ₂ saturation (%)	99 (98–99)	97 (95–98)	<0.01
PaCO ₂ (mmHg)	39 (35–42)	39 (36–43)	0.39
pH	7.40 (7.38–7.43)	7.40 (7.37–7.42)	0.11
12 h after surgery			
PaO ₂ (mmHg)	125 (109–153)	86 (74–101)	<0.01
FiO ₂	0.30 (0.30–0.30)	0.30 (0.25–0.30)	<0.01
PaO ₂ /FiO ₂	410 (345–498)	300 (145–810)	<0.01
O ₂ saturation (%)	99 (98–99)	97 (95–98)	<0.01
PaCO ₂ (mmHg)	39 (36–43)	41 (38–44)	0.03
pH	7.41 (7.39–7.44)	7.40 (7.38–7.44)	0.10

FiO₂ = inspired oxygen fraction; PaCO₂ = arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO₂ = arterial partial pressure of oxygen.

Table 4
Comparison of hyperoxemia and control group.

Parameter	Hyperoxemia (n = 205)	Control group (n = 158)	P
Age (years)	66 (58–72)	66 (58–71)	0.83
BMI (kg/m ²)	27 (23–30)	28 (25–33)	<0.01
Male No. (%)	115 (56)	90 (57)	0.92
S-MPM	6 (4–6)	6 (4–6)	0.75
FEV ₁ (% predicted)	91 ± 20	90 ± 19	0.91
FVC (% predicted)	92 (83–104)	94 (82–107)	0.32
FEV ₁ /FVC (% predicted)	81 (74–86)	79 (71–86)	0.24
DL _{CO} (% predicted)	81 ± 21	84 ± 23	0.26
Surgery			
Lobectomy No. (%)	101 (49)	79 (50)	0.92
Bilobectomy No. (%)	5 (2)	6 (4)	0.54
Wedge resection No. (%)	97 (47)	69 (44)	0.52
Pneumonectomy No. (%)	4 (2)	5 (3)	0.51
Open thoracotomy No. (%)	113 (55)	82 (52)	0.6
Outcome			
ICU LOS (days)	3 (2–5)	3 (2–5)	0.78
Hospital LOS (days)	7 (5–9)	7 (5–9)	0.92
ICU readmission	3 (1)	6 (4)	0.19
30-day mortality	6 (3)	1 (1)	0.14

BMI = body mass index; DL_{CO} = diffusing lung capacity for carbon monoxide; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s; FVC = forced vital capacity; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay; S-MPM=Surgical Mortality Probability Model.

Table 5
Post-operative complications comparison.

	Hyperoxemia (n = 205)	Control group (n = 158)	P
Pulmonary complications			
Pneumonia No. (%)	19 (9)	23 (15)	0.14
Atelectasis No. (%)	6 (3)	7 (4)	0.57
Respiratory failure No. (%)	7 (3)	5 (3)	1.00
ARDS No. (%)	3 (2)	0	0.26
Tracheostomy No. (%)	2 (1)	1 (1)	1.00
Hypoxemia No. (%)	5 (2)	11 (7)	0.04
Cardiovascular complications			
Lung edema No (%)	2 (1)	0	0.51
Pulmonary embolism No (%)	2 (1)	2 (1)	1.00
Arrhythmia No (%)	26 (13)	19 (12)	0.87
Hypotension No (%)	25 (12)	16 (10)	0.62
Heart failure No (%)	2 (1)	0	0.51
Acute myocardial infarction No (%)	0	1 (1)	0.44
Cardiopulmonary resuscitation No (%)	2 (1)	1 (1)	1.00
Ischemic stroke No (%)	2 (1)	0	0.51

ARDS = Adult respiratory distress syndrome.

Previous studies have shown hyperoxemia might have multiple adverse physiological pulmonary and cardiovascular effects including absorption atelectasis, worsening of the ventilation-perfusion matching, reduction of mucociliary clearance, oxidative stress to the lung, increased vascular resistance (including the coronary arteries), and decreased cardiac output [5–9].

In prior surgical cohort studies, observations have been discrepant. In agreement with our study, no association of hyperoxemia (intraoperative + 2 h after surgery) and post-operative pulmonary complications was found in a large randomized clinical trial by Meyhoff et al. [30]. In contrast, hyperoxemia was found to be associated with major post-operative pulmonary complications and 30-day mortality in a large retrospective analysis [28]. The reason for these apparent discrepancies might be relatively mild hyperoxemia in our lung resection surgery patients. Although hyperoxic, the inspired oxygen fraction in our hyperoxemia group was low and similar to “low oxygen” groups in previous trials [28,30–33] comparing high (0.80) vs. low oxygen (0.30–0.35) therapy. Indeed, a dose-dependent effect of hyperoxemia on major respiratory complications and 30-day mortality has been shown by Saehr-Rye et al. [28].

The PaO₂/FiO₂ ratio was significantly higher in the hyperoxemia group suggesting better lung capacity to oxygenate blood [34]. This may also explain the significantly higher PaO₂ in the hyperoxemia group despite relatively mild differences in FiO₂ between both groups. No difference in the incidence of post-operative complications between both groups suggests the better lung capacity to oxygenate blood together with unnecessary oxygen therapy did not cause post-operative complications development. However, it may have also prevented it.

In our cohort, there was no significant difference in 30-day mortality between the study groups. In surgical patients, hyperoxemia has been shown associated with increased 30-day [28] and long-term mortality [35]. Despite these reports, doubt remains regarding the hyperoxemia – mortality relation [30].

In our study, the incidence of post-operative hypoxemia was low (4%), but significantly higher in the control group. However, the hypoxemia was mild as mean O₂ saturations of these patients were 87 ± 6% at 1hr; 90 ± 2% at 6 h s and 89 ± 4% at 12 h s. Moreover, 14 (88%) of 16 patients were diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease, where lower O₂ saturation (above 88%) is usually tolerated [36] suggesting lower O₂ saturation may have been intentional in these patients.

Our study may have clinical implications. To date, an association of hyperoxemia and poor outcome has not been shown in the post-operative period [1]. Therefore, an optimal oxygen target is not known [1]. In our study we have shown mild hyperoxemia seems harmless (no association with poor outcome), but also unnecessary (no association with favorable outcome). This supports the previous suggestion that FiO₂ should be titrated to maintain normoxemia in the post-operative period [1,11]. Further studies, preferably randomized controlled trials, are necessary to determine the optimal oxygen target for the post-operative period.

This study has several limitations. First, arterial blood gases were monitored only during the first 12 h in the ICU. Intraoperative arterial blood gases as well as detailed data about anesthesia and immediate post-operative care were not part of both study protocols and thus not recorded. However, we report complete blood gas analyses at 1, 6 and 12 h post ICU admission together with inspired oxygen fraction which was not done in previous studies [26,27]. Moreover, our patients in the hyperoxemia group remained hyperoxemic for at least 5 h, which is longer than in the previous studies where hyperoxemia was used during surgery [28,30–33] and maximum of 2 h post-operatively [30,35]. Second, data on surgical site infection were not collected and therefore not included in this post-hoc analysis. Hyperoxemia as a method to reduce surgical site infection has been recommended [2]. However, this recommendation has been questioned and no benefit of hyperoxia has been found in several studies [1,28,30,37]. Surgical site infection is associated with increased hospital LOS [38] and no such difference was observed in our study groups. Third, this was an observational study and thereby we cannot comment on causality.

In conclusion, in patients after lung resection surgery, short-term, mild hyperoxemia is common. Importantly, no adverse outcomes associated with mild hyperoxemia were observed in this study. Moreover, no significant differences in mortality rates, or in the incidence of cardiovascular or pulmonary complications were found in patients with and without hyperoxemia.

Author contribution statement

Kristian Brat; Zdenek Chovanec; Ivan Cundrle: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data; Wrote the paper.

Ladislav Mitás; Vladimír Sramek; Lyle Olson: Conceived and designed the experiments; Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data; Wrote the paper.

Data availability statement

Data will be made available on request.

Additional information

Supplementary content related to this article has been published online at [URL].

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic research grant [NU21-06-00086]. Funding sources had no role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17606>.

References

- [1] S. Suzuki, Oxygen administration for postoperative surgical patients: a narrative review, *Journal of Intensive Care* 8 (2020) 79, <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00498-5>.
- [2] Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second ed., (n.d.). <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-guidelines-for-the-prevention-of-surgical-site-infection-2nd-ed> (accessed September 25, 2022).
- [3] F. Labaste, S. Silva, L. Serin-Moulin, E. Lefevre, B. Georges, J.-M. Conil, V. Minville, Predictors of desaturation during patient transport to the postoperative anesthesia care unit: an observational study, *J. Clin. Anesth.* 35 (2016) 210–214, <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.07.018>.
- [4] G. Hedenstierna, C.S. Meyhoff, Oxygen toxicity in major emergency surgery—anything new? *Intensive Care Med.* 45 (2019) 1802–1805, <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05787-8>.
- [5] J.D. Crapo, G. Hayatdavoudi, M.J. Knapp, P.J. Fracica, W.G. Wolfe, C.A. Piantadosi, Progressive alveolar septal injury in primates exposed to 60% oxygen for 14 days, *Am. J. Physiol.* 267 (1994) L797–L806, <https://doi.org/10.1152/ajplung.1994.267.6.L797>.
- [6] W.F. Abdo, L.M.A. Heunks, Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts, *Crit. Care* 16 (2012) 323, <https://doi.org/10.1186/cc11475>.
- [7] L. Edmark, U. Auner, M. Eklund, E. Ostberg, G. Hedenstierna, Oxygen concentration and characteristics of progressive atelectasis formation during anaesthesia, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 55 (2011) 75–81, <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02334.x>.
- [8] D.S. Martin, M.P.W. Grocott, Oxygen therapy and anaesthesia: too much of a good thing? *Anaesthesia* 70 (2015) 522–527, <https://doi.org/10.1111/anae.13081>.
- [9] B. Smit, Y.M. Smulders, J.C. van der Wouden, H.M. Oudemans-van Straaten, A.M.E. Spoelstra-de Man, Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis, *Crit. Care* 22 (2018) 45, <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1968-2>.
- [10] P. Asfar, M. Singer, P. Radermacher, Understanding the benefits and harms of oxygen therapy, *Intensive Care Med.* 41 (2015) 1118–1121, <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3670-z>.
- [11] M. Singer, P.J. Young, J.G. Laffey, P. Asfar, F.S. Taccone, M.B. Skrifvars, C.S. Meyhoff, P. Radermacher, Dangers of hyperoxia, *Crit. Care* 25 (2021) 440, <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03815-y>.
- [12] K. Chigurupati, S.P. Raman, U.K. Pappu, U. Madathipati, Effectiveness of ventilation of nondependent lung for a brief period in improving arterial oxygenation during one-lung ventilation: a prospective study, *Ann. Card. Anaesth.* 20 (2017) 72–75, <https://doi.org/10.4103/0971-9784.197840>.
- [13] R.L. Parke, G.M. Eastwood, S.P. McGuinness, George institute for global Health, Australian and New Zealand intensive care society clinical trials group, oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study, *Crit. Care Resusc.* 15 (2013) 287–293.
- [14] F. Madotto, E. Rezoagli, T. Pham, M. Schmidt, B. McNicholas, A. Protti, R. Panwar, G. Bellani, E. Fan, F. van Haren, L. Brochard, J.G. Laffey, A. Pesenti, J. G. Laffey, L. Brochard, A. Esteban, L. Gattinoni, F. van Haren, A. Larsson, D.F. McAuley, M. Ranieri, G. Rubenfeld, B.T. Thompson, H. Wrigge, A.S. Slutsky, F. Rios, T. Sottiaux, P. Depuydt, F.S. Lora, L.C. Azevedo, E. Fan, G. Bugedo, H. Qiu, M. Gonzalez, J. Silesky, V. Cerny, J. Nielsen, M. Jibaja, T. Pham, D. Matamis, J.L. Ranero, P. Amini, S.M. Hashemian, K. Clarkson, G. Bellani, K. Kurahashi, A. Villagomez, A.A. Zeggwagh, L.M. Heunks, J.H. Laake, J.E. Palo, A. do Vale Fernandes, D. Sandesc, Y. Arabi, V. Bumbasirevic, N. Nin, J.A. Lorente, L. Piquilloud, F. Abroug, D.F. McAuley, L. McNamee, J. Hurtado, E. Bajwa, G. Démpaire, U.M. Theresa, H. Sula, L. Nunci, A. Cani, V. Maria, A. Zazu, C. Dellera, C.S. Insaurralde, R.V. Alejandro, J. Daldin, M. Vinzio, R.O. Fernandez, L. P. Cardonnet, L.R. Bettini, M.C. Bisso, E.M. Osman, M.G. Setten, P. Lovazzano, J. Alvarez, V. Villar, N.C. Pozo, N. Grubissich, G.A. Plotnikow, D.N. Vasquez, S. Ilutovich, N. Tiribelli, A. Chena, C.A. Pellegrini, M.G. Saenz, E. Estenssoro, M. Brizuela, H. Gianinotto, P.E. Gomez, V.I. Cerrato, M.G. Bezzi, S.A. Borello, F. A. Loiacono, A.M. Fernandez, S. Knowles, C. Reynolds, D.M. Inskip, J.J. Miller, J. Kong, C. Whitehead, S. Bihari, A. Seven, A. Krstevski, H.J. Rodgers, R.T. Miller, T.E. McKenna, I.M. Bailey, G.C. Hanlon, A. Aneman, J.M. Lynch, R. Azad, J. Neal, P.W. Woods, B.L. Roberts, M.R. Kol, H.S. Wong, K.C. Riss, T. Staudinger,

- X. Wittebole, C. Berghe, P.A. Bulp, A.M. Dive, R. Verstraete, H. Lebbinck, P. Depuydt, J. Vermassen, P. Meersseman, H. Ceunen, J.I. Rosa, D.O. Beraldo, C. Piras, A.M. Rampinelli, A.P. Nassar, S. Mataloum, M. Moock, M.M. Thompson, C.H. Gonçalves, A.C.P. Antônio, A. Ascoli, R.S. Biondi, D.C. Fontenele, D. Nobrega, V.M. Sales, S. Shinde, D.M.A.B. Pg Hj Ismail, J. Laffey, F. Beloncle, K.G. Davies, R. Cirone, V. Manoharan, M. Ismail, E.C. Goligher, M. Jassal, E. Nishikawa, A. Javed, G. Curley, N. Rittayamai, M. Parotto, N.D. Ferguson, S. Mehta, J. Knoll, A. Pronovost, S. Canestrini, A.R. Bruhn, P.H. Garcia, F. A. Aliaga, P.A. Farias, J.S. Yunha, C.A. Ortiz, J.E. Salas, A.A. Saez, L.D. Vega, E.F. Labarca, F.T. Martinez, N.G. Carreño, P. Lora, H. Liu, L. Liu, R. Tang, X. Luo, Y. An, H. Zhao, Y. Gao, Z. Zhai, Z.L. Ye, W. Wang, W. Li, Q. Li, R. Zheng, W. Yu, J. Shen, X. Li, T. Yu, W. Lu, Y.Q. Wu, X.B. Huang, Z. He, Y. Lu, H. Han, F. Zhang, R. Sun, H.X. Wang, S.H. Qin, B.H. Zhu, J. Zhao, J. Liu, B. Li, J.L. Liu, F.C. Zhou, Q.J. Li, X.Y. Zhang, Z. Li-Xin, Q. Xin-Hua, L. Jiang, Y.N. Gao, X.Y. Zhao, Y.Y. Li, X.L. Li, C. Wang, Q. Yao, R. Yu, K. Chen, H. Shao, B. Qin, Q.Q. Huang, W.H. Zhu, A.Y. Hang, M.X. Hua, Y. Li, Y. Xu, Y.D. Di, L.L. Ling, T.H. Qin, S.H. Wang, J. Qin, Y. Han, S. Zhou, M.P. Vargas, J.I. Silesky Jimenez, M.A. Gonzalez Rojas, J.E. Solis Quesada, C.M. Ramirez-Alfaro, J. Mica, P. Sklenka, J. Gjedsted, A. Christiansen, B.G. Villanueva, M. Llano, P. Burtin, G. Buzancais, P. Beuret, N. Pelletier, S. Mortaza, A. Mercat, J. Chelly, S. Jochmans, N. Terzi, C. Daubin, G. Carteaux, N. de Prost, J.-D. Chiche, F. Daviaud, T. Pham, M. Fartoukh, G. Barberet, J. Biehler, J. Dellamonica, D. Doyen, J.-M. Amal, A. Briquet, S. Hraiech, L. Papazian, A. Follin, D. Roux, J. Messika, E. Kalaitzis, L. Dangers, A. Combes, S.-M. Au, G. Béduneau, D. Carpentier, E.H. Zogheib, H. Dupont, S. Ricome, F. L. Santoli, S.L. Bessier, P. Michel, B. Gelée, P.-E. Danin, B. Goubaux, P.J. Crova, For the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group, Hyperoxemia and excess oxygen use in early acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study, *Crit. Care* 24 (2020) 125, <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2826-6>.
- [15] J.G. Röttgering, A.M.E. de Man, T.C. Schuurs, E.-J. Wils, J.M. Daniels, J.G. van den Aardweg, A.R.J. Girbes, Y.M. Smulders, Determining a target SpO₂ to maintain PaO₂ within a physiological range, *PLoS One* 16 (2021), e0250740, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250740>.
 - [16] M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger, General considerations for lung function testing, *Eur. Respir. J.* 26 (2005) 153–161, <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>.
 - [17] K. Brat, P. Homolka, Z. Merta, M. Chobola, M. Heroutova, M. Bratova, L. Mitás, Z. Chovanec, T. Horvath, M. Benej, J. Ivicic, M. Svoboda, V. Sramek, L.J. Olson, I. Cundrle, Prediction of postoperative complications: ventilatory efficiency and rest end-tidal carbon dioxide, *Ann. Thorac. Surg.* 115 (2023) 1305–1311, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.11.073>.
 - [18] R. Torchio, M. Guglielmo, R. Giardino, F. Ardisson, C. Ciacco, C. Gulotta, A. Veljkovic, M. Bugiani, Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer, *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.* 38 (2010) 14–19, <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.01.032>.
 - [19] A. Brunelli, R. Belardinelli, C. Pompili, F. Xiumé, M. Refai, M. Salati, A. Sabbatini, Minute ventilation to carbon dioxide output (VE/VCO₂) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection, *Ann. Thorac. Surg.* 93 (2012) 1802–1806, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.03.022>.
 - [20] F. Stéphan, S. Boucheseiche, J. Hollande, A. Flahault, A. Cheffi, B. Bazelly, F. Bonnet, Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors, *Chest* 118 (2000) 1263–1270.
 - [21] M.J. Licker, I. Widikker, J. Robert, J. G. Frey, A. Spiliopoulos, C. Ellenberger, A. Schweizer, J. M. Tschopp, Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends, *Ann. Thorac. Surg.* 81 (2006) 1830–1837, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.11.048>.
 - [22] A. Mazur, K. Brat, P. Homolka, Z. Merta, M. Svoboda, M. Bratova, V. Sramek, L.J. Olson, I. Cundrle, Ventilatory efficiency is superior to peak oxygen uptake for prediction of lung resection cardiovascular complications, *PLoS One* 17 (2022), e0272984, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272984>.
 - [23] E. Bennett-Guerrero, I. Welsby, T.J. Dunn, L.R. Young, T.A. Wahl, T.L. Diers, B.G. Phillips-Bute, M.F. Newman, M.G. Mythen, The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery, *Anesth. Analg.* 89 (1999) 514–519, <https://doi.org/10.1213/00000539-199908000-00050>.
 - [24] J. Lohser, P. Slinger, Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung, *Anesth. Analg.* 121 (2015) 302–318, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000808>.
 - [25] P. Agostini, H. Cieslik, S. Rathinam, E. Bishay, M.S. Kalkat, P.B. Rajesh, R.S. Steyn, S. Singh, B. Naidu, Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 65 (2010) 815–818, <https://doi.org/10.1136/thx.2009.123083>.
 - [26] D. Karalapillai, L. Weinberg, P.J. Peyton, L. Ellard, R. Hu, B. Pearce, C. Tan, D. Story, M. O'Donnell, P. Hamilton, C. Oughton, J. Galtieri, A. Wilson, G. Eastwood, R. Bellomo, D. Jones, Frequency of hyperoxaemia during and after major surgery, *Anaesth. Intensive Care* 48 (2020) 213–220, <https://doi.org/10.1177/0310057X20905320>.
 - [27] J.M. Ehrenfeld, L.M. Funk, J.V. Schalkwyk, A.F. Merry, W.S. Sandberg, A. Gawande, The incidence of hypoxemia during surgery: evidence from two institutions, *Can. J. Anaesth.* 57 (2010) 888–897, <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9366-5>.
 - [28] A.K. Staehr-Rye, C.S. Meyhoff, F.T. Scheffebichler, M.F. Vidal Melo, M.R. Gätke, J.L. Walsh, K.S. Ladha, S.D. Grabitz, M.I. Nikolov, T. Kurth, L.S. Rasmussen, M. Eikermann, High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications, *Br. J. Anaesth.* 119 (2017) 140–149, <https://doi.org/10.1093/bja/aex128>.
 - [29] M.K. Ferguson, P. Saha-Chaudhuri, J.D. Mitchell, G. Varela, A. Brunelli, Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system, *Ann. Thorac. Surg.* 97 (2014) 1135–1140, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.12.032>.
 - [30] C.S. Meyhoff, J. Wetterslev, L.N. Jorgensen, S.W. Henneberg, C. Hogdall, L. Lundvall, P.-E. Svendsen, H. Mollerup, T.H. Lunn, I. Simonsen, K.R. Martinsen, T. Pulawski, L. Bundgaard, L. Bugge, E.G. Hansen, C. Riber, P. Gocht-Jensen, L.R. Walker, A. Bendtsen, G. Johansson, N. Skovgaard, K. Helto, A. Poukinski, A. Korshin, A. Walli, M. Bulut, P.S. Carlsson, S.A. Rodt, L.B. Lundbeck, H. Rask, N. Buch, S.K. Perdawid, J. Reza, K.V. Jensen, C.G. Carlsen, F.S. Jensen, L. S. Rasmussen, For the PROXI trial group, effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial, *JAMA* 302 (2009) 1543–1550, <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1452>.
 - [31] S. de Jonge, M. Egger, A. Latif, Y.K. Loke, S. Berenholtz, M. Boermeester, B. Allegranzi, J. Solomkin, Effectiveness of 80% vs 30–35% fraction of inspired oxygen in patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis, *Br. J. Anaesth.* 122 (2019) 325–334, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.11.024>.
 - [32] A. Bickel, M. Gurevits, R. Vamos, S. Ivry, A. Eitan, Perioperative hyperoxygenation and wound site infection following surgery for acute appendicitis: a randomized, prospective, controlled trial, *Arch. Surg.* 146 (2011) 464–470, <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.65>.
 - [33] A. Kurz, T. Kopyeva, I. Suliman, A. Podolyak, J. You, B. Lewis, C. Vlah, R. Khatib, A. Keebler, R. Reigert, M. Seuffert, L. Muzie, S. Drahuschak, E. Gorgun, L. Stocchi, A. Turan, D.I. Sessler, Supplemental oxygen and surgical-site infections: an alternating intervention controlled trial, *Br. J. Anaesth.* 120 (2018) 117–126, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.003>.
 - [34] L. Gattinoni, F. Vassalli, F. Romitti, Benefits and risks of the P/F approach, *Intensive Care Med.* 44 (2018) 2245–2247, <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5413-4>.
 - [35] C.S. Meyhoff, L.N. Jorgensen, J. Wetterslev, K.B. Christensen, L.S. Rasmussen, PROXI Trial Group, Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial, *Anesth. Analg.* 115 (2012) 849–854, <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182652a51>.

- [36] M.A. Austin, K.E. Wills, L. Blizzard, E.H. Walters, R. Wood-Baker, Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial, *BMJ* 341 (2010) c5462, <https://doi.org/10.1136/bmj.c5462>.
- [37] C. Ferrando, C. Aldecoa, C. Unzueta, F.J. Belda, J. Libro, G. Tusman, F. Suárez-Sipmann, S. Peiró, N. Pozo, A. Brunelli, I. Garutti, C. Gallego, A. Rodríguez, J. I. García, O. Díaz-Cambronero, J. Balust, F.J. Redondo, M. de la Matta, L. Gallego-Ligorit, J. Hernández, P. Martínez, A. Pérez, S. Leal, E. Alday, P. Monedero, R. González, G. Mazzirani, G. Aguilar, M. López-Baamonde, M. Felipe, A. Mugarra, J. Torrente, L. Valencia, V. Varón, S. Sánchez, B. Rodríguez, A. Martín, I. India, G. Azparren, R. Molina, J. Villar, M. Soro, iPROVE-O2 Network, Effects of oxygen on post-surgical infections during an individualised perioperative open-lung ventilatory strategy: a randomised controlled trial, *Br. J. Anaesth.* 124 (2020) 110–120, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.10.009>.
- [38] E. Mujagic, W.R. Marti, M. Coslovsky, S.D. Soysal, R. Mechera, M. von Strauss, J. Zeindler, F. Saxer, A. Mueller, C.A. Fux, C. Kindler, L. Gurke, W.P. Weber, Associations of hospital length of stay with surgical site infections, *World J. Surg.* 42 (2018) 3888–3896, <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4733-4>.

ZÁVĚR

Tato habilitační práce se zaměřuje na problematiku nádorového onemocnění plic, komentuje 6 publikací analyzujících novinky v jeho diagnostice s výsledky našeho výzkumu a pokroku v chirurgické terapii s predikcí pooperačních komplikací.

První práce, "Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů", přináší komplexní přehled diagnostických a terapeutických možností plicních nodularit. Zaměřuje se na hodnocení maligního potenciálu na základě morfologie, velikosti a růstu nodulů. Diskutuje moderní zobrazovací metody, včetně umělé inteligence (AI), které jistě povedou k zpřesnění diagnostiky. Zmiňuje také význam multidisciplinárního přístupu a pilotní screeningový program rakoviny plic v České republice.

Druhá práce, "Subpleural pulmonary nodule marking with patent blue V dye prior to surgical resection", se zaměřuje na metody značení subpleurálních plicních nodulů, které jsou v případě miniinvazivního operačního přístupu pro chirurga neviditelné, a do nedávné doby byla jejich verifikace prováděna zejména perioperační palpací operátorem, což mnohdy vyžadovalo provést operaci otevřenou technikou s horším pooperačním outcome pro pacienta. V našem případě byla potvrzena metoda značení subpleurálních plicních lézí pod CT navigovanou kontrolou směsí Patent Blue V a jodové kontrastní látky (jež není rutinně v České republice používána) jako bezpečná a účinná s minimem komplikací, kdy chirurgovi poskytuje přesnou vizualizaci postiženého plicního parenchymu před jeho plánovanou extra-anatomickou VATS resekcí. Výsledky této studie přispěly k implementaci této techniky do repertoáru diagnosticko - terapeutického managementu plicních nodularit v naší nemocnici.

Třetí publikace, "Vícenásobné nádorové onemocnění plic – kazuistika a přehled literatury", se věnuje problematice této relativně vzácné nosologické jednotky, která bude mít do budoucna narůstající incidenci vzhledem k časnější diagnostice, účinnější léčbě, a tedy delší prevalenci s prodloužením časového okna pro možný vznik dalšího primárního maligního nádorového onemocnění plic. Klíčovou roli hraje pečlivý staging s vyloučením metastatického onemocnění. Chirurgická terapie (anatomická resekce) je její základní léčebnou modalitou.

Čtvrtá práce, "Our experience with VV ECMO assisted surgery – case report series", analyzuje využití VV ECMO jako podpůrné techniky při plicních operacích. Tato metoda poskytuje náhradu plicních funkcí, oxygenaci a současnou eliminaci oxidu uhličitého. V naší sérii kazuistik jsme potvrdili, že morbidita a mortalita pečlivě vybraných pacientů v rámci elektivní operativy je velmi nízká. Z použití VV ECMO mohou profitovat pacienti s respiračním selháním na podkladě chirurgicky řešitelné příčiny, kteří by bez jejího použití nebyli schopni podstoupit operační terapii.

Pátá publikace, "New models for prediction of postoperative pulmonary complications in lung resection candidates", popisuje vytvoření dvou více komponentních modelů pro predikci rizika pooperačních plicních komplikací. První model použil nově klidový PETCO₂ (pro pacienty bez dostupných CPET), druhý využil sklon V'E/V'CO₂ (pro pacienty s dostupným CPET). Analýza byla provedena pomocí srovnávacího binárního klasifikačního modulu (ROC) s De-Longovým testem a hodnocením plochy pod křivkou (AUC). Oba modely mají vynikající prediktivní hodnotu a je ke zvážení jejich rutinní zařazení v případě hodnocení rizika pooperačních plicních komplikací u pacientů indikovaných k elektivní plicní resekci.

Šestá publikace, "Hyperoxemia post thoracic surgery - Does it matter?", se zaměřuje na vliv hyperoxémie po plicní resekci. Hyperoxémie je definována v naší studii jako arteriální PaO₂

> 100 mmHg zaznamenána 1 a 6 hodin po provedené operaci. Výsledky naší studie ukázaly, že se jedná o relativně běžný pooperační stav, který ale v našem případě není spojen s vyšší incidencí pooperačních komplikací ani 30denní mortalitou. Výsledek naší studie je v rozporu s některými dřívějšími studiemi, které právě potvrzovaly pozitivní vliv hyperoxémie na nárůst pooperačních komplikací.

Terapie nádorového onemocnění plic je komplexní proces, který vyžaduje koordinovanou spolupráci multioborového lékařského týmu (anesteziolog, chirurg, onkolog, pneumolog, radiolog a radioterapeut).

Chirurgický výkon je nutné vnímat jako součást komplexního rozhodovacího procesu, který zahrnuje správnou indikaci operace, výběr vhodného kandidáta, načasování a volbu optimálního přístupu. Nedílnou součástí tohoto procesu je i detailní zhodnocení rizika perioperačních a pooperačních komplikací, které zásadně ovlivňuje výsledný klinický efekt.

REFERENCE

1. Lin MW, Tseng YH, Lee YF, Hsieh MS, Ko WC, Chen JY, et al. Computed tomography-guided patent blue vital dye localization of pulmonary nodules in uniportal thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):535-544.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.052.
2. Staehr-Rye AK, Meyhoff CS, Scheffenbichler FT, Vidal Melo MF, Gätke MR, Walsh JL, et al. High intraoperative inspiratory oxygen fraction and risk of major respiratory complications. *Br J Anaesth.* 2017;119(1):140–9. doi: 10.1093/bja/aex128.
3. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021;127(16):3029–30. doi: 10.1002/cncr.33587
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. doi: 10.3322/caac.21834
5. Cancer Facts & Figures 2025. *American Cancer Society* [online]. © 2025 [cit. 2025-04-14]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2025/2025-cancer-facts-and-figures-acf.pdf>.
6. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019–2021 ČR: Cancer incidence 2019-2021 in the Czech Republic. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice. In: *ÚZIS* [online]. 20.12.2023. [cit. 2025-01-22]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
7. Epidemiologie karcinomu plic. In: *Karcinom plic: Program časného zachytu* [online]. 2022 [cit. 2025-02-15]. Dostupné z: <https://www.prevenceproplce.cz/cs/pro-lekare/epidemiologie/>.
8. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941–53. doi: 10.1002/ijc.31937
9. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
10. Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control.* 2012;21(2):96–101. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050294.

11. Wéber A, Morgan E, Vignat J, Laversanne M, Pizzato M, Rumgay H, et al. Lung cancer mortality in the wake of the changing smoking epidemic: a descriptive study of the global burden in 2020 and 2040. *BMJ Open*. 2023;13(5):e065303. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065303.
12. National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14(10):1732–42. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.044.
13. De Koning HJ, Van Der Aalst CM, De Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503–13. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
14. Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TY, Walter LC, Church TR, Fontham ETH, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):50–81. doi: 10.3322/caac.21811.
15. Lung Cancer Screening. Cancer Australia, Australian Government; 2023. Accessed January 16, 2024. Dostupné z: <https://www.health.gov.au/our-work/nlcsp>
16. Questions and answers: A new EU approach to cancer screening. *European Commission* [online]. 2022. Accessed February 4, 2024. [cit. 2025-02-20] Dostupné z: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_22_5584.
17. Májek O, Koziar Vašáková M, Čierna Peterová I, Mírka H, Koudelková M, Ngo O, Gregor J, Dušek L, Hejduk K. *PrevencaProPlice.cz – Program časného záchytu karcinomu plic* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2022. [cit. 2025-01-15]. Dostupný z: <https://www.prevenceproplice.cz>.
18. Botz B, Morgan M. Lung-RADS. In: *Radiopaedia.org* [online]. © 2025 Radiopaedia.org; 2014, last revised 29 Jan 2025[cit 2025-02-26]. Dostupné z: <http://radiopaedia.org/articles/32681>
19. Christensen J, Prosper AE, Wu CC, Chung J, Lee E, Elicker B, et al. ACR Lung-RADS v2022: Assessment Categories and Management Recommendations. *J Am Coll Radiol*. 2024;21(3):473–88. doi: 10.1016/j.jacr.2023.09.009
20. Scenario: Referral for suspected lung or pleural cancer . In: *NICE - National Institute for Health and Care Excellence* [online]. 2021.[cit. 2024-11-14]. Dostupné z: <https://cks.nice.org.uk/topics/lung-pleural-cancers-recognition-referral/management/referral-for-suspected-lung-or-pleural-cancer/>.
21. Philip B, Jain A, Wojtowicz M, Khan I, Voller C, Patel RSK, et al. Current investigative modalities for detecting and staging lung cancers: a comprehensive summary. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;39(1):42–52. doi: 10.1007/s12055-022-01430-2
22. Tsai PC, Yeh YC, Hsu PK, Chen CK, Chou TY, Wu YC. CT-Guided Core Biopsy for Peripheral Sub-solid Pulmonary Nodules to Predict Predominant Histological and Aggressive Subtypes of Lung Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(11):4405–12. doi: 10.1245/s10434-020-08511-9

23. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for Staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e211S-e250S. doi: 10.1378/chest.12-2355.
24. Winkler Wille MM, Van Riel SJ, Saghir Z, Dirksen A, Pedersen JH, Jacobs C, et al. Predictive Accuracy of the PanCan Lung Cancer Risk Prediction Model -External Validation based on CT from the Danish Lung Cancer Screening Trial. *Eur Radiol*. 2015;25(10):3093–9. doi: 10.1007/s00330-015-3689-0
25. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on 18F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging*. 2011;2(6):679–98. doi: 10.1007/s13244-010-0062-3.
26. Koyama H, Ohno Y, Seki S, Nishio M, Yoshikawa T, Matsumoto S, et al. Magnetic Resonance Imaging for Lung Cancer. *J Thorac Imaging*. 2013;28(3):138–50. doi: 10.1097/RTI.0b013e31828d4234.
27. Sim AJ, Kaza E, Singer L, Rosenberg SA. A review of the role of MRI in diagnosis and treatment of early stage lung cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;24:16–22. doi: 10.1016/j.ctro.2020.06.002.
28. Zhang X, Fu Z, Gong G, Wei H, Duan J, Chen Z, et al. Implementation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in target delineation of central lung cancer accompanied with atelectasis in precision radiotherapy. *Oncol Lett*. 2017;14(3):2677–82. doi: 10.3892/ol.2017.6479.
29. Rami-Porta R, Call S, Doooms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1800190. doi: 10.1183/13993003.00190-2018.
30. Gex G, Pralong JA, Combescure C, Seijo L, Rochat T, Soccal PM. Diagnostic Yield and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Lung Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2014;87(2):165–76. doi: 10.1159/000355710
31. Yarmus L, Akulian J, Wahidi M, Chen A, Steltz JP, Solomon SL, et al. A Prospective Randomized Comparative Study of Three Guided Bronchoscopic Approaches for Investigating Pulmonary Nodules. *Chest*. 2020;157(3):694–701. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.016.
32. Chen C, Wu Z, Wu Z, Wu C, Wang Q, Zhan T, et al. Therapeutic method for early-stage second primary non-small lung cancer: analysis of a population-based database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):666. doi: 10.1186/s12885-021-08399-y.
33. Chen AC, Pastis NJ, Mahajan AK, Khandhar SJ, Simoff MJ, Machuzak MS, et al. Robotic Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: A multicenter pilot and feasibility study (BENEFIT). *Chest*. 2021;159(2):845–52. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.2047.

34. Gu Y, Chi J, Liu J, Yang L, Zhang B, Yu D, et al. A survey of computer-aided diagnosis of lung nodules from CT scans using deep learning. *Comput Biol Med*. 2021;137:104806. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104806
35. Firmino M, Angelo G, Morais H, Dantas MR, Valentim R. Computer-aided detection (CADe) and diagnosis (CADx) system for lung cancer with likelihood of malignancy. *Biomed Eng Online*. 2016;15(1):2. doi: 10.1186/s12938-015-0120-7.
36. Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and oesophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2015;46(1):40–60. doi: 10.1183/09031936.00064515.
37. Hansen HJ, Petersen RH. Video-assisted thoracoscopic lobectomy using a standardized three-port anterior approach - the Copenhagen experience. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(1):70–6. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.04.15.
38. Wang L, Liu D, Lu J, Zhang S, Yang X. The feasibility and advantage of uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in pulmonary lobectomy. *BMC Cancer*. 2017;17(1):75. doi: 10.1186/s12885-017-3069-z.
39. Sihoe ADL, Hiranandani R, Wong H, Yeung ESL. Operating on a suspicious lung mass without a preoperative tissue diagnosis: pros and cons. *Eur J Cardiothorac Sur*. 2013;44(2):231–7. doi: 10.1093/ejcts/ezs671.
40. Al-Ameri M, Bergman P, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy: a Swedish nationwide cohort study. *J Thorac Dis*. 2018;10(6):3499–506. doi: 10.21037/jtd.2018.05.177.
41. Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):836–44. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00173-X.
42. Lim E, Harris RA, McKeon HE, Batchelor TJ, Dunning J, Shackcloth M, et al. Impact of video-assisted thoracoscopic lobectomy versus open lobectomy for lung cancer on recovery assessed using self-reported physical function: VIOLET RCT. *Health Technol Assess*. 2022;26(48):1–162. doi: 10.3310/THBQ1793.
43. Chai T, Lin Y, Kang M, Lin J. Thoracotomy versus video-assisted thoracoscopic resection of lung cancer: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14646. doi: 10.1097/MD.00000000000014646.
44. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiology advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243–60. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
45. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):175–80. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70087-5.

46. Argentieri G, Valsecchi C, Petrella F, Jungblut L, Frauenfelder T, Del Grande F, et al. Implementation of the 9th TNM for lung cancer: practical insights for radiologists. *Eur Radiol*. 2025;[Online ahead of print]. doi: 10.1007/s00330-024-11345-8.
47. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244–85. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.
48. Mountain CF, Dresler CM. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *Chest*. 1997;111(6):1718–23. doi: 10.1378/chest.111.6.1718.
49. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, et al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *Chest*. 2024;166(4):882–95. doi: 10.1016/j.chest.2024.05.026.
50. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):694–705. doi: 10.1097/JTO.0b013e31812d05d5.
51. Venmans BJW, Van Boxem TJM, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG. Outcome of Bronchial Carcinoma In Situ. *Chest*. 2000;117(6):1572–6. doi: 10.1378/chest.117.6.1572.
52. Kennedy TC, McWilliams A, Edell E, Sutedja T, Downie G, Yung R, et al. Bronchial Intraepithelial Neoplasia/Early Central Airways Lung Cancer. *Chest*. 2007;132(3):221S–233S. doi: 10.1378/chest.07-1377.
53. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G, Vergnon JM. Cryotherapy in Early Superficial Bronchogenic Carcinoma. *Chest*. 2001;120(1):26–31. doi: 10.1378/chest.120.1.26.
54. Hu Y, Cao Y, Liu M, Liu P, Cui H, Dai-Hong G. Behavioral and biochemical effects of a formulation of the traditional Chinese medicine, Kai-Xin-San, in fatigued rats. *Exp Ther Med*. 2013;6(4):973–6. doi: 10.3892/etm.2013.1256.
55. Damhuis RAM, Wijnhoven BPL, Plaisier PW, Kirkels WJ, Kranse R, Van Lanschot JJ. Comparison of 30-day, 90-day and in-hospital postoperative mortality for eight different cancer types. *Br J Surg*. 2012;99(8):1149–54. doi: 10.1002/bjs.8813.
56. Pezzi CM, Mallin K, Mendez AS, Greer Gay E, Putnam JB. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(5):2269–78. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.077.
57. Mansour Z, Kochetkova EA, Santelmo N, Meyer P, Wihlm JM, Quoix E, et al. Risk Factors for Early Mortality and Morbidity After Pneumonectomy: A Reappraisal. *The Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1737–43. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.016.

58. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(6):489–98. doi: 10.1056/NEJMoa2212083.
59. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, Tort S. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;1.(CD004699). doi: 10.1002/14651858.CD004699.pub2.
60. Alsarraf N, Aziz R, Gately K, Lucey J, Wilson L, MCGovern E, et al. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur J Cardiothorac Sur*. 2008;33(1):104–9. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.09.026.
61. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR* -Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–47. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
62. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344–57. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
63. O’Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274–86. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
64. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GMM. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):325–31. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.045.
65. Mitchell KG, Farooqi A, Ludmir EB, Corsini EM, Sepesi B, Gomez DR, et al. Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer. *J Thorac and Cardiovasc Sur*. 2021;161(4):1497-1504.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.134
66. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85. doi: 10.1056/NEJMoa2202170.
67. Provencio M, Calvo V, Romero A, Spicer JD, Cruz-Bermúdez A. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer: The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;(42):711–28. doi: 10.1200/EDBK_358995.
68. Sorin M, Prosty C, Ghaleb L, Nie K, Katergi K, Shahzad MH, et al. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy for NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2024;10(5):621. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.0057.

69. Minervini F, Kestenholz PB, Kocher GJ, Azenha F. Thoracic surgical challenges after neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: a narrative review. *AME Surg J*. 2023;3:15. doi: 10.21037/asj-21-77
70. Trabalza Marinucci B, Mancini M, Siciliani A, Messa F, Piccioni G, D'Andrilli A, et al. Surgical Techniques for Non-Small-Cell Lung Cancer After Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy: State of Art and Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2025;17(4):638. doi: 10.3390/cancers17040638.
71. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):497–530. doi: 10.6004/jnccn.2022.0025.
72. Lüchtenborg M, Riaz SP, Coupland VH, Lim E, Jakobsen E, Krasnik M, et al. High Procedure Volume Is Strongly Associated With Improved Survival After Lung Cancer Surgery. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3141–6. doi: 10.1200/JCO.2013.49.0219.
73. Imperatori A, Rotolo N, Gatti M, Nardecchia E, De Monte L, Conti V, et al. Peri-operative complications of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). *Int J Surg*. 2008;6:S78–81. doi: 10.1016/j.ijssu.2008.12.014.
74. Cerfolio RJ, Bess KM, Wei B, Minnich DJ. Incidence, Results, and Our Current Intraoperative Technique to Control Major Vascular Injuries During Minimally Invasive Robotic Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(2):394–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.004.
75. Onaitis MW, Petersen RP, Balderson SS, Toloza E, Burfeind WR, Harpole DH, et al. Thoracoscopic Lobectomy Is a Safe and Versatile Procedure: Experience With 500 Consecutive Patients. *Ann Surg*. 2006;244(3):420–5. doi: 10.1097/01.sla.0000234892.79056.63.
76. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):615–23. doi: 10.1016/0003-4975(95)00537-u.
77. Dai C, Shen J, Ren Y, Zhong S, Zheng H, He J, et al. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer ≤ 1 cm or > 1 to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3175–82. doi: 10.1200/JCO.2015.64.6729.
78. Kodama K, Higashiyama M, Okami J, Tokunaga T, Imamura F, Nakayama T, et al. Oncologic Outcomes of Segmentectomy Versus Lobectomy for Clinical T1a N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):504–11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.063.
79. Veluswamy RR, Ezer N, Mhango G, Goodman E, Bonomi M, Neugut AI, et al. Limited Resection Versus Lobectomy for Older Patients With Early-Stage Lung Cancer: Impact of Histology. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3447–53. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6624.

80. Lardinois D, Deleyn P, Vanschil P, Porta R, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(5):787–92. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.08.008.
81. Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax*. 2010;65(Suppl 3):iii1–27. doi: 10.1136/thx.2010.145938.
82. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: Results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):662–70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.008.
83. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e278S–e313S. doi: 10.1378/chest.12-2359.
84. Osarogiagbon RU, Yu X. Mediastinal Lymph Node Examination and Survival in Resected Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1798–806. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827457db.
85. Kawaguchi T, Watanabe S ichi, Kawachi R, Suzuki K, Asamura H. The Impact of Residual Tumor Morphology on Prognosis, Recurrence, and Fistula Formation after Lung Cancer Resection. *J Thorac Oncol*. 2008;3(6):599–603. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181753b70.
86. Wang EH, Corso CD, Rutter CE, Park HS, Chen AB, Kim AW, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2727–34. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1517.
87. Doddoli C, D’Journo B, Pimpec-Barthes FL, Dujon A, Foucault C, Thomas P, et al. Lung Cancer Invading the Chest Wall: A Plea for En-Bloc Resection but the Need for New Treatment Strategies. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2032–40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.088.
88. Cai XW, Xu LY, Wang L, Hayman JA, Chang AC, Pickens A, et al. Comparative Survival in Patients With Postresection Recurrent Versus Newly Diagnosed Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(4):1100–5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.017.
89. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative Treatment of Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in Patients With Severe COPD: Stereotactic Radiotherapy Outcomes and Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1149–56. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.005.

90. Rowell NP. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax*. 2001;56(8):628–38. doi: 10.1136/thorax.56.8.628.
91. Asamura H, Farjah F, Gill R, et al. *AJCC Cancer Staging System: Lung - Version 9*. Chicago: American College of Surgeons, 2024. ISBN 9798303957114.
92. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, Martin SE, Abati A, Landreneau RJ, et al. Occult Metastases in Lymph Nodes Predict Survival in Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer: Report of the ACOSOG Z0040 Trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4313–9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.2500.
93. Battafarano RJ, Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD, et al. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non–small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2002;123(2):280–7. doi: 10.1067/mtc.2002.119338.
94. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The Influence of Hospital Volume on Survival after Resection for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(3):181–8. doi: 10.1056/NEJM200107193450306.
95. Čoupková H. Karcinom plic. In: *Masarykův onkologický ústav: Standard* [online]. 26.4.2024 [cit. 2024-08-22]. Dostupné z: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4357.pdf/s-c434f6ba951f?_ts=1715081997.
96. McRae K, De Perrot M. Principles and indications of extracorporeal life support in general thoracic surgery. *J Thorac Dis*. 2018;10(S8):S931–46. doi: 10.21037/jtd.2018.03.116.
97. Rinieri P, Peillon C, Bessou JP, Veber B, Falcoz PE, Melki J, et al. National review of use of extracorporeal membrane oxygenation as respiratory support in thoracic surgery excluding lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(1):87–94. doi: 10.1093/ejcts/ezu127.
98. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17–41. doi: 10.1183/09031936.00184308.
99. Brat K, Čundrle I, Svoboda M. Doporučený postup pro předoperační funkční vyšetření před plicním resekcčním výkonem. *Stud. Pneumol. Phthiseol*. Martin Slovensko: Osveta, 2023, č.5, s. s.190-198. ISSN 0371-2222.
100. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest*. 2013;143(5):e166S-e190S. doi: 10.1378/chest.12-2395.
101. Win T, Jackson A, Sharples L, Groves AM, Wells FC, Ritchie AJ, et al. Relationship between pulmonary function and lung cancer surgical outcome. *Eur Respir J*. 2005;25(4):594–9. doi: 10.1183/09031936.05.00077504.

102. Brat K, Homolka P, Merta Z, Chobola M, Heroutova M, Bratova M, et al. Prediction of Postoperative Complications: Ventilatory Efficiency and Rest End-tidal Carbon Dioxide. *Ann Thorac Surg.* 2023;115(5):1305–11. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.11.073.
103. Cundrle I, Merta Z, Bratova M, Homolka P, Mitás L, Sramek V, et al. The risk of post-operative pulmonary complications in lung resection candidates with normal forced expiratory volume in 1 s and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: a prospective multicentre study. *ERJ Open Res.* 2023;9(2):00421–2022. doi: 10.1183/23120541.00421-2022.
104. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial Risk Index for Predicting Postoperative Respiratory Failure in Men After Major Noncardiac Surgery: *Ann Surg.* 2000;232(2):242–53. doi: 10.1097/00000658-200008000-00015.
105. Gupta H, Gupta PK, Fang X, Miller WJ, Cemaj S, Forse RA, et al. Development and Validation of a Risk Calculator Predicting Postoperative Respiratory Failure. *Chest.* 2011;140(5):1207–15. doi: 10.1378/chest.11-0466.
106. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of Postoperative Pulmonary Complications in a Population-based Surgical Cohort. *Anesthesiology.* 2010;113(6):1338–50. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a.
107. Cukic V. Reduction of Pulmonary Function After Surgical Lung Resections of Different Volume. *Med Arch.* 2014;68(4):231–35. doi: 10.5455/medarh.2014.68.231-235.
108. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting Postoperative Pulmonary Function in Patients Undergoing Lung Resection. *Chest.* 1995;108(1):68–72. doi: 10.1378/chest.108.1.68.
109. Draeger TB, Gibson VR, Fernandes G, Andaz SK. Enhanced Recovery After Thoracic Surgery (ERATS). *Heart Lung Circ.* 2021;30(8):1251–5. doi: 10.1016/j.hlc.2021.01.014.
110. Subramanian MP, Liu J, Chapman WC, Olsen MA, Yan Y, Liu Y, et al. Utilization Trends, Outcomes, and Cost in Minimally Invasive Lobectomy. *Ann Thorac Sur.* 2019;108(6):1648–55. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.06.049.
111. Lumb AB. Pre-operative respiratory optimisation: an expert review. *Anaesthesia.* 2019;74(S1):43–8. doi: 10.1111/anae.14508.
112. Boden I, Skinner EH, Browning L, Reeve J, Anderson L, Hill C, et al. Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2018;360:j5916. doi: 10.1136/bmj.j5916.
113. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10:CD010356. doi: 10.1002/14651858.CD010356.pub2.

114. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW. Strategies To Reduce Postoperative Pulmonary Complications after Noncardiothoracic Surgery: Systematic Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 006;144(8):596–608. doi: 10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00009.
115. Bertorini TE. Perisurgical management of patients with neuromuscular disorders. *Neurol Clin.* 2004;22(2):293–313. doi: 10.1016/j.ncl.2004.01.003.
116. Tuna, M.E., Akgün, M. Preoperative pulmonary evaluation to prevent postoperative pulmonary complications. *APS.* 2023;34:1. doi.org/10.1007/s44254-023-00034-2
117. Carey K, Stefos T, Shibe Zhao, Borzecki AM, Rosen AK. Excess Costs Attributable to Postoperative Complications. *Med Care Res Rev.* 2011;68(4):490–503. doi: 10.1177/1077558710396378.
118. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
119. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax.* 2010;65(9):815–8. doi: 10.1136/thx.2009.123083.
120. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198–208. doi: 10.1056/NEJMoa1306801.
121. Hou Y, Hu Y, Song W, Zhang J, Luo Q, Zhou Q. Surgical site infection following minimally invasive lobectomy: Is robotic surgery superior? *Cancer Med.* 2022;11(11):2233–43. doi: 10.1002/cam4.4609.
122. Suzuki S. Oxygen administration for postoperative surgical patients: a narrative review. *J Intensive Care.* 2020;8(1):79. doi: 10.1186/s40560-020-00498-5.
123. Crapo JD, Hayatdavoudi G, Knapp MJ, Fracica PJ, Wolfe WG, Piantadosi CA. Progressive alveolar septal injury in primates exposed to 60% oxygen for 14 days. *Am J Physiol.* 1994;267(6):L797–806. doi: 10.1152/ajplung.1994.267.6.L797.
124. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care.* 2012;16(5):323. doi: 10.1186/cc11475.
125. Edmark L, Auner U, Enlund M, Östberg E, Hedenstierna G. Oxygen concentration and characteristics of progressive atelectasis formation during anaesthesia: Oxygen and dynamics of atelectasis formation during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(1):75–81. doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02334.x.
126. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy and anaesthesia: too much of a good thing? *Anaesthesia.* 2015;70(5):522–7. doi: 10.1111/anae.13081.

127. Smit B, Smulders YM, Van Der Wouden JC, Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME. Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):45. doi: 10.1186/s13054-018-1968-2.
128. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1118–21. doi: 10.1007/s00134-015-3670-z.
129. Singer M, Young PJ, Laffey JG, Asfar P, Taccone FS, Skrifvars MB, et al. Dangers of hyperoxia. *Crit Care*. 2021;25(1):440. doi: 10.1186/s13054-021-03815-y.
130. Chigurupati K, Raman S, Pappu U, Madathipat U. Effectiveness of ventilation of nondependent lung for a brief period in improving arterial oxygenation during one-lung ventilation: A prospective study. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(1):72. doi: 10.4103/0971-9784.197840.
131. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Høgdall C, Lundvall L, Svendsen PE, Møllerup H, Lunn TH, Simonsen I, Martinsen KR, Pulawska T, Bundgaard L, Bugge L, Hansen EG, Riber C, Gocht-Jensen P, Walker LR, Bendtsen A, Johansson G, Skovgaard N, Heltø K, Poukinski A, Korshin A, Walli A, Bulut M, Carlsson PS, Rodt SA, Lundbech LB, Rask H, Buch N, Perdawid SK, Reza J, Jensen KV, Carlsen CG, Jensen FS, Rasmussen LS; PROXI Trial Group. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302(14):1543-50. doi: 10.1001/jama.2009.1452.
132. Good CA. The solitary circumscribed pulmonary nodule: study of seven hundred five cases encountered roentgenologically in a period of three and one-half years. *JAMA*. 1958;166(3):210-15. doi: 10.1001/jama.1958.02990030008003.
133. Gould MK, Tang T, Liu ILA, Lee J, Zheng C, Danforth KN, et al. Recent Trends in the Identification of Incidental Pulmonary Nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1208–14. doi: 10.1164/rccm.201505-0990OC.
134. Frank L, Quint LE. Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):41–8. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0006.
135. Stella GM, Kolling S, Benvenuti S, Bortolotto C. Lung-Seeking Metastases. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1010. doi: 10.3390/cancers11071010.
136. Karnatapu SC, Ekechukwu K, Doke S, et al. Application of Radiology in Management of Incidental Lung Nodule. *Ann Case Report*. 2022;7(3):868. doi: <https://doi.org/10.29011/2574-7754.100868>.
137. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228–43. doi: 10.1148/radiol.2017161659.

138. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70(S2):ii1–54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.
139. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? *Chest*. 2013;143(S5):e93S-e120S. doi: 10.1378/chest.12-2351.
140. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, et al. CT Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective Experience. *Radiology*. 2005;235(1):259–65. doi: 10.1148/radiol.2351041662.
141. Lin MW, Chen JS. Image-guided techniques for localizing pulmonary nodules in thoracoscopic surgery. *J Thorac Dis*. 2016;8(S9):S749–55. doi: 10.21037/jtd.2016.09.71.
142. Suzuki Y, Cass S, Lentz Carvalho J, DeAnda A, Radhakrishnan RS. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Patients With Thoracic Neoplasms: An Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(5):1816–22. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.03.030.

SEZNAM ZKRATEK

ABG = Arterial Blood Gas

ACCP = American College of Chest Physicians

AI = Artificial Intelligence

AJCC = American Joint Committee on Cancer

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase

aPTTr = Activated Partial Thromboplastin Time Ratio

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

ASA = American Society of Anesthesiologists

AUC = Area Under the Curve

BSK = Bronchoskopie

BRAF = B-typ Raf protoonkogen

BTS = British Thoracic Society

CA = California

CADx = Computer-Aided Diagnosis

CADe = Computer-Aided Detection

CAS = Computer-Assisted Surgery

CHOPN = Chronická Obstrukční Plicní Nemoc

CMLND = Complete Mediastinal Lymph Node Dissection

CNN = Convolutional Neural Networks

COVID = Coronavirus Disease

CPET = Cardiopulmonary Exercise Testing

CT = Computed Tomography

CTLS = CT Lung Cancer Screening

ČR = Česká Republika

DF = Disease-Free Interval

DLCO = Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide

DNA = Deoxyribonucleic Acid

DWI = Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging

EBUS = Endobronchial Ultrasound

EBUS-TBNA = Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

ELSO = Extracorporeal Life Support Organization

ENB = Elektromagneticky Navigovaná Bronchoskopie

EPCO = European Perioperative Clinical Outcome

ERATS = Enhanced Recovery After Thoracic Surgery

ERS = European Respiratory Society

EUS-FNA = Endosonograficky Navigovaná Tenkojehlová Aspirace

ESTS = European Thoracic Surgery Society

FDG = Fluorodeoxyglukóza

FEV1 = Forced Expiratory Volume in 1 second

FEV1/FVC = Tiffeneau Index

FiO₂ = Fraction of Inspired Oxygen

FS = Fleischner Society

F = French

GGO = Ground Glass Opacification

GPS = Global Positioning System

GTV = Gross Tumor Volume

HER = Human Epidermal growth factor Receptor

IASCLC = International Association for Study of Lung Cancer

IBG = Image-Bronchoscopy Guided

IQR = Interquartile Range

JIP = Jednotka Intenzivní Péče

KPR = Kardiopulmonální Resuscitace

KRAS = Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

LCT = Local Consolidation Therapy

LDCT = Low Dose Computed Tomography

LMLD = Lymph Node Sampling

LR = Lung Rads

MAPK = Mitogen-Activated Protein Kinase

MD = Median Deviation

MET = MET Proto-oncogene, Receptor Tyrosine Kinase

MIA = Minimálně Invazivní Adenokarcinom

MITS = Minimálně Invazivní Torakoskopie

mm = milimetry

mmHg = milimetry rtuťového sloupce

ml = mililitr

MPLC = Multiple Primary Lung Cancer

MPS = Massive Parallel Sequencing

MRI = Magnetic Resonance Imaging

mSv = miliSievert

MMPLC = Metachronous Multiple Primary Lung Cancer

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

NCI = National Cancer Institute

NESLON = Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings ONderzoek

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

NGG = Next Generation Sequencing

NIR = Near Infrared Imaging

N = Nodulus

NTRK = Neurotrofní receptorová tyrosinkináza

NSCLC = Non-Small Cell Lung Cancer

PaO₂ = Partial Pressure of Oxygen in Arterial Blood

PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1

PET/CT = Positron Emission Tomography/Computed Tomography

PETCO₂ = End-Tidal Partial Pressure of CO₂

PI3K = Phosphoinositide 3-Kinase

PPL = Periferní Plicní Léze

PPC = Postoperative Pulmonary Complication

peak VO₂ = Vrcholová Spotřeba Kyslíku

R-EBUS = Radiální Endobronchiální Ultrazvuk

RATS = Robotic Assisted Thoracoscopic Surgery

RBC = Red Blood Cell

RB = Robotická Bronchoskopie

ROC = Receiver Operating Characteristic

ROS = Reactive Oxygen Species

RET = Rearranged During Transfection

RTC = Randomized Controlled Trial

RTG = Rentgen

SABR = Stereotactic Ablative Body Radiotherapy

SEER = The Surveillance, Epidemiology and End Result

SBRT = Stereotactic Body Radiation Therapy

SD = Standard Deviation

SCLC = Small Cell Lung Cancer

SMPLC = Synchronous Multiple Primary Lung Cancer

SpO₂ = Peripheral Oxygen Saturation

SPLC = Second Pulmonary Lung Cancer

SSI = Surgical Site Infection

T = Tumor

TLCO = Transfer Factor for Carbon Monoxide

TNM = Tumor Node Metastasis

UICC = Union for International Cancer Control

USA = United States of America

VATS = Video-Assisted Thoracoscopic Surgery

VD = Volume Doubling Time

V'E/V'CO₂ = Poměr mezi Minutovou Ventilací (V'E) a Produkci CO₂ (V'CO₂)

VO₂ max = Maximální Spotřeba Kyslíku

VV ECMO = Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation

WHO = World Health Organization

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Lung-RADS kategorizace	12
Tabulka 2 Hodnocení T (tumor)	19
Tabulka 3 Hodnocení N (lymfatické uzliny)	23
Tabulka 4 Hodnocení M (metastáz) dle přítomnosti a lokalizace	23
Tabulka 5 Srovnání 8. a 9. TNM klasifikace nádorového onemocnění plic	26
Tabulka 6 Možnosti léčby (NSCLC) dle stádia onemocnění	40
Tabulka 7 Pooperační komplikace dle EPCO (European Perioperative Clinical Outcome)	51
Tabulka 8 Komplexní diagnosticko - terapeutický management pacientů s plicními noduly .	56

SEZNAM NÁHLEDŮ PUBLIKACÍ

1. ČERVEŇÁK, V., **Z. CHOVANEC**, A. BERKOVÁ, J. RESLER, T. HANSLÍK, M. KELBLOVÁ, K. NOVOSÁDOVÁ, V. WEISS, O. BÍLEK and J. VANÍČEK. Diagnostic-therapeutic management of pulmonary nodules; [Diagnosticko-terapeutický management plicních nodulů]. *Klinická onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti* [online]. 2024, **39**(6), 408–418. ISSN 1802-5307. Available at: doi:10.48095/ ccko2024408

Document Type: Review; Category: Oncology – SJR Q4 (data 2024)

2. CERVENAK, Vladimir, **Zdenek CHOVANEC *(corresponding author)***, Alena BERKOVA, Petra CIMFLOVA, Martina KELBLOVA, Ivan CUNDRLE, Tomas HANSLIK, Jan RESLER, Lenka SOUCKOVA, Natalia JANKANICOVA and Jiri VANICEK. Subpleural pulmonary nodule marking with patent blue V dye prior to surgical resection. *Frontiers In Oncology* [online]. 2024, **14**(1392398, Article 1392398). ISSN 2234-943X. Available at: doi:10.3389/fonc.2024.1392398

Document Type: Article; IF = 3,300; median IF ONCOLOGY – 2,800; Quartile by IF ONCOLOGY Q2; Quartile by AIS ONCOLOGY Q2

3. **CHOVANEC, Z. *(corresponding author)***, I. ČAPOV, A. PEŠTÁI, M. BENEJ and M. PÁRAL. Multiple primary lung cancer - A case report and literature review; [Vícenásobné nádorové onemocnění plic kazuistika a přehled literatury]. *Klinická Onkologie* [online]. 2016, **29**(4), 287–290. ISSN 0862-495X. Available at: doi:10.14735/amko2016287

Document Type: Article; Category: Oncology – SJR Q4

4. **CHOVANEC, Z.**, A. PESTAL, A. BERKOVA, V. CERVENAK, I. PENKA and I. CUNDRLE. Our experience with VV ECMO-assisted surgery: case report series. *Anesteziologie A Intenzivni Medicina* [online]. 2025, **36**(1), 34–38. ISSN 1805-4412. Available at: doi:10.36290/aim.2025.001

Document Type: Article; IF = 0,1; median IF ANESTHESIOLOGY – 1,700; Quartile by IF ANESTHESIOLOGY Q4; Quartile by AIS ANESTHESIOLOGY Q4 (data in 2024)

5. SVOBODA, Michal, Ivan CUNDRLE JR, Marek PLUTINSKY, Pavel HOMOLKA, Ladislav MITAS, **Zdenek CHOVANEC**, Lyle J. OLSON and Kristian BRAT. New models for prediction of postoperative pulmonary complications in lung resection candidates. *Erj Open Research* [online]. 2024, **10**(4, Article 00978-2023). ISSN 2312-0541. Available at: doi:10.1183/23120541.00978-2023

Document Type: Article; IF = 4,000; median IF RESPIRATORY SYSTEM – 2,300; Quartile by IF RESPIRATORY SYSTEM Q1; Quartile by AIS RESPIRATORY SYSTEM Q1

6. BRAT, Kristian, **Zdenek CHOVANEC** **(authors contributed equally to this work)**, Ladislav MITAS, Vladimir SRAMEK, Lyle J. OLSON and Ivan CUNDRLE JR. Hyperoxemia post thoracic surgery-Does it matter?. *Heliyon* [online]. 2023, **9**(6, Article e17606). ISSN 2405-8440. Available at: doi:10.1016/j.heliyon.2023.e17606

Document Type: Article; IF = 3,400; median IF MULTIDISCIPLINARY SCIENCES – 1,200; Quartile by IF MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q1; Quartile by AIS MULTIDISCIPLINARY SCIENCES Q2