

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

## Tomaž Štupnik

Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Čeprav je preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč še vedno zelo slabo, kirurško zdravljenje bolnikom s I. in II. stadijema bolezni vseeno ponuja kar dobre možnosti za ozdravitev (60–70 %). Standardni operaciji pri pljučnem raku sta: (1) odstranitev pljučnega režnja (lobektomija pljuč) in (2) anatomska resekcija segmenta (segmentektomija pljuč), ki jo uporabljamo pri majhnih tumorjih ( $\leq 2$  cm).

**Zaključki.** Večino tumorjev ( $> 80$  %) lahko danes odstranimo z minimalno invazivno videotorakoskopsko tehniko (VATS). Najpomembnejši prednosti VATS pred torakotomijo sta: pomembno izboljšano dolgoročno preživetje (približno 10 % po 5 letih) in zmanjšana pogostost zapletov (25 % namesto 40 %), zaradi česar lahko sedaj varno operiramo tudi bolnike, ki jih nekoč nismo mogli: starejše, kronične pljučne bolnike, hude srčne bolnike, ipd. Odstranitev celotnega pljučnega krila (pnevmonektomija) je zastarel poseg, ki iz bolnika naredi hudega invalida in ima tudi veliko večjo pooperativno smrtnost (6 %) kot lobektomija ( $< 2$  %) ali segmentna resekcija. Večini pnevmonektomij se lahko danes izognemo z onkološko enako učinkovitimi, vendar za kirurga veliko bolj zahtevnimi rokavastimi lobektomijami.

### UVOD

Za začetnika kirurgije pljučnega raka veljata Graham in Singer (ZDA), ki sta leta 1933, ko je bil pljučni rak še zelo redka bolezen, opravila prvo odstranitev celotnega pljučnega krila,<sup>1</sup> kmalu pa so ji sledile tudi odstranitve posameznih pljučnih režnjev.

Sprva so bile to krvave operacije, ki so z razvojem kirurške tehnike, šivalnega materiala in spenjalnikov postajale vedno preprostejše, krajše in do bolnika vse bolj pri- zanesljive. Napredek torakalne kirurgije je obenem omogočil tudi razvoj bolj obse- žnih resekcij, pri katerih so poleg tumorja odstranili tudi dele okoliških organov: prsne stene, prepone, velikih žil ipd..<sup>2</sup>

Kmalu so odkrili, da je uspeh kirurgije pri zdravljenju pljučnega raka najbolj odvisen od razširjenosti raka pljuč v regionalne bezgavke,<sup>3</sup> zato je limfadenektomija (odstra-

nitev bezgavk v medpljučju) postala pomemben sestavni del vseh operacij. V orod- jarno posegov so dodali še mediastinoskopijo in predoperativno biopsijo bezgavk, ki jo bosta v 21. stoletju izpodrinila pozitronska emisijska tomografija (PET) in en- dobronhialni ultrazvok (EBUS).

Največjo revolucijo v kirurgiji raka pljuč v zadnjih 50-ih letih je prinesla videotora- koskopska kirurgija (VATS), ki ni samo skrajšala okrevanja bolnikov po operacijah pljuč in zmanjšala pogostosti zapletov, ampak tudi razširila krog bolnikov, ki jih lahko zdravi- mo s kirurgijo ter pomembno podaljšala dolgoročno preživetje bolnikov s pljučnim rakom.<sup>4</sup>

### NAČRTOVANJE KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA

Čeprav je preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč še vedno zelo slabo, kirurško zdravljenje bolnikom s I. in II. stadijem bolezni vseeno ponuja kar dobre možnosti za ozdravitev (60-70 %) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Preživetje bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč po stadijih

stadij	TNM stadij	5-letno preživetje
Ia	T1a ( $\leq 2$ cm) N0 M0	80 %
	T1b ( $\leq 3$ cm) N0 M0	70 %
Ib	T2a ( $\leq 5$ cm) N0 M0	60 %
	T2b ( $\leq 7$ cm) N0 M0	50 %
IIa	T1 N1 M0	40 %
IIb	T2 N1 M0	30 %
	T3 N0 M0	
IIIa	T1-2 N2 M0	20 %
	T3 N1-2 M0	

Pri bolj napredovalih tumorjih je kirurgija redko smiselna, saj v večini primerov ne podaljša preživetja, pač pa bolnika zaradi možnih pooperativnih zapletov le po ne- potrebnem ogrozi in obenem odloži precej bolj učinkovito zdravljenje s kemoterapi- jo in/ali obsevanjem.<sup>5</sup>

Torakalnega kirurga pri določanju stadija bolezni pred operacijo zanima predvsem dvoje:

1. na kakšen način je možno tumor v celoti odstraniti, saj neradikalne resekcije ne podaljšujejo preživetja in
2. ali se je tumor razširil v bezgavke v medpljučju, saj je za bolnike s stadijema bo- lezni N2 in N3 veliko primernejše zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo.

Najpomembnejši predoperativni preiskavi sta računalniška tomografija (CT) prsnega koša in bronhoskopija, s katerima lahko zelo dobro ocenimo lokalno razširjenost tumorja.

Pri oceni zjetosti bezgavk CT prsnega koša spregleda približno 20–30 % pozitivnih bezgavk, lažno pozitivnih pa je približno 30–40 %, zato pri vseh bolnikih pred načrtovanjem zdravljenja napravimo še PET-CT in na koncu sumljive bezgavke tudi potrdimo bodisi z mediastinoskopijo in biopsijo ali z manj invazivno citološko punkcijo z EBUS.

### OCENA PLJUČNE IN SRČNE FUNKCIJE PRED OPERACIJO

Ključni korak pri načrtovanju kirurškega posega je ocena tveganja zapletov po operaciji, ki so najbolj odvisni od pljučne in srčne funkcije bolnika ter od obsega pljuč, ki ga nameravamo odstraniti skupaj s tumorjem.

Visoka starost bolnika ni kontraindikacija za kirurško zdravljenje, saj zapleti tudi pri zelo starih (nad 80 let) niso bistveno pogostejši, še posebej kadar uporabljamo videotorakoskopsko tehniko.<sup>6</sup>

Pri oceni pljučne funkcije nas zanimajo:

- mehanska funkcija dihanja: forsirana vitalna kapaciteta FVC) in forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi (FEV1) ter
- funkcija izmenjave plinov: difuzijska kapaciteta pljuč za CO (DLCO).

Vendar pri odstranitvi pljuč bolniku ne odstranimo le dela dihalnega volumna, pač pa tudi del pljučnih žil. Povečanje žilnega upora v pljučih poveča srčno delo, zato nas pred operacijo zanima tudi funkcija srca. Za grobo oceno zadošča že test hoje po stopnicah, bolj natančno pa zmogljivost bolnika ocenimo s cikloergometrijo in merjenjem največje porabe kisika  $VO_2$  max.

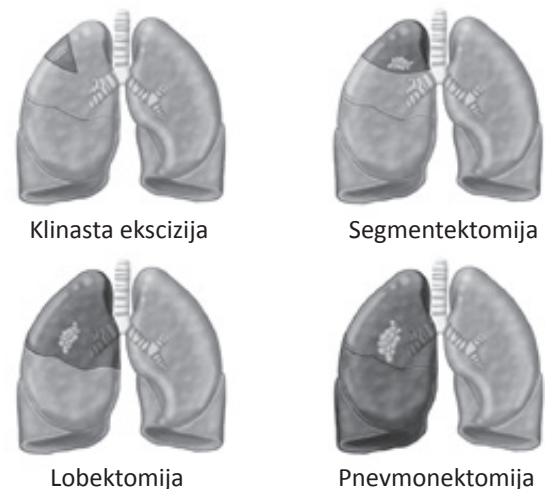
Pri bolnikih s forsiranim ekspiratornim volumnom v prvi sekundi (FEV1) ali difuzijsko kapaciteto pljuč za CO (DLCO) pod 50 % normalne vrednosti ali  $VO_2$  max < 20 ml/kg/min je tveganje za zaplete po operaciji veliko večje (> 40 %), bolnikov s FEV1 ali DLCO pod 30 % ali  $VO_2$  max < 10 ml/kg/min pa zaradi prevelikega tveganja praviloma ne operiramo.

Poseben primer so bolniki s hudim emfizemom. Kadar je emfizem najbolj izražen v zgornjih režnjih (pokaže perfuzijska scintigrafija pljuč), bo odstranitev zgornjega režnja velikokrat celo izboljšala pljučno funkcijo in zmogljivost, saj bomo bolniku odstranili le nefunkcionalni del pljuč, ki je prej stiskal preostala pljuča in povzročal obstruktivne motnje ventilacije.

### LOBEKTOMIJA PLJUČ

Najpogostejša operacija pri pljučnem raku je odstranitev pljučnega režnja (lobektomija pljuč) (Slika 1). Desna pljuča so sestavljena iz treh, leva pa iz dveh režnjev. Vsak reženj prispeva približno 20 % pljučne funkcije, razen srednjega režnja, ki je najmanjši in prispeva le približno 10 %.

O bilobektomiji govorimo, kadar na desni strani skupaj z zgornjim ali spodnjim režnjem odstranimo tudi srednji reženj.



Slika 1. Vrste resekcij pljuč.

### SEGMENTNA RESEKCIJA PLJUČ

Desna pljuča so sestavljena iz desetih, leva pa iz devetih segmentov. Pri zelo majhnih tumorjih ( $\leq 2$  cm) je onkološko sprejemljiva tudi odstranitev segmenta pljuč (Slika 1),<sup>7</sup> vendar moramo upoštevati, da nekateri segmenti pljuč niso zlahka odstranljivi, zato z odstranitvijo segmenta marsikdaj okrnimo tudi funkcijo sosednjih segmentov, izguba pljučne funkcije po odstranitvi enega segmenta pa je velikokrat večja od pričakovane (približno 10 %).

### PNEVMONEKTOMIJA

Odstranitev celotnega pljučnega krila (pnevmonektomija) je črna ovca torakalne kirurgije (Slika 1); starinski poseg, ki iz bolnika naredi hudega invalida, obenem pa ima tudi trikrat večjo pooperativno smrtnost (6 %) v primerjavi z lobektomijo (2 %).<sup>8</sup>

Večini pnevmonektomij se lahko izognemo z onkološko enako učinkovitimi rokavastimi lobektomijami,<sup>9</sup> s katerimi smo delež pnevmonektomij v zadnjih desetletjih z začetnih 20–30 % zmanjšali pod 5 %.

### ROKAVASTA LOBEKTOMIJA

Z rokavasto resekcijo bronha (*angl. sleeve*) lahko radikalno odstranimo tudi tumorje, ki ležijo bolj centralno, npr. tik ob odcepišču lobarnega bronha. Konca bronhov nato povežemo (anastomoziramo) in s tem ohranimo sosednji reženi pljuč, ne da bi pri tem kakorkoli poslabšali možnost ozdravitve bolnika (*Slika 2*).



**Slika 2.** Rokavasta leva zgornja lobektomija. Ustje s tumorjem preraščenega lobarnega bronhija rokavasto izrežemo in levi glavni bronh povežemo (anastomoziramo) z bronhijem za spodnji reženi.

Skupaj z bronhom lahko rokavasto izrežemo tudi pljučno arterijo in jo nato anastomoziramo, posegu pa pravimo dvojno rokavasta lobektomija (*angl. double sleeve*).

Rokavasta lobektomija, še posebej dvojno rokavasta, je za torakalnega kirurga neprimerno bolj zahteven poseg kot sorazmerno preprosta pnevmonektomija, zato sta visok delež rokavastih resekcij (5–10 %) in nizek delež pnevmonektomij (< 5 %) postala pomembna kazalca kakovosti kirurgije pljučnega raka.

### LIMFADENEKTOMIJA

Sestavni del vsake odstranitve pljučnega raka je tudi odstranitev bezgavk v pljučih in medpljučju (limfadenektomija).

Z dovolj natančno limfadenektomijo pri približno 15–20 % bolnikov ugotovimo zasevke v bezgavkah, ki so bile sicer pred operacijo opredeljene kot negativne. Pri tem še vedno ni povsem jasno, ali je nujna radikalna izpraznitev medpljučja ali pa zadošča le sistematično vzorčenje bezgavk v vseh pomembnih regijah. Jasno pa je, da z razširjeno limfadenektomijo bolnika ne moremo ozdraviti, ampak z limfadenektomijo le povečamo natančnost stadija N bolezni.<sup>10</sup>

Kljub različnim smernicam in priporočilom, splošno sprejetega soglasja o obsegu limfadenektomije še vedno nimamo, v praksi priporočljiv minimum pa je vzorčenje vsaj treh regij bezgavk v medpljučju in odstranitev skupno vsaj šestih bezgavk.<sup>11</sup>

### KLINASTE EKSCIZIJE

Neanatomske, ti. klinaste ekscizije pljuč (*angl. wedge*) pri zdravljenju raka pljuč z onkološkega stališča niso sprejemljive [12]. Uporabljamo jih le v zelo izjemnih okoliščinah, ko bolnikova slaba pljučna funkcija ne dovoljuje bolj obsežnega posega.

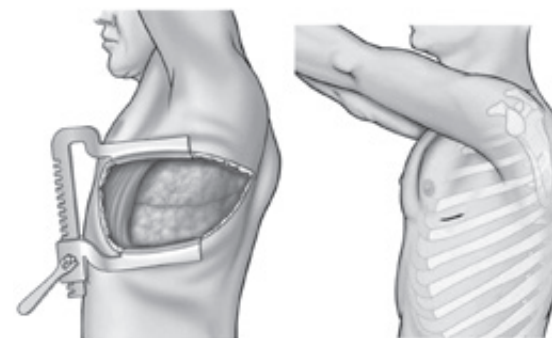
### VIDEOTORAKOSKOPSKA KIRURGIJA

#### Torakotomija

V strahu pred usodnimi zapleti, so torakalni kirurgi operacije pljuč sprva izvajali skozi obsežne posterolateralne torakotomije, pri katerih so prsni koš odprli vse od prsnice do hrbtenice (*angl. coast to coast*), marsikdaj odstranili eno ali več reber ter prekinili mišice prsne stene, predvsem *m. latissimus dorsi*, kar je bolnikom pustilo hude trajne posledice. Z napredkom torakalne kirurgije so se torakotomije postopno zmanjševale, posterolateralne torakotomije pa so zamenjale nekoliko manj invazivne lateralne torakotomije (*Slika 3*).

Vseeno pa odpiranje prsnega koša zaradi dolgotrajnega pritiska medrebnega retraktorja, s katerim razmaknemo rebra, kljub učinkoviti analgeziji pomembno vpliva na dihanje, kakovost življenja in okrevanje bolnika prvih nekaj mesecev po posegu.

Na srečo se lahko danes večini torakotomij izognemo, saj tudi pri pljučnem raku lahko večino tumorjev (> 80 %) odstranimo z minimalno invazivno videotorakoskopsko tehniko (VATS) (*Slika 3*).



**Slika 3. Levo.** Torakotomija je najbolj boleč kirurški vstop v človeško telo, najpomembnejši vzrok bolečine pa je razmikanje reber s kovinskim medrebrnim retraktorjem.

**Desno.** Videotorakoskopska lobektomija pljuč skozi eno samo 3–4 cm dolgo incizijo predstavlja vrhunec v razvoju minimalno invazivne torakalne kirurgije (vir CCF).

Pri VATS reber ne razmikamo, ampak celoten poseg napravimo skozi prostor, ki je na razpolago med rebri. Začetniki VATS lobektomij so poleg ene večje (4–5 cm) odprtine v prsnem košu napravili še 2 ali 3 manjše, ki pa jih v zadnjem času postopno opuščamo, tako da celoten poseg napravimo skozi en sam 3–4 cm kožni rez (*angl. uniportal*).

Najpomembnejše prednosti VATS pred torakotomijo so:<sup>13</sup>

- pomembno izboljšano dolgoročno preživetje (približno 10 % po 5 letih) in
- manjša pogostost zapletov (približno 25 % namesto 40 %),
- skrajšan čas zdravljenja v bolnišnici in hitrejše okrevanje po posegu.

Videotorakoskopsko tehniko pravzaprav omejuje le velikost tumorja, saj tumorjev večjih od 6 cm iz prsnega koša ni mogoče izvleči brez razmikanja reber. Na srečo so tako veliki tumorji redki.

Ostale omejitve VATS so povečini odvisne zgolj od izurjenosti kirurga, z videotorakoskopsko tehniko lahko napravimo tudi najbolj zapletene operacije, npr. rokavaste lobektomije.

## KIRURŠKO ZDRAVLJENJE III. IN IV. STADIJA

### Stadij T3 in T4

V sodobni kirurgiji neodstranljivi tumorji pravzaprav ne obstajajo več, seveda pa obstaja meja, ko kirurgija ni več smiselna, saj majhna možnost ozdravitve ne odtehta izjemno velikega tveganje ali močno poslabšane kakovosti življenja po tako obsežni operaciji.

Pri približno 5 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom pljuč, tumor vrašča v prsno steno (stadij T3). Resekcija prsne stene s primernim varnostnim robom sicer malenkost poveča pooperativno smrtnost, vendar bistveno izboljša dolgoročno preživetje bolnikov (40–50 % 5-letno preživetje). Podobne rezultate lahko dosežemo tudi, kadar tumor vrašča v prepono.

Marsikaterega bolnika, pri katerem tumor vrašča v velike žile, npr. zgornjo votlo veno, podključnično arterijo in celo aorto, lahko uspešno operiramo z dokaj obvladljivim tveganjem, vendar pa so takšne operacije smiselne le, kadar se bolezen ni razširila v bezgavke v medpljučju. Podobno velja tudi za bolnike, pri katerih tumor vrašča v vratno-prsni prehod (Pancoast tumorji) ali vretenca.

Radikalnost in s tem tudi uspešnost tako obsežnih operacij je običajno večja, če bolnike prej zdravimo s predoperativno kemoterapijo in obsevanjem.

## Stadij N2

Pomen kirurgije pri zdravljenju pljučnega raka z zasevki v bezgavkah v medpljučju (N2) še vedno ni povsem jasen, saj gre za zelo heterogeno skupino bolnikov, ki se zelo različno odzivajo na zdravljenje.

Razen v kliničnih raziskavah, je kirurgija smiselna kvečjemu pri tistih bolnikih s pred operacijo dokazanem stadijem N2 bolezni, ki so dobro odgovorili na začetno zdravljenje s kemoterapijo in pri katerih je bolezen v celoti odstranljiva z lobektomijo pljuč. Pri vseh ostalih je bolj smiselno zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem, saj neradikalne operacije ne podaljšajo preživetja, pnevmonektomije po zdravljenju s kemoterapijo pa imajo nesprejemljivo visoko pooperativno smrtnost.

## Stadij M1

Bolnikov z zasevki pljučnega raka praviloma ne operiramo izjema so le bolniki s solitarnim sinhronim zasevkom v nadledvičnici ali možganih, pri katerih lahko z operacijo primarnega tumorja, ki ji nato sledi še operacija zasevka, dosežemo boljše dolgoročno preživetje kot z drugimi načini zdravljenja.

## Paliativne resekcije

V določenih primerih so smiselne tudi neradikalne paliativne resekcije, po katerih sicer težko pričakujemo dolgotrajno remisijo bolezni, vendar pa z njimi bolniku do določene mere vseeno podaljšamo preživetje ali vsaj izboljšamo kakovost življenja:

- pri masivni hemoptizi iz tumorja, ki neposredno ogroža življenje bolnika in je ne moremo rešiti na drugačen način (z obsevanjem tumorja, embolizacijo žil, ipd.) ali
- kadar želimo odstraniti velik razpadajoč tumor, ki je obenem tudi žarišče vnetja, ki onemogoča zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem.

## LITERATURA

1. Graham EA, Singer JJ, Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J. J. Singer. JAMA 1984; 251: 257-60.
2. Locicero JPR, Daly BDT. Surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Shields LJT, Ponn RB, et al, Editors. General thoracic surgery. Philadelphia, ZDA: Lipincott Williams and Wilkins; 2000. P. 1311-41.
3. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, Beattie EJ Jr. Results of resection in non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. Ann Surg 1983. 198: 386-97.
4. Walker WS, Carnochan FM, Pugh GC. Thoracoscopic pulmonary lobectomy. Early operative experience and preliminary clinical results. J Thorac Cardiovasc Surg 1993. 106: 1111-7.
5. Deslauriers J. Current surgical treatment of nonsmall cell lung cancer 2001. Eur Respir J 2002; 35(Suppl 1): 61s-70s.
6. Beckles MA, et al., The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. Chest, 2003. 123: p105S-114S.

7. Donahue JM, Morse CR, Wigle DA, Allen MS, Nichols FC, Shen KR, et al. Oncologic efficacy of anatomic segmentectomy in stage IA lung cancer patients with T1a tumors. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 381-7.
8. Shapiro M, Swanson SJ, Wright CD, Chin C, Sheng S, Wisnivesky J, et al. Predictors of major morbidity and mortality after pneumonectomy utilizing the Society for Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 927-34.
9. Schirren J, Eberlein M, Fischer A, Bölükbas S. The role of sleeve resections in advanced nodal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 1157-63.
10. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005. 80: 268-74.
11. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia. [Intraoperative lymph node staging in bronchogenic carcinoma surgery. Consensus report]. [Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 495-503.
12. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22.
13. Stephens N, Rice D, Correa A, Hoffstetter W, Mehran R, Roth J., et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with improved short-term and equivalent oncological outcomes compared with open lobectomy for clinical Stage I non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of 963 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 607-13.

# LOKOREGIONALNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

## Martina Vrankar

Onkološki inštitut Ljubljana

---

### IZVLEČEK

**Izhodišča.** Z lokalno napredovalim pljučnim rakom opredeljujemo tiste tumorje v prsnem košu, ki še nimajo oddaljenih zasevkov, niso pa primerni za kirurško zdravljenje zaradi vraščanja v okolne strukture ali zaradi prizadetosti mediastinalnih oz. supraklavikularnih bezgavk.

**Zaključki.** Najbolj pogosto zdravljenje lokalno napredovelega pljučnega raka je obsevanje. To je lahko edino zdravljenje ali pa ga kombiniramo s kemoterapijo, ki jo lahko predpišemo pred obsevanjem ali istočasno. Za takšno kombinirano zdravljenje so primerni predvsem bolniki z dobrim splošnim stanjem zmogljivosti in brez izrazitih sočasnih bolezni. Redko obe obliki zdravljenja kombiniramo s kirurgijo, praviloma v kliničnih raziskavah.

### UVOD

Obsevanje (radioterapija, RT) je poleg kirurške resekcije način lokalnega zdravljenja pljučnega raka, ki ima pomembno vlogo pri zdravljenju bolnikov v vseh stadijih bolezni, bodisi kot dokončno radikalno zdravljenje ali kot paliativno zdravljenje bolnikov z napredovalo boleznijo.

Z lokalno napredovalim neoperabilnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom opisujemo bolnike s tumorji v prsnem košu, ki nimajo oddaljenih zasevkov in niso primerni za kirurško zdravljenje, bodisi zaradi vraščanja v okolne strukture (stadij T3 ali T4) ali zaradi prizadetosti istostranskih ali nasproti ležečih mediastinalnih bezgavk (stadij N2 ali N3). Lokalno napredovali neoperabilni pljučni rak vidimo pri bolnikih, ki imajo stadij bolezni IIIB kot tudi IIIA z makroskopsko boleznijo N2.<sup>1</sup>

### KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE

Že pred tremi desetletji je bilo obsevanje standardno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Takrat so rezultati raziskav poka-