

# SUVREMENA NARAVNA KIRURŠKOG LIJEČENJA KARCINOMA PLUČA

Nenad Ilić, Joško Jurić, Josip Banović, Dragan Krnić

Klinika za kirurgiju, KBC Split, Spinova ulica 1, 21000 Split, Hrvatska

## 1. Uvod

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrtnosti od malignih bolesti danas, najčešće maligna bolest u muškaraca, a treća po učestalosti žena u Hrvatskoj, te je stoga i jedan od vodećih javno-zdravstvenih problema. Kirurško liječenje je još uvijek jedino koje se poduzima s namjerom izliječenja. Nažalost, ono je moguće u samo malom dijelu bolesnika kod kojih je karcinom dijagnosticiran u dovoljno ranom stadiju bolesti i koji mogu podnijeti operacijski zahvat. Samo 20-30% bolesnika su kandidati za kirurško liječenje (1).

Kirurško liječenje je na elno moguće samo kod bolesnika s NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) tipom karcinoma, dok je kod bolesnika s SCLC (Small Cell Lung Cancer) izuzetno rijetko indicirano i još je nedokazane korisnosti (2). Stoga, kada govorimo o kirurškom liječenju karcinoma pluća podrazumijeva se liječenje NSCLC malignoma.

Cilj kirurškog liječenja je što duže preživljenje i eventualno izliječenje, uz što manji morbiditet i perioperacijski mortalitet, te maksimalno očuvanje kakvoće života.

U posljednja dva desetljeća je došlo do značajnog napretka u kirurškim rezultatima liječenja, uglavnom zahvaljujući napretku u dijagnostičkim postupcima i omogućen bolji odabir bolesnika za kirurški zahvat, multi-modalitetnom pristupu liječenju, boljoj prijeoperacijskoj pripremi, te napretku u kirurškoj tehnici (minimalna invazivna kirurgija, samošiva i nove vrste uređaja za kontrolu krvarenja i disekciju tkiva i sl.). Ovi pomaci su poboljšali selekcioniranje bolesnika za kirurško liječenje i tako doprinijeli izbjegavanju operacijskog zahvata kod bolesnika u visokim stadijima bolesti kod kojih zahvat nanosi štetu, a onkološki nije od koristi. S druge strane, omogućeno je kirurško liječenje bolesnicima s značajnim komorbiditetom, multiplim sinhronim ili metakronim primarnim karcinomima, bolesnicima visoke životne dobi, kojima je ono najčešće bilo uskraćeno prije samo 20 godina (3, 4).

Za najbolje moguće rezultate i izbor najina liječenja izuzetno je važna timska suradnja kirurga, pulmologa, radiologa, onkologa, patologa, anesteziologa, te po potrebi, drugih specijalnosti.

## **2. Kratka povijest kirurškog liječenja karcinoma pluća**

Iako se karcinom pluća spominje još u antici, on je bolest modernog doba. Još početkom 20. stoljeća je bio smatran 'medicinskim kuriozitetom koji ni na koji način ne utječe na medicinu i prerijedak da bi bio od ikakve praktične važnosti' (5). Adler je prikupio podatke o svih 374 znanih slučajeva na svijetu za svoj udžbenik objavljen 1912. godine (5). Za ilustraciju može poslužiti slučaj s početka 20. stoljeća kada je uveden kirurg Ochsner tražio da svi studenti Medicinskog fakulteta Sveučilišta Washington prisustvuju obdukciji bolesnika s karcinomom pluća uz napomenu kako vjerovatno *to ne će više vidjeti u životu* (5).

Prvu uspješnu pulmektomiju kod karcinoma pluća je uradio Everts A. Graham 1933. godine (4). Bolesnik je bio njegov kolega ginekolog koji je poslije imao uspješnu karijeru i umro 1963. godine (5). Ironično, Evertsu je 25 godina poslije prve operacije dijagnosticiran karcinom pluća od kojeg je i umro (4). Kada su mu rekli dijagnozu komentirao je: *Izgleda da je karcinom pluća strašno ljut na mene kada mi ovo radi* (5).

Pulmektomija je bila zlatni standard u kirurgiji karcinoma pluća do početka 60-tih godina kada se shvatilo da je lobektomija jednako onološki opravdana, a neuporedivo manje štetna (6).

Krajem 80-tih počinje se raditi mediastinalna limfadenektomija, kako zbog određivanja stadija bolesti, tako i zbog manje incidencije lokalnog recidiva i duljeg preživljavanja, te je danas obavezni dio zahvata (6).

Početkom 90-ih obilježava široko uvođenje enjene minimalne invazivne kirurgije u svakodnevnu kiruršku praksu, izvode se prve video-torakoskopske lobektomije i limfadenektomije kod karcinoma pluća, koje će, vjerovatno već u bliskoj budućnosti, postati zlatni standard u kirurgiji karcinoma pluća kod većine bolesnika. (7)

## **3. Prijeoperacijska dijagnostika i obrada**

U dijagnostici karcinoma pluća bitno je odrediti histološki tip karcinoma, zahvaćenost limfonoda, prisutnost ili odsutnost metastaza, zahvaćenost susjednih struktura, te eventualnu diseminaciju. Za odluku o operacijskom zahvatu su važna dva čimbenika: stanje bolesnika i stadij bolesti. Za određivanje stadija bolesti koristimo slijedeće dijagnostičke pretrage:

- RTG pluća
- bronhoskopija s biopsijom i transbronhalnom punkcijom
- endobronhalna ultrazvučna biopsija limfonoda (EBUS)
- endoskopska UZ biopsija limfonoda

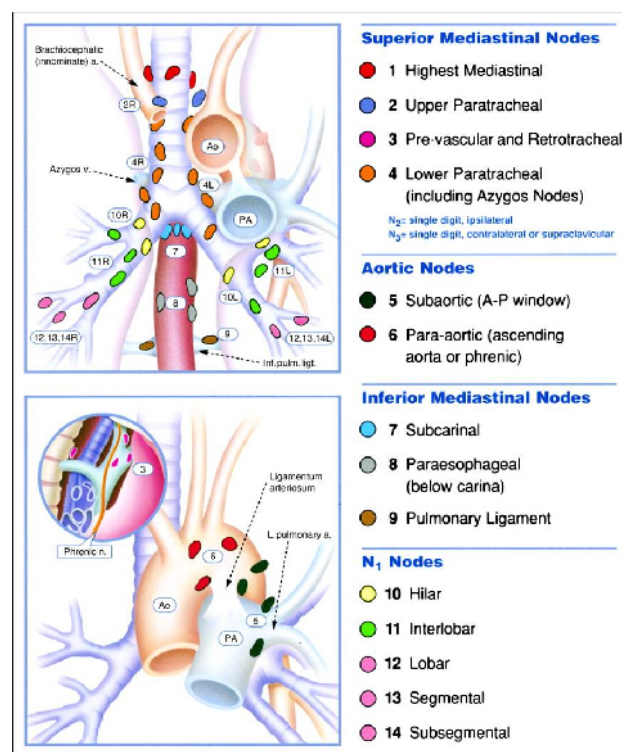
- transtorakalna biopsija tumora
- biopsije mogu ih udaljenih metastaza
- video-medijastinoskopska biopsija limfonoda
- video-torakoskopska biopsija limfonoda
- otvorena biopsija
- CT prsišta i trbuha
- PET-CT
- scintigrafija skeleta
- rijetko MRI

Za određivanje stanja bolesnika važan je kardiocirkulacijski i respiracijski status, njegova opća kondicija i eventualni komorbiditet (3). Obvezno se rade testovi plućne funkcije, spirometrija (posebno su važne vrijednosti FEV1, VC, njihov odnos, difuzijski kapacitet), plinske analize krvi (3). Svakom se bolesniku mora odrediti njegovo opće stanje i ECOG status. Kaheksija, izražena srčana ishemija, srčana dekompenzacija refrakтерна na terapiju izraženi KOBP, kognitivne disfunkcije mogu doprinijeti odluci o inoperabilnosti (3). Kod srčanih bolesnika je važno isključiti plućnu hipertenziju i nisku ejectionisku frakciju (<30 %) (3). Na taj način određujemo bolesnike koji nisu kandidati za kirurško liječenje zbog neprihvatljivog rizika.

#### 4. Indikacije za kirurško liječenje

Kirurško liječenje je indicirano u pravilu samo kod bolesnika s NSCLC malignomima. Ako prijeoperacijskom obradom utvrđeno stanje bolesnika dopušta predviđeni operacijski zahvat, najvažniji imbenik u odluci o operacijskom liječenju je stadij bolesti.

Stadij bolesti je određen prema TNM klasifikaciji (8). U pravilu su svi bolesnici s metastazama (M1), kao i bolesnici s T4 tumorom inoperabilni. (6) Ako njih isključimo najvažniji u određivanju operabilnosti je status limfonoda. Inoperabilni su bolesnici s pozitivnim ipsilateralnim mediastinalnim limfonodima (N2) uz rijetke izuzetke (6). Operabilni su tumori do IIIA stadija, a kod malog broja selekcioniranih bolesnika i u stadiju IIIa.



Slika 1. Mapa limfonoda

### ***Operabilni stadiji***

<b>IA</b>	T1a (<2cm)	N0 M0
	T1b (>2cm<3cm)	N0 M0
<b>IB</b>	T2a (>3 cm<5 cm)	N0 M0
<b>IIA</b>	T1a	N1 (hilarni, pribronhalni i intrapulmonarni) M0
	T1b	N1 M0
	T2a	N1 M0
	T2b (>5 cm, <7 cm)	N0 M0
<b>IIB</b>	T2b	N1 M0
	T3 (>7 cm, ili izravna invazija prsne stjenke, dijafragme, n. phrenicus-a, medijastinalne pleure, parijetalnog perikarda ili tumor glavnog bronha <2 cm od karine ili atelazija i pneumonitis cijelog pluća ili odvojeni tumorski vorovi istog reznja)	N0 M0

Stadij **IIIA** je na elno inoperabilan, ali kod malog broja pažljivo odabranih bolesnika može se provesti neo-adjuvantna (indukcijska) kemoterapija ili kemo-radioterapija, kako bi se bolesnika prevelo u niži stadij (down-staging) i omogućilo operaciju. Stadij **IIIA** su svi T1 i T2 tumori s N2 (pozitivni ipsilateralni medijastinalni limfonodi) i M0, T3 s N1 i N2 i M0, te T4 (zahvaćene važne medijastinalne strukture, n. recurens, i tumorski vorovi istostranog ali različitog reznja) s N1 ili N2 (3).

Kod bolesnika s KOBP-om treba prije operacijskog zahvata provesti fizikalnu terapiju uz kombinirane bronhodilatatore. Operacijski zahvat kod bolesnika s miokardijalnim infarktom se mora odgoditi 3 mjeseca (3). Visoka životna dob nije kontraindikacija za kirurško liječenje, važnije je stanje bolesnika. Danas se kod osamdesetogodišnjaka izvode standardni operacijski zahvati, naravno uz blaže povećanje rizika morbiditeta i mortaliteta (4). Obzirom da neoperirani bolesnici imaju lošu prognozu, nema razloga izbjegavati kirurško liječenje bolesnika visoke životne dobi koji su u dobrom stanju i imaju bolest u operabilnom stadiju (4). Kod njih je jedino povećanje udio pošteđenijih operacijskih zahvata (segmentektomije i atipične resekcije) (9).

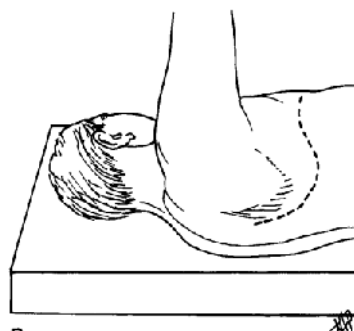
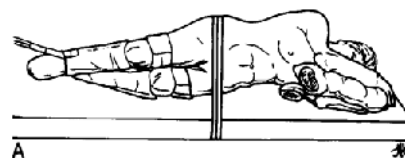
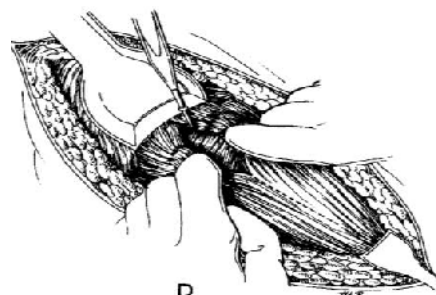
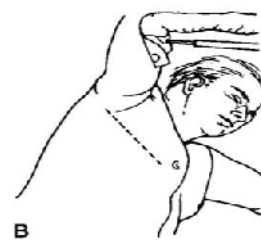
### **5. Kirurško liječenje**

Zlatni standard kirurškog liječenja danas je lobektomija s sistemskom ipsilateralnom medijastinalnom limfadenektomijom (10). Pulmektomiju treba izbjegavati kad kod je moguće. Pulmektomija ne doprinosi onkološkoj kakvoći zahvata, a opterećenje je značajno veće im morbiditetom i mortalitetom i značajno lošijom kakvoćom života (10). Kod bolesnika koji ne mogu podnijeti veći gubitak plućnog tkiva, može se uraditi rubna, neanatomska (atipična) resekcija ili segmentektomija (2,

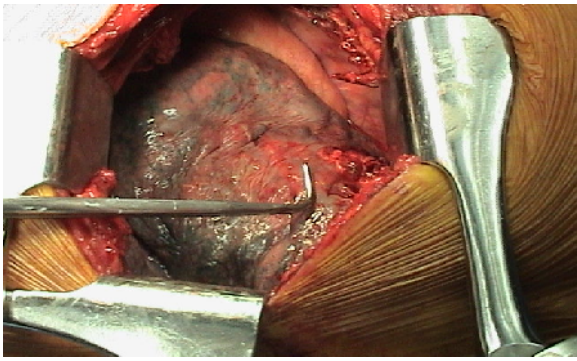
3, 8, 9). I kod njih se uvijek mora uraditi limfadenektomija, a preživljavanje je nešto lošije u poredbi s lobektomiranim bolesnicima. Najčešće se rade kod bolesnika visoke životne dobi (8).

Zahvat se može uraditi klasičnom otvorenom metodom i minimalno invazivno. Kod oba tipa operacijskog pristupa, mora se uraditi kvalitativno isti operacijski zahvat, ali je na in izvo enja razli it.

Klasi ni pristupi u prsnu šupljinu su posteroateralna torakotomija i torakotomija s poštedom mišića (Slike 2, 3, 4). Bronh i vaskularne strukture se moraju zbrinuti odvojeno. Bronh se može rescirati i zatvoriti resorptivnim šavima. Dodatno se može osigurati pokrivanjem susjednim tkivom (pleura, perikard, dijafragma, vaskularizirani mišići i interkostalni režanj). To je obvezno u slučaju neoadjuvantne terapije ili infekcije u pleuralnoj šupljini. Danas se i bronh i vaskularne strukture češće zbrinjavaju samošiva ima, ime se skraćuje vrijeme operacije.



Slika 2. Torakotomija s poštedom mišića a  
Slika 3. Posterolateralna torakotomija



(a)



(b)

Slika 4. Posterolateralna torakotomija,  
a) intraoperacijski prikaz  
b) poslijeoperacijski prikaz

**Pancoast-ov tumor** je poseban stoga što za njega ne vrijede pravila kao za tumore drugih lokalizacija (11). To je karcinom istih histoloških tipova (NSCLC), ali je smješten u vrhu gornjih reznjeva i zahvaća susjedne strukture, te je uvijek T3 ili T4 tumor (11). Često su metastaze u supraklavikularne limfonode N3 grupe. Međutim, to nije kontraindikacija za operacijski zahvat, jer se odstranjuje *en bloc* gornji reznj, supraklavikularni limfonodi, prvo i drugo rebro, trup zahvaćeni kralježaka, grane brahijalnog spleta, zahvaćeni dio simpatičkog lanca, a

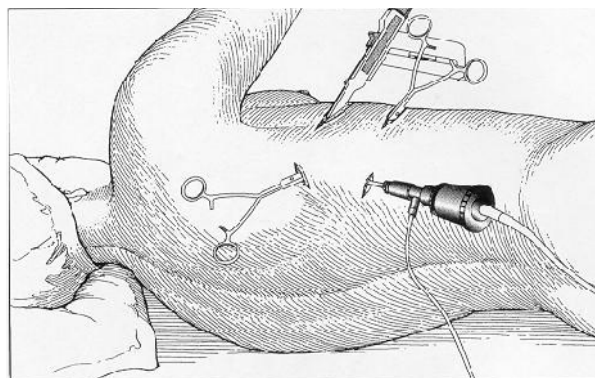
po potrebi i podključne krvne žile. (11) Iako zahvaćenosć supraklavikularnih limfonoda (N3) nije kontraindikacija za operaciju, zahvaćenosć ipsilateralnih (N2) ili kontralateralnih mediastinalnih (N3) limfonoda jest (11).

#### **Postupak sa limfnim žlijezdama**

Broj i zahvaćenosć limfnih žlijezda mediastinuma određuju pravi stadij bolesti, adjuvantno liječenje, te posredno i preživljenje. Kako bi se povećao broj odstranjenih limfonoda, pokušava se uraditi intraoperacijski limfni mapping. Tako se pokušalo unaprijediti limfadenektomiju injiciranjem limfotropnih boja (Blue V dye), radioizotopnih tvari i sl (12, 13, 14, 15). U našoj klinici za intraoperacijsko mapiranje koristimo intraoperacijski ultrazvuk, a prvi rezultati ukazuju da se pri mediastinalnoj limfadenektomiji odstranjuje znatno veći broj limfonoda.

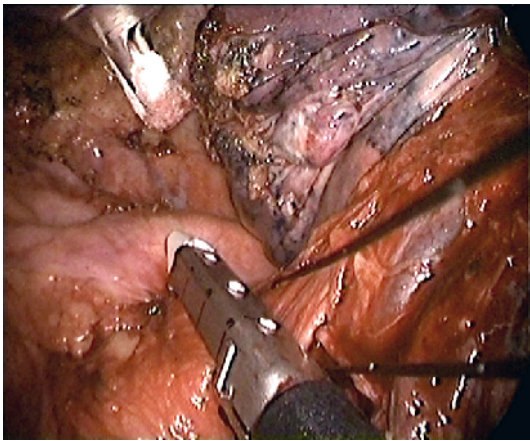
**Minimalna invazivna kirurgija u torakalnoj kirurgiji je VATS** (Video-assisted thoracic surgery). Danas se rade VATS lobektomije i reze pulmonektomije (Slike 5-8). Može se izvoditi kod bolesnika s tumorom manjim od 6 cm koji nije centralno smješten i bez hilarne limadenopatije. Tumoris stadija T3 i T4 su kontraindikacija za VATS, kao i centralno smješteni tumori i hilarna limadenopatija koja otežava disekciju bronha i krvnih žila

ine i zahvat rizi nim (6). Tumor mora biti manji od 6 cm kako bi se mogao odstraniti bez širenja interkostalnog prostora. Bolesnik mora tolerirati selektivnu ventilaciju, jer je kolaps plu a potreban zbog postizanja prostora za rad, što zna i da ne smije imati izraženije interpleuralne priraslice kako bi plu e moglo kolabirati (7). Fisure, bronh i krvne žile se zbrinjavaju samošiva ima. Prednosti minimalno invazivne kirurgije su manji intraoperacijski gubitak krvi, brži poslijeoperacijski oporavak , manja bol i bolji kozmetski efekt (7). Po nekim autorima smanjen je i stresni imunološki odgovor što bi moglo imati i pozitivan utjecaj na dalji tijek bolesti (7). Neke nove studije sugeriraju bolje preživljenje poslije VATS lobektomije i lakše podnošenje kemoterpije (7). Nedostatci su složeniji kirurški rad, duga krivulja u enja ( oko 5 godina) i cijena zahvata (7). Iako je sve više injenica koje favoriziraju minimalno invazivnu kirurgiju, ona se primjenjuje u relativno rijetkim ustanovama. U zemljama s najrazvijenijom minimalno invazivnom kirurgijom, još se uvijek svega 10-20 % lobektomija radi kao VATS lobektomija (7).



*Slika 5. Shema položaja za VATS*

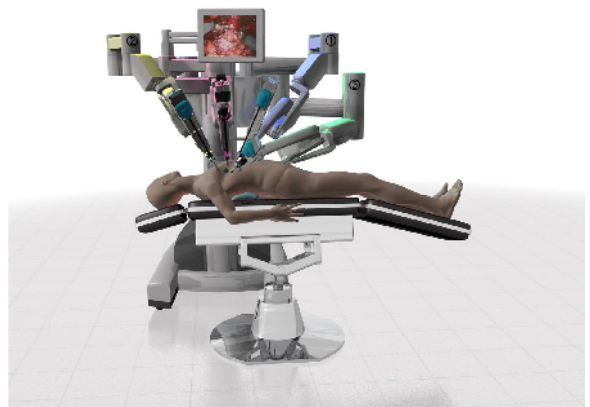
*Slika 6. Operacijski prikaz pristupa za VATS*



Slika 7. Resekcija samošiva em-VATS

Slika 8. Poslijeoperacijski prikaz -VATS

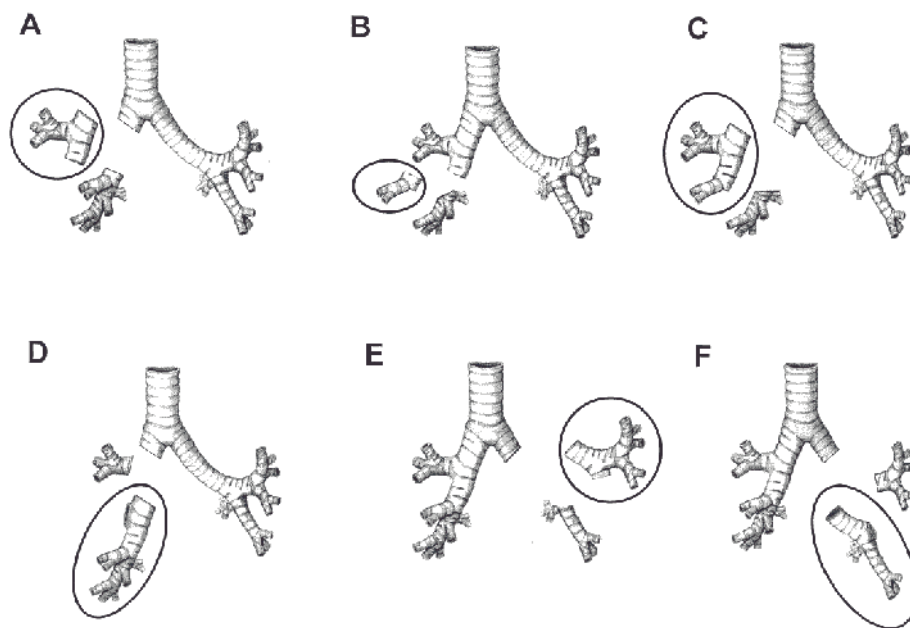
Najnoviji trend je **primjena robota u minimalno invazivnoj kirurgiji**, ali je za sada ograničena na mali broj ustanova zbog vrlo skupe opreme i dugog trežanog procesa (Slika 9).



Slika 9. Robot asistirani VATS

**Bronhoplastike i bronho-angioplastike** su zahvati koji se koriste kako bi se izbjegla pulmektomija (Slika 10) (16). Kada se tumor nalazi na samom početku lobarnog bronha ne može se postići onkološki sigurna granica resekcije lobektomijom, te se prije morala raditi pulmektomija (16). Kako bi se to izbjeglo, pri lobektomiji se resecira i dio bronha susjednog reznja i glavnog bronha (11). Bronh ostatnog reznja se anastomozira s bataljkom glavnog bronha, a ako su zahvaćene i plućne arterije, radi se i njihova resekcija i rekonstrukcija (156). Praktično se radi replantacija ostatnog reznja.





Slika 10. Sheme bronhoplastika

Danas se sve češće dijagnosticiraju sekundarni primarni karcinomi pluća (17). Razlog je bolja dijagnostika i duže preživljavanje operiranih bolesnika. Sekundarni primarni tumori mogu biti sinhroni i metakroni (17, 18). Najčešći kriteriji za dijagnozu sekundarnih primarnih karcinoma su prema Martiniju i Melamedu (18). Na čela kirurškog liječenja su kao i za primarni tumor. Sinhroni se mogu operirati u jednom ili dva vremena. (17) Mogu se raditi obostrano lobektomije, ako su tumori na različitim stranama. Ako bolesnik ne može podnijeti toliki gubitak plućnog parenhima, kombiniraju se lobektomije i poštjedniji zahvati kao segmentektomije ili atipne resekcije (17). Ovo je također i dodatni razlog za maksimalno izbjegavanje pulmektomije kojom bismo bolesniku uskratili priliku za

liječenje sekundarnog primarnog metakronog karcinoma pluća.

## 6. Zaključak

Inicijalni plan za liječenje bolesnika s karcinomom pluća donosi multidisciplinarni tim. Kirurško liječenje u izabраних bolesnika daje najbolje rezultate, što možemo zahvaliti napretku u dijagnostici, kirurškoj tehnici i adjuvantnom liječenju. Manji stadij bolesti znači bolju prognozu, te je stoga neophodno usmjeriti pažnju ka što ranijoj detekciji. Egzaktna dijagnostika primarnog tumora, te lobarnih, hilarnih i mediastinalnih limfonoda, osigurava pronalaženje točnog stajinga, pravilan izbor adjuvantne terapije, te tako, nadamo se, i bolje preživljenje. Suvremena načela kirurškog liječenja omogućavaju kirurško liječenje u sve većem broju bolesnika, osobito uporabom minimalno invazivnih

kirurških tehnika. Manja invazivnost pak omogu ava bržu radnu i socijalnu rehabilitaciju bolesnika, emu svi težimo.

## 7. Literatura

1. Jemal A, Sieger R, Ward E, et al. Cancer statistics,2007. CA cancer J Clin. 2007,57:43-66
2. Irish Thoracic Society Lung cancer Sub-committe. Guidelines for diagnosis and treatment of Lung Casncer. Third edition 2009.
3. Subotic D. Fit for surgery? Assessment of marginal lung cancer patients.Breath 2009, 6(2):127.139
4. Surgical treatment of lung cancer in the ocogenarians: results of a nationwide audit. Rivera C, Dahan M, Bernard A, Falcoz PE Thomas P. Ejur J Cardio Thorac Surg. 2011, 39:981-988
5. Horn L,Johnson DH. Evarts A.Graham and the First Pneumectomy for Lung Cancer. Clin Oncol. 2008, 26(19):3268-3275
6. Lardinois D. Pre- and intraoperative mediastinal staging in non-small-ell lung cancer. Swiss Med Wkly. 2011,141:w13168; E1:E8
7. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan . Systemic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video.-ssisted thoracic surgery lobectomy for early.stage non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009, 27:2553-2562
8. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The Revised Staging System for Lung Cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009, 15(1):4-9
9. Whitson BA, Groth SS, Andrade RR et al. Survival after Lobectomy versus segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer: A population-based analysis. Ann Thorac Surg 2011;92:1943-1950
10. Massard G, KOchetkova EA. Principles if surgical treatment for early-stage non-small cell lung cancer. Eur Resp Dis. 2006, 4: 65-65
11. Parissis H, Young V. Treatment of pancoast tumors from the surgical prospective: re-appraisal of the anterior.manubrial sternal approach. J Cardiothorac Surg 2010, 5:102
12. Lardinois et al. ESTS guidelines for intraoperative node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2006,30:787-792.
13. Bustos MEF, Camargo JJP, Resin Geyer G, Feijo Andrade C. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes using Patent Blue V in non-small cell lung cancer. Minerva Chirurgica 2008;63:29-36.
14. Liptay MJ et al. Intraoperative sentinel node mapping with technitium-99 in lung cancer: results of CALGB 140203 multicenter phase II trial. J Thorac Oncol 2009;4(2): 198-202.
15. Menconi GF et al. Endothoracic sonography with color Doppler availability during video assisted thoracic surgery (videothoracoscopic operative staging with ultrasoun color Doppler) for lung cancer staging. Surg Endosc 1998,12:816-819.
16. Deslauriers J. Pneumectomy versus sleeve resection for the menagement of resectable lung cancer: M07-01. J Thorac Oncology 2007, 2(8):pp S169-S170
17. Kocaturk CI, Gunluoglu MZ , Cansever L et all. Survival and prognostic factors in surgically resected synchronous multiple primary lung cancers. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2011, 39:160-166
18. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cacers. J Thorac Cardiovasc Surg 1975, 70:606-612