

MAREK MARCINIAK, JERZY KOŁODZIEJ, KONRAD PAWEŁCZYK

Miejsce chirurgii w skojarzonym leczeniu raka płuca

The Place of Surgery in Multimodal Therapy of Lung Cancer

Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii: Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM,
Oddział Torakochirurgii Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc

Streszczenie

Skojarzone leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (nd.r.p.) zakłada optymalizację działania chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Dominującą rolę w terapii odgrywa leczenie operacyjne. Pozostałe metody są uzupełnieniem, przygotowują chorego znajdującego się w wyższym stopniu zaawansowania nd.r.p. do zabiegu operacyjnego (leczenie neoadiuwantowe) lub wykorzystywane są w terapii pooperacyjnej (leczenie adiuwantowe). Chemioterapia przedoperacyjna z następowym leczeniem chirurgicznym jest standardem w leczeniu chorych w stadium IIIA i pozwala uzyskać wyniki lepsze o 9–21% w porównaniu z chorymi leczonymi tylko operacyjnie. Radioterapia adiuwantowa nie wpływa na poprawę odległych wyników leczenia, służy jedynie lepszej kontroli stanu miejscowego choroby. Stosowana jest w przypadku zabiegów nieradykalnych onkologicznie (R1, R2). Chemioterapia adiuwantowa poprawia odległe wyniki leczenia we wczesnych stadiach nd.r.p. (I, II) o 5–13%. U chorych w stadium IIIA i IIIB zabieg operacyjny poprzedzony chemio- lub radioterapią pozwala na osiągnięcie zadowalającego odsetka 5-letnich przeżyć (około 37%) przy dopuszczalnej liczbie powikłań i małej śmiertelności okołoperacyjnej. Skojarzone leczenie nd.r.p. wymaga prowadzenia dalszych wieloośrodkowych, randomizowanych badań we wszystkich stadiach zaawansowania (**Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1073–1077**).

Słowa kluczowe: rak płuca, leczenie skojarzone, chirurgia, chemioterapia, radioterapia.

Abstract

The optimal use of surgery, chemotherapy and radiotherapy in the management of non-small cell lung cancer (NSCLC) is considered as multimodal treatment. Surgery plays the main role in the management. Other methods are additional and prepare patients with high stage disease to the surgery (neoadjuvant therapy) or are used in post-operative treatment (adjuvant therapy). Surgery following chemotherapy is a standard procedure in stage IIIA treatment. This modality allows the improvement of 9% to 21% comparing with surgery alone. Adjuvant radiotherapy does not improve survival of patients; it plays a role in local control of the disease. It is performed in case of incomplete resection (R1, R2). Adjuvant chemotherapy improves long-term results of surgical treatment in early stages of NSCLC (I, II) from 5% to 13%. In patients with IIIA or IIIB disease surgery after chemo or radiotherapy may produce achieve satisfactory 5-year survival rate (approximately 37%). The morbidity and mortality of this modality are acceptable. Further randomized, multicentre studies are required to establish the standards of multimodal treatment of NSCLC in all stages of the disease (**Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1073–1077**).

Key words: lung cancer, multimodal therapy, surgery, chemotherapy, radiotherapy.

Leczenie choroby nowotworowej stawia przed chirurgiem wiele pytań i wątpliwości, na które musi odpowiedzieć zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej. Punktem wyjścia jest ustalenie rozpoznania, umiejscowienia, budowy histologicznej i zasięgu nowotworu w organizmie. W dalszej kolejności jest konieczna indywidualizacja leczenia i wybranie najlepszego sposobu leczenia danego chorego, a nie choroby nowotworowej.

Niezbędne jest w tym zakresie spojrzenie interdyscyplinarne i kojarzenie metod leczenia we współpracy z radioterapeutą, chemioterapeutą i patologiem. Przed chirurgiem stoi wyzwanie zaplanowania i wykonania optymalnej operacji, czyli zabiegu o maksymalnej doszczętności onkologicznej przy minimalnym kalectwie. Po wykonanej operacji chory powinien wrócić do swojego dotychczasowego życia w społeczeństwie. Tu chirurg współ-

pracuje z pulmonologiem, kardiologiem, anestezjologiem, fizykoterapeutą.

Skojarzone leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (nd.r.p.) zakłada optymalizację działania chirurgii, chemioterapii i radioterapii. Podstawowe znaczenie w terapii ma leczenie operacyjne. Pozostałe metody mają na celu przygotowanie chorego, znajdującego się w wyższym stadium zaawansowania nd.r.p., do zabiegu operacyjnego (leczenie neoadiuwantowe) lub są wykorzystywane w terapii pooperacyjnej (leczenie adiuwantowe). Każda z metod działa z różną (co nie jest do końca wyjaśnione) skutecznością na zasadniczą masę guza nowotworowego, jego obrzeże, węzły chłonne, przerzuty odległe i mikroprzerzuty. Chirurgia usuwa masę guza i regionalne węzły chłonne. Radioterapia działa najskuteczniej na obrzeże guza, w dalszej kolejności na jego masę zasadniczą, węzły chłonne i przerzuty odległe. Chemioterapia jako leczenie systemowe niszczy mikroprzerzuty, przerzuty odległe, a w dalszej kolejności obrzeże guza. Jest mniej skuteczna w leczeniu przerzutów do węzłów chłonnych lub głównej masy guza nowotworowego. Skuteczność poszczególnych metod leczenia zależy także od struktury głównej masy guza: czy jest w całości zmianą litą, czy jest to guz rozpadający się z martwicą, a także od tego, jaką rolę odgrywa składnik zapalny lub obszary niedodmy tkanki płucnej wokół guza.

Zabieg operacyjny z założenia powinien być w pełni radykalny onkologicznie (R0). W przypadku wykonania zabiegu nieradykalnego mikroskopowo (R1) lub makroskopowo (R2) jest konieczne zastosowanie terapii uzupełniającej działającej przede wszystkim miejscowo [1].

Za wczesne stadium nd.r.p. uważa się I i II stopień zaawansowania. Statystycznie w chwili rozpoznania dotyczy 20% ogółu chorych. Jest to najlepszy rokowniczo okres choroby, dający szansę osiągnięcia 5-letniego przeżycia u 50–67% operowanych pacjentów. Stadium IIIA i IIIB, to choroba miejscowo zaawansowana, zarówno co do zasadniczej masy guza (cecha T3 i T4), jak i zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych śródpiersia (cecha N2). W Polsce w chwili rozpoznania znajduje się w stadium IIIA i IIIB 40% ogółu chorych. Jest to stadium niejednorodne, bardzo zróżnicowane, które wymaga przeprowadzenia dokładnej i wielokierunkowej diagnostyki w celu ustalenia właściwego stopnia zaawansowania, od którego zależy podjęcie decyzji o leczeniu skojarzonym. Tylko 23% operowanych chorych może osiągnąć 5-letnie przeżycie. Poprawa ogólnych wyników leczenia nd.r.p. w zasadniczym stopniu zależy od optymalizacji terapii skojarzonej. Około 40% chorych, gdy zostaje rozpoznany nd.r.p., znajduje się w stadium IV, a więc w okresie uogół-

nienia choroby nowotworowej z obecnością przerzutów odległych i nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 1%. Podstawowy cel terapii w tej grupie chorych to poprawa jakości życia. Operacje wykonuje się w wyjątkowych przypadkach.

Niepowodzenia w leczeniu nd.r.p. to przede wszystkim wznowy miejscowe i przerzuty odległe. Wznowy miejscowe występują u 31,5% chorych operowanych w stadium I i u 14,8% operowanych w stadium IIIA. Przerzuty odległe, najczęściej w wątrobie, nadnerczach, mózgu, kościach, drugim płacie lub płucu, ujawniają się u 68,5% pacjentów operowanych w stadium I i u 85,2% operowanych w stadium IIIA [2]. Dominacja w tej statystyce przerzutów odległych jako przejawu nawrotu choroby nowotworowej wskazuje na potrzebę stosowania w większym zakresie leczenia systemowego – chemioterapii.

W I i II stadium zaawansowania nd.r.p. (T1-3N0-1M0) leczenie rozpoczyna się od zabiegu operacyjnego. Jeżeli resekcja tkanki płucnej okazuje się radykalna onkologicznie, to pacjent nie otrzymuje leczenia uzupełniającego. Jeżeli końcowe wyniki histopatologiczne wykażą dodatni margines chirurgiczny (R1, R2), pacjent otrzymuje uzupełniającą radioterapię. Dodatni margines chirurgiczny, to: naciekanie nowotworowe pozatorebkowe węzłów chłonnych, naciekanie w linii cięcia chirurgicznego niestwierdzone makroskopowo (np. naciekanie kikuta oskrzela wykazany mikroskopowo) lub naciekanie ściany klatki piersiowej. W każdym przypadku resekcji fragmentu ściany klatki piersiowej lub innych struktur pozapłucnych jest konieczne wyznaczenie marginesów wokół resekowanego nacieku nowotworowego. Radioterapia adiuwantowa nie wpływa na poprawę odległych wyników leczenia (5-letnich przeżyć), służy jedynie lepszej kontroli stanu miejscowego choroby nowotworowej. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o korzyściach wynikających z zastosowania pooperacyjnej (adiuwantowej) chemioterapii u chorych znajdujących się we wczesnych stadiach zaawansowania nd.r.p. (I i II). Poprawia ona odsetek 5-letnich przeżyć o 5–13% [3, 4]. Skojarzenie leczenia chirurgicznego i następnej chemioterapii wymaga jednak prowadzenia dalszych randomizowanych badań na dużych grupach chorych, w różnych stadiach zaawansowania nd.r.p., aby można było potwierdzić jego skuteczność i wprowadzić do standardów postępowania. Przesłankami teoretycznymi do takiego leczenia skojarzonego jest to, że większość wznów nd.r.p. to przerzuty odległe oraz to, że u pacjentów klasyfikowanych do tak zwanych „wczesnych stadiów choroby” są identyfikowane „nieme przerzuty” (mikroprzerzuty). Badaniami immunohistochemicznymi można rozpo-

znać komórki nowotworowe w szpiku kostnym i węzłach chłonnych, których nie można zidentyfikować w klasycznym badaniu mikroskopowym. Badania kliniczne wykazały, że u 30% chorych w stadiach I–III są rozpoznawane w szpiku kostnym komórki raka. To w sposób znamieny statystycznie pogarsza wyniki leczenia chirurgicznego tej grupy chorych [5, 6].

Chemioterapia przedoperacyjna (neoadiuwantowa, indukcyjna) z następowym leczeniem chirurgicznym są standardem w leczeniu chorych w stadium IIIA nd.r.p. (T1-3N2M0). Chemioterapia niszczy klinicznie nieuchwytnie mikroprzerzuty miejscowe i odległe, przeciwdziała bądź ogranicza krwiopochodny rozsiew lub miejscowe wszczepianie komórek nowotworowych w następstwie mechanicznych manipulacji w czasie zabiegu. Terapia ta zmniejsza ogólną masę nowotworu i stwarza możliwość anatomicznej resekcji guza pierwotnie nieoperacyjnego – obniżenie cechy T4 na T3 lub T2. Radiologiczna i bronchoskopowa ocena stopnia remisji nacieku nowotworowego, po podaniu 2–3 cykli chemioterapii, pozwala na pośrednią ocenę chemiowrażliwości guza na podane cytostatyki [7]. Skala odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię jest określana na 28–65%. Chemioterapia może dotyczyć sytuacji klinicznej z cechą N2, gdy są obecne przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego bez kliniczno-radiologicznych cech nieoperacyjności (chemioterapia neoadiuwantowa) lub sytuacji, gdy przerzuty te tworzą postać drugiego guza – „bulky disease” – z obrazem miejscowej nieoperacyjności (chemioterapia indukcyjna). Chemioterapia indukcyjna dotyczy także guzów T4 naciekających pozapłucne struktury anatomiczne – stadium IIIB [8].

Dodatnia cecha N2 jest składnikiem złym rokowniczo. W N2 wyodrębnia się dodatkowe czynniki pogarszające rokowanie chorego. Wśród tych czynników trzeba wymienić: przerzuty w licznych grupach węzłów chłonnych, przerzuty w formie guza („bulky disease”), naciekanie torebki węzła, przerzuty do węzłów rozwidlenia tchawicy (nr 7), przedtchawiczych (nr 3), przytchawiczych górnych (nr 2) oraz współistnienie cechy T3. Badania kliniczne wykazały zależność między wielkością węzłów chłonnych zobrazowanych w tomografii komputerowej a prawdopodobieństwem obecności w nich przerzutów nowotworowych. Jeżeli średnica węzła chłonnego jest < 1,0 cm, to prawdopodobieństwo obecności w nim przerzutów wynosi 2,7%, jeżeli 1,0–2,0 cm, to 31,8%, > 2,0 cm, to 69,6%, a gdy średnica > 5,0 cm, to przerzuty nowotworowe występują w 100% [9]. Szczegółowa diagnostyka kwalifikująca chorych do stadium IIIA z zamiarem rozpoczęcia leczenia od chemio-

terapii przedoperacyjnej powinna być oparta, jeżeli jest to możliwe, na wykonaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK), pozytronowej tomografii emisyjnej całego ciała (PET) oraz celowanej biopsji powiększonych grup węzłów chłonnych śródpiersia. Szczególnie cennym badaniem jest połączenie TK + PET, które pozwala odróżnić w strukturze widocznego w obrazie radiologicznym guza zmiany o charakterze niedomowym lub zapalnym od nacieku nowotworowego. Węzły chłonne śródpiersia, w których podejrzewa się zmiany nowotworowe powinny być zweryfikowane mikroskopowo przez pobranie materiału histologicznego lub cytologicznego w czasie zabiegu mediastinoskopii (grupy: 1, 2R, 2L, 3, 4R, 4L, 7), biopsji cienkoigłowej w USG przezprzełykowym (grupy: 7, 8, 9) lub w czasie bronchofiberoskopii bądź zabiegu wideotorakoskopii (grupy: 5, 6). Cała procedura diagnostyczna powinna być powtórzona (restaging) po podaniu chemioterapii przed ostateczną kwalifikacją chorego do leczenia chirurgicznego.

Zabieg resekcji tkanki płucnej jest uzupełniany standardowo limfadenektomią śródpiersia. Systemowa limfadenektomia obejmuje usunięcie wszystkich grup węzłów chłonnych śródpiersia (25–40 węzłów chłonnych). W przypadku wykonania tylko biopsji powiększonych węzłów chłonnych ustalono, że minimalna liczba pobranych węzłów wynosi 6. Jednocześnie są pewne grupy węzłów, w których istnieje wyższe ryzyko obecności przerzutów dla danej lokalizacji guza i tym samym odpowiednich typów resekcji tkanki płucnej. Dla guzów górnego i środkowego płata prawego płuca są to węzły grup: 2R (przytchawicze prawe górne), 4R (przytchawicze prawe dolne), 7. (rozwidlenia tchawicy), płata dolnego płuca prawego: 4R, 7., 8. (okołoprzełykowe), 9. (węzła płucnego), płata górnego płuca lewego: 5. (aortalno-płucne), 6. (przednie śródpiersia), 7. płata dolnego lewego płuca: 7., 8., 9.

Porównanie odległych wyników leczenia (przeżyć 5-letnich) chorych w stadium IIIA poddanych chemioterapii i następowemu zabiegowi operacyjnemu, w porównaniu do grupy chorych leczonych tylko chirurgicznie, wskazuje na wyniki lepsze o 9–21% w grupie chorych, u których stosowano przedoperacyjną chemioterapię [10]. Jeżeli chodzi o ewentualne wykorzystanie chemioterapii jako leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) zabieg operacyjny, wydaje się, że może być uzasadniona u chorych, którzy dobrze odpowiedzieli na chemioterapię przedoperacyjną. Wymaga to jednak potwierdzenia w dużych randomizowanych badaniach klinicznych.

U chorych w stadium IIIA i IIIB zabieg operacyjny poprzedzony chemioradioterapią pozwala

na osiągnięcie zadowalającego odsetka przeżyć 5-letnich (około 37%) przy dopuszczalnej liczbie powikłań i małej śmiertelności okołoperacyjnej. Czynnikiem korzystnym prognostycznie jest regresja procesu nowotworowego, potwierdzona histopatologicznie, w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia. Nasze doświadczenie w leczeniu skojarzonym nd.r.p. w III stadium zaawansowania (chemioradioterapia + chirurgia) pozwala na stwierdzenie, że: stopień remisji guza pierwotnego powinien być analizowany na podstawie kontrolnych badań radiologicznych (tomografii komputerowej) i endoskopowych wykonanych w tym samym ośrodku; torakotomia diagnostyczno-zwadowcza lub wideotorakoskopia pozwalająca na określenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego jest przydatna, do oceny możliwości wykonania radykalnej resekcji; guz przylegający do struktur śródpiersia bądź ściany klatki piersiowej należy usunąć wraz z marginesem otaczającej tkanki łącznej powstałej w wyniku działania chemioradioterapii [11].

Metaanaliza 26 badań, obejmująca 675 chorymi w stadium IIIB (T4N0-2) po leczeniu skojarzonym: chemio- lub chemioradioterapii indukcyjnej i następowej radykalnej resekcji (R0) nd.r.p. z naciekiem na tchawicę, ostrogę główną, serce, duże naczynia i kręgosłup określiła odsetek 5-letnich przeżyć na 31% [12].

W międzynarodowej klasyfikacji TNM cecha T4, kwalifikująca chorych na nd.r.p. do IIIB stadium zaawansowania, zawiera wiele różnorodnych sytuacji klinicznych. Wysokie zaawansowane choroby stanowi wyzwanie dla leczenia skojarzonego z możliwością wykonania rozległego zabiegu resekcyjnego. Aby uporządkować cechę T4 i wydzielić z niej przypadki lepiej i gorzej rokujące, dokonano jej podziału na grupy: śródpiersio-

wą, opłucnową i satelitarną. Grupa śródpiersiowa zawiera wszystkie przypadki naciekania przez ciągłość guza nowotworowego płuca na struktury anatomiczne śródpiersia. Grupa opłucnowa to chorzy na nd.r.p. ze współistniejącym nowotworowym wysiękiem opłucnowym. Grupa satelitarna, to pacjenci z mnogimi ogniskami raka zlokalizowanymi w tym samym płacie płuca. Leczenie indukcyjne (infuzje chemioterapii do tętnic oskrzelowych, chemioterapia układowa i radioterapia) zastosowane tylko w grupie śródpiersiowej i następowy zabieg chirurgiczny pozwala na wykonanie łącznie we wszystkich trzech grupach chorych 61,8% resekcji radykalnych onkologicznie (R0). Odsetek 5-letnich przeżyć to odpowiednio: dla grupy śródpiersiowej – 18,2%, grupy opłucnowej – 0%, grupy satelitarnej – 26,7%. Reasumując, leczenie chirurgiczne nd.r.p. w stadium zaawansowania T4, N0-1, bez nowotworowego wysięku opłucnowego, pozwala na osiągnięcie około 20% przeżyć 5-letnich [13].

Trzeba pamiętać, że leczenie skojarzone ma na celu nie tylko uzupełnienie braków jednej metody terapeutycznej, ale również potencjalizację metod leczenia przez ich synergiczne stosowanie. Skojarzone leczenie nd.r.p. we wszystkich stadiach zaawansowania wymaga dalszych wieloośrodkowych, randomizowanych badań. Dokonujący się postęp w diagnostyce nd.r.p., w chemioterapii oraz próby leczenia systemowego z użyciem nowych czynników biologicznych powinny pozwolić w niedalekiej przyszłości na poprawę wyników leczenia [14]. Dalszego udoskonalenia wymaga stopniowanie zaawansowania choroby nowotworowej przez: wprowadzenie do klasyfikacji nowych czynników prognostycznych oraz wydzielenie różnych sytuacji klinicznych dla cechy N2 i T3, T4.

Piśmiennictwo

- [1] **Szawłowski AW, Szmidt J (red.):** Zasady diagnostyki i chirurgicznego leczenia nowotworów w Polsce. Fundacja – Pol Przegl Chir, Warszawa 2003.
- [2] **Mountain CF:** Surgical treatment of lung cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1991, 11, 179–207.
- [3] The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 351–360.
- [4] **Scagliotti G, Novello S:** Adjuvant chemotherapy after complete resection for early stage NSCLC. *Lung Cancer* 2003, 42, S47–S51.
- [5] **Kawano R, Hata E, Ikeda S, Sakaguchi H:** Micrometastasis to lymph nodes in stage I left lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2002, 73, 1558–1562.
- [6] **Detterbeck F:** Adjuvant therapy for resected N1, N2 lung cancer: radiation and/or chemotherapy. *European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Spring Meeting, Zurich* 2004.
- [7] **Rossel R, Gomez-Codina J, Camps C:** A randomised trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994, 330, 153–158.
- [8] **Nagai K, Tsuchiya R, Mori T:** A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125, 254–260.
- [9] **Naruke T, Goya T, Tsuchiya R:** The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988, 46, 603–610.

- [10] **Depierre A, Milleroc B, Moro-Sibilot D:** Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20, 247–253.
- [11] **Granetzný A, Striehn E, Bosse U:** A phase II single-institution study of neoadjuvant stage III A/B chemotherapy and radiochemotherapy in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003, 75, 1107–1112.
- [12] **Rice TW, Blackstone EH:** Radical resections for T4 lung cancer. *Surg Clin N Am* 2002, 82, 573–587.
- [13] **Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, Yasuda M, Yasumoto K:** Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003, 75, 1745–1751.
- [14] **Gridelli C, Rossi A, Maione P:** Treatment of non-small-cell lung cancer: state of the art. And development of new biologic agents. *Oncogene* 2003, 22, 6629–6638.

Adres do korespondencji:

Marek Marciniak
Wrocławski Ośrodek Torakochirurgii:
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej AM we Wrocławiu
Oddział Torakochirurgii Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław
e-mail: marek_marciniak@go2.pl