

MAREK MARCINIAK, JERZY KOŁODZIEJ, KONRAD PAWEŁCZYK

Chirurgiczne standardy leczenia raka płuca

Surgical Standards of Lung Cancer Treatment

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

Streszczenie

Skuteczność leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od zaawansowania procesu nowotworowego w chwili rozpoznania. 80% pacjentów znajduje się w III i IV stadium według międzynarodowej klasyfikacji TNM, a tylko 20% we wczesnych stadiach (I, II). W stadium I i II leczenie opiera się na wykonaniu zabiegu operacyjnego – resekcji anatomicznej tkanki płucnej. W stadium IIIA standardem postępowania jest chemioterapia przedoperacyjna z następowym leczeniem chirurgicznym. W stadium IIIB leczenie operacyjne jest możliwe tylko u ograniczonej grupy chorych z cechą T4N0-1M0. Podstawą leczenia jest chemioterapia, radioterapia bądź chemioradioterapia sekwencyjna lub jednoczasowa. Stadium IV rokuje najgorzej. Uogólnienie choroby nowotworowej często jest związane z klinicznie złym stanem chorego, który kwalifikuje się tylko do leczenia objawowego. W tym stadium choroby rzadko bierze się pod uwagę możliwość leczenia operacyjnego (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1079–1083*).

Słowa kluczowe: rak płuca, chirurgia, chemioterapia neoadiuwantowa, radioterapia adiuwantowa.

Abstract

The efficacy of surgical treatment of non-small cell lung cancer depends on staging of neoplastic process at the beginning of diagnosis. 80% of patients are in stage III or IV of the disease according to the international TNM classification and only 20% are in early stages. In stage I or II the treatment of choice is a surgery – anatomical resection of lung parenchyma. In stage IIIA preoperative chemotherapy with a following surgical treatment is a standard therapeutic option. In stage IIIB surgery is possible only in selected T4N0-1M0 group of patients. In this case a basis of treatment is a chemotherapy, radiotherapy or if necessary sequential or simultaneous chemoradiotherapy. Stage IV has the worst prognosis. Advanced neoplastic disease is often associated with a poor clinical condition of patient so he can be treated only symptomatically. The possibilities of surgical treatment in this stage are very rare (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1079–1083*).

Key words: lung cancer, surgery, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy.

Rak płuca jest jednym z najgroźniejszych nowotworów złośliwych. W odniesieniu do liczby zachorowań w Polsce jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn, u kobiet drugim po raku piersi. Wskaźnik dynamiki wzrostu zachorowań na raka płuca u kobiet jest w naszym kraju jednym z najwyższych w Europie.

Podstawową metodą terapii niedrobnokomórkowego raka płuca (nd.r.p.) jest w dalszym ciągu leczenie operacyjne. Chemioterapia i radioterapia są metodami leczenia, które mogą być wykorzystane w wyższych stadiach zaawansowania choro-

by i to zarówno jako leczenie poprzedzające zabieg operacyjny (neoadiuwantowe), jak i uzupełniające zabieg chirurgiczny (adiuwantowe). Skuteczność leczenia zależy przede wszystkim od możliwości rozpoznania raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania. Im wyższe jest stadium choroby, tym wyniki leczenia są gorsze. Trudności diagnostyczne mogą wynikać z często bezobjawowego klinicznie rozwoju raka płuca [1]. O skali problemu świadczy, że z około 20 tysięcy nowych zachorowań na nd.r.p. rejestrowanych rocznie w Polsce jest operowanych tylko 20% – jedynie

około 4 tysięcy chorych. Pozostali pacjenci mogą liczyć tylko na leczenie zachowawcze, w przeważającej części mające charakter paliatywny.

Ocena zaawansowania nd.r.p. jest oparta na międzynarodowej klasyfikacji TNM (T – guz pierwotny, N – węzeł chłonny, M – przerzut odległy). System jest podstawą kwalifikowania chorych do odpowiedniego sposobu postępowania terapeutycznego:

Tis – *carcinoma in situ* (rak przedinwazyjny),

T1 – guz o średnicy do 3 cm, otoczony przez płuco lub opłucną trzewną, bronchoskopowo nie nacieka oskrzela płatowego,

T2 – guz o średnicy > 3 cm lub guz każdej wielkości, który nacieka opłucną trzewną albo powoduje – jako skutek zwężenia oskrzela – niedodmę lub stan zapalny płuca, sięgające okolicy wnęki. Bronchoskopowo guz proksymalnie nie może sięgać poza oskrzela płatowe lub bliżej niż 2 cm od ostrogi głównej; towarzysząca niedodma lub stan zapalny nie może obejmować całego płuca,

T3 – guz każdej wielkości bezpośrednio naciekający ścianę klatki piersiowej, przeponę, opłucną śródpiersiową lub osierdzie bez naciekania serca, wielkich naczyń, tchawicy, przełyku i trzonu kręgowego lub guz oskrzela głównego zlokalizowany bliżej niż 2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający,

T4 – guz każdej wielkości naciekający struktury anatomiczne śródpiersia, serce, wielkie naczynia, tchawicę, ostrogę główną, przełyk, kręgosłup, także nowotworowy wysięk opłucnowy,

N0 – nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych,

N1* – przerzuty w węzłach chłonnych śródplucnych (międzyplatowych nr 11, płatowych nr 12, segmentarnych nr 13, subsegmentarnych nr 14) i wnęki płuca nr 10,

N2 – przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersiowych po stronie guza pierwotnego (najwyższych śródpiersia nr 1, przytchawiczych górnych nr 2R, 2L, przedtchawiczych nr 3, przytchawiczych dolnych nr 4R, 4L, aortalno-płucnych nr 5, przednich śródpiersia nr 6, okołoprzełykowych nr 8, węzła płucnego nr 9) i do węzłów rozwidlenia tchawicy nr 7,

N3 – przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia, wnęki płuca po stronie przeciwnej i do węzłów chłonnych nadobojczykowych obu stron,

M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych,

M1 – stwierdza się przerzuty odległe.

Międzynarodowy podział stopni zaawansowania TNM dla nd.r.p. obowiązuje od 1997 r. Stadium: IA (T1N0M0), IB (T2N0M0), IIA

(T1N1M0), IIB (T2N1M0, T3N0M0), IIIA (T3N1M0, T1-3N2M0), IIIB (T4N0-3M0, T1-4N3M0), IV (TNM1). Celem stosowania klasyfikacji TNM jest planowanie leczenia, określenie rokowania choroby nowotworowej oraz ocena i porównywanie wyników leczenia [2].

Ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby we wczesnym stadium jej rozwoju, duża część chorych (80%) w chwili rozpoznania znajduje się w wysokim stadium zaawansowania (stadium IIIA, IIIB, IV). Tylko u 20% pacjentów rozpoznaje się wczesne stadium choroby (stadium I i II) [1].

Na podstawie wyników badań diagnostycznych określa się stadium zaawansowania nd.r.p., i wskazania do leczenia operacyjnego. Są jednoznacznie sprecyzowane dla grupy chorych w stadium: IA (T1N0M0), IB (T2N0M0), IIA (T1N1M0) i IIB (T2N1M0, T3N0M0). Dużo trudniej ustalić wskazania terapeutyczne u pacjentów z chorobą zaawansowaną miejscowo (stadium IIIA i IIIB). W tych przypadkach wskazania do leczenia operacyjnego muszą być określone indywidualnie. Chorzy przed ewentualnym zabiegiem chirurgicznym są poddawani chemioterapii i/lub radioterapii według dokładnie określonych schematów. Wyjątkową grupę stanowią pacjenci znajdujący się w IV stadium zaawansowania nd.r.p., ze stwierdzonymi przerzutami odległymi (M1). Tylko w dobranych przypadkach, stanowiących znikomą część ogółu chorych, można pokusić się o resekcję chirurgiczną ogniska pierwotnego i przerzutu odległego [1, 3].

Leczenie operacyjne obejmuje wykonanie określonych rodzajów zabiegów resekcji tkanki płucnej. Klasyczne zabiegi to resekcje anatomiczne: usunięcie płata płucnego (lobektomia), dwóch płatów płucnych (bilobektomia) i płuca (pneumonektomia). W przypadkach stadium zaawansowania IIIB z cechą T4 wykonuje się poszerzone zabiegi resekcyjne obejmujące klasyczne resekcje miąższu płucnego z dodatkowym usunięciem struktur anatomicznych objętych naciekiem nowotworowym – osierdzia, przepony, ściany klatki piersiowej, żyły głównej górnej, lewego przedślonka, rozwidlenia tchawicy, ściany przełyku, trzonu kręgowego. W przypadku operowania chorych, u których występują istotne ograniczenia we wskaźnikach wentylacyjnych układu oddechowego lub u osób w podeszłym wieku (powyżej 80. roku życia) można wykonać zabiegi oszczędzające miąższ płucny, resekcje mankietowe oskrzeli oraz zabiegi plastyczne na tętnicy płucnej lub klinowe resekcje tkanki płucnej [4].

Każdy zabieg resekcji tkanki płucnej musi być uzupełniony wykonaniem systemowej limfadenektomii śródpiersia (usunięcie węzłów chłon-

* Klasyfikacja węzłów chłonnych według American Joint Committee of Cancer (AJCC).

nych śródpiersia). W przypadkach zabiegów na prawym płucu konieczne jest usunięcie węzłów chłonnych następujących grup: 1, 2R, 3, 4R, 7, 8, 9, 10, 11, zaś przy zabiegach po stronie lewej: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11. Ocena histopatologiczna węzłów chłonnych określa, czy znajdują się w nich przerzuty nowotworowe, czy są one zlokalizowane tylko wewnątrz węzła chłonnego, czy też naciekają jego torebkę. Końcowy wynik badania mikroskopowego określa liczbę zmienionych węzłów chłonnych w danej grupie w stosunku do ogólnej liczby usuniętych węzłów. Precyzuje także, czy przerzuty objęły jedną, czy więcej grup węzłów chłonnych. Informacje te pozwalają określić stopień radykalności onkologicznej wykonanego zabiegu. Limfadenektomia pomaga w dokładnym określeniu stadium zaawansowania nd.r.p., ustala czynniki prognostyczne, wyznacza zasadność terapii pooperacyjnej (adiuwantowej). Dyskusyjne jest znaczenie terapeutyczne limfadenektomii [5].

Stadium IA, IB (T1-2N0M0)

W stadium I leczenie polega na wykonaniu zabiegu operacyjnego – resekcji anatomicznej tkanki płucnej. Gdy zabieg jest radykalny onkologicznie (R0), kończy leczenie nd.r.p.. Pacjent musi mieć wykonywane badania kontrolne co 3 miesiące przez okres 3 lat, a następnie co 6 miesięcy przez kolejne 2 lata. W przypadku braku radykalności onkologicznej zabiegu, czy to mikroskopowej (R1), czy makroskopowej (R2) pacjent powinien otrzymać leczenie uzupełniające – radioterapię [6].

Stadium IIA, IIB (T1-2N1M0, T3N0M0)

W stadium II leczenie rozpoczyna zabieg chirurgiczny. Po radykalnym zabiegu pacjent pozostaje pod stałą kontrolą. W przypadku zabiegu nieradykalnego lub, gdy badaniem histopatologicznym udokumentowano cechę N1(+) z naciekaniem nowotworowym torebki węzła chłonnego obowiązuje leczenie uzupełniające – radioterapia. Radioterapię stosuje się także, gdy nie wykonano systemowej limfadenektomii śródpiersia i nie ma oceny mikroskopowej poszczególnych grup węzłów chłonnych tej okolicy.

W stadium IIB może wystąpić typ kliniczny guza T3N0M0. Mimo wysokiego zaawansowania cechy T i jednocześnie braku przerzutów do węzłów chłonnych, pacjenci znajdujący się w tym stadium mają szansę na dobry odległy wynik leczenia sięgający 22% 5-letnich przeżyć. Warto więc wykonać

rozległą resekcję obejmującą na przykład fragment ściany klatki piersiowej, przepony lub osierdzia, ponieważ pacjent może liczyć na relatywnie dużą skuteczność zastosowanego leczenia [7].

Stadium IIIA (T1-3N1-2M0)

Chemioterapia przedoperacyjna (neoadiuwantowa lub indukcyjna) z następowym leczeniem chirurgicznym jest standardem w leczeniu chorych w IIIA stopniu zaawansowania nd.r.p.. Decydujące znaczenie dla podjęcia decyzji o takim leczeniu skojarzonym ma właściwe ustalenie zaawansowania choroby nowotworowej. Znaczenie podstawowe ma tomografia komputerowa klatki piersiowej, która obrazuje stan powiększenia węzłów chłonnych grupy N1, a przede wszystkim grupy N2, czyli węzłów śródpiersia po stronie guza pierwotnego. Powiększone węzły chłonne o średnicy > 2 cm w 70% przypadków zawierają przerzuty nowotworowe. Węzły > 5,0 cm w 100% są zmienione nowotworowo. Grupy węzłów chłonnych widoczne w tomografii komputerowej powinny być poddane weryfikacji mikroskopowej. Materiał cytologiczny lub histologiczny może być pobrany z poszczególnych powiększonych węzłów chłonnych za pomocą: celowanej przezoskrzelowej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) wykonanej w czasie bronchofiberoskopii, wziernikowania śródpiersia (mediastinoskopii) lub wideoskopii. Innym sposobem potwierdzenia zmian przerzutowych w węzłach chłonnych jest wykonanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET). Mediastinoskopia lub PET pozwalają dodatkowo na rozpoznanie przerzutów nowotworowych do grupy węzłów N3, tj. strony przeciwnej niż guz pierwotny. Z klinicznego punktu widzenia jest to bardzo ważne, dyskwalifikuje bowiem pacjenta z leczenia operacyjnego [8, 9].

Chorzy z cechą N1-2 zobrażoną w tomografii komputerowej lub potwierdzoną mikroskopowo otrzymują 2–3 cykle przedoperacyjnej chemioterapii. Po skończeniu terapii pacjenci mają wykonaną kontrolną tomografię komputerową klatki piersiowej i bronchofiberoskopię w celu oceny stopnia odpowiedzi na zastosowane leczenie (restaging). Jeżeli ocena ta jest pozytywna dla pacjenta, jest poddawany zabiegowi operacyjnemu, który musi odbyć się w 3. lub 4. tygodniu po podanym ostatnim cyklu chemioterapii [10, 11].

Jeżeli wynik badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego potwierdzi obecność cechy N2 lub nieradykalność wykonanego zabiegu (R1), chory otrzymuje uzupełniającą radioterapię [12].

Stadium IIIB (T4N0-3M0)

Wyższe stadium zaawansowania nd.r.p. stanowi trudny problem chirurgiczny. Przypadki kwalifikowane do leczenia operacyjnego stanowią niewielki procent ogółu pacjentów tej grupy. Podstawą leczenia są chemioterapia i radioterapia stosowane sekwencyjnie lub jednocześnie. Po zastosowaniu powyższego leczenia niektórzy pacjenci przechodzą ponowne stopniowanie zaawansowania choroby (*restaging*) i tylko niewielu z nich jest kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. Wielośrodkowe badania wykazały uzasadnienie tego sposobu postępowania u niektórych chorych z cechą T4, lecz bez cechy N2-3. Uzasadnione jest podejmowanie wyzwań chirurgicznych związanych z resekcją fragmentu ściany tchawicy lub jej rozwidlenia, fragmentu lewego przedsionka serca, dużego naczynia śródpiersia lub trzonu kręgowego [13].

Podobnie jak w niższych stadiach zaawansowania, w przypadku wykonania nieradykalnej onkologicznej resekcji obowiązuje leczenie uzupełniające – radioterapia.

Stadium IV (TNM1)

Czwarty, najwyższy stopień stadium zaawansowania nd.r.p. rokuje najgorzej. Uogólnienie choroby nowotworowej często jest związane ze złym stanem klinicznym chorego, który kwalifikuje się tylko do leczenia objawowego. W części przypadków pacjent może być poddany paliatywnej chemio- lub radioterapii. Do rzadkości należą sytuacje, w których uwzględnia się możliwość leczenia operacyjnego. Musi temu sprzyjać zarówno miejscowy stan zaawansowania choroby, jak i stan ogólny chorego. Zdarza się, że pierwszymi objawami raka płuca, na które skarży się pacjent, są objawy neurologiczne z ośrodkowego układu nerwowego: bóle i zawroty głowy. Tomografia komputerowa głowy wykazuje zmianę ogniskową w mózgu (przerzut), a zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej zmianę patologiczną w płucu (guz pierwotny). Stan kliniczny chorego oraz niebezpieczeństwo wzrostu ciśnienia śródczaszkowego wymagają podjęcia interwencji neurochirurgicznej i usunięcia patologii z mózgu. Pooperacyjne badania histopatologiczne potwierdza przerzutowy charakter usuniętej zmiany ze wskazaniem punktu wyjścia procesu nowotworowego w tkance płucnej. Jeżeli stan kliniczny chorego pozwala na pod-

jęcie dalszego leczenia, podaje się 2–3 cykle chemioterapii. Następnie wykonuje się kontrolną tomografię komputerową klatki piersiowej i (ewentualnie) pozytronową, emisyjną tomografię całego ciała (PET). Jeżeli badania wykażą, że jedynym ogniskiem nowotworowym w organizmie jest resekcyjny guz w płucu, a pacjent kwalifikuje się do planowanego zabiegu, przeprowadza się zabieg torakochirurgiczny. Po ustaleniu stopnia zaawansowania miejscowego na podstawie wyników pooperacyjnych badań mikroskopowych leczenie uzupełnia się kolejnymi 2–3 cyklami chemioterapii i ewentualną radioterapią. Przytoczona sytuacja kliniczna jest jedyną, podczas której w pierwszej kolejności operuje się ognisko przerzutowe, a dopiero później ognisko pierwotne nd.r.p. W wybranych przypadkach, po wykonaniu resekcji guza pierwotnego w płucu można podjąć decyzję o próbie leczenia operacyjnego ogniska przerzutu w nadnerczu, wątrobie lub drugim płucu. Z reguły nie są to zabiegi wykonywane jednocześnie [14].

Wyniki leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca

Wyniki chirurgicznego leczenia nd.r.p. we Wrocławskim Ośrodku Torakochirurgii (WOT), określane odsetkiem 5-letnich przeżyć operowanych pacjentów, przedstawiają się w poszczególnych stadiach zaawansowania raka następująco: IA – 63%, IB – 53%, IIA – 51%, IIB – 40%, IIIA – 23%, IIIB – 2%, IV – 0%. Wyniki te są porównywalne z danymi piśmiennictwa światowego [2, 15].

Podsumowanie

Mimo postępów w leczeniu nd.r.p. związanych z interdyscyplinarnym ujęciem tej choroby, jest konieczne ciągle poszukiwanie nowych sposobów postępowania. Podejmowane są próby leczenia przedoperacyjnego w I i II stopniu zaawansowania. Pierwsze doniesienia są zachęcające, autorzy donoszą bowiem o około 90% przeżyciach odległych w tej grupie. Dalszy postęp jest nierozdzielnie związany z wprowadzeniem badań przesiewowych w grupach zwiększonego ryzyka, co pozwoli na rozpoznawanie nd.r.p. we wczesnych stadiach rozwoju. Nadal brak istotnego postępu w leczeniu chorych w wyższych stopniach zaawansowania nd.r.p.

Piśmiennictwo

- [1] **Van Schill PE:** Surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001, 34, S127–S132.
- [2] **Mountain CF:** Revision in the international staging system for lung cancer. *Chest* 1997, 111, 1710–1717.
- [3] **Feins RH:** Multi-modality treatment of non-small cell lung cancer. *Surg Clin N Am* 2002, 82, 611–620.
- [4] **Rendina EA, Venuta F, de Giacomo T, Rossi M, Coloni GF:** Parenchymal sparing operations for bronchogenic carcinoma. *Surg Clin N Am* 2002, 82, 589–609.
- [5] **Izbicki JR, Passlick B, Karg O, Bloechle Ch, Pantel K, Knoefel WT, Thetter O:** Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995, 59, 209–214.
- [6] **Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF:** Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995, 60, 466–472.
- [7] **Dienemann H:** Principles of surgical treatment in localized non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001, 33, Suppl.1, S3–S8.
- [8] **Graeter TP, Hellwig D, Hoffmann K:** Mediastinal lymph node staging in suspected lung cancer: comparison of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 2003, 75, 231–236.
- [9] **Scott J:** Positron emission tomography (PET) and combined imaging modalities for staging lung cancer. *Surg Clin N Am* 2002, 82, 477–495.
- [10] **Granetzny 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.
- [11] **Roth JA, Fosella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, Lee JS, Dhillon H, De Caro L, Chasen M, McGarran JB:** A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86, 673–680.
- [12] **Nogai K, Tsuchiya R, Mori T:** A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125, 254–260.
- [13] **Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, Yasuda M, Yasumoto K:** Survival and prognostic factors of surgically resected non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003, 75, 1745–1751.
- [14] **Hosch SB, Scheunemann P, Izbicki JR:** Limits of surgery in non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2002, 84, 177–181.
- [15] **Korst RJ, Ginsberg RJ:** Appropriate surgical treatment of resectable non-small cell lung cancer. *World J Surg* 2001, 25, 184–188.

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