Streszczenie: Ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołooperacyjne, u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

WSTĘP

Rak płuca to największy problem epidemiologiczny wśród chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych. Liczba nowych zachorowań jest większa niż razem zebrane: rak piersi, jelita grubego, gruczołu krokowego i żołądka.

Jednym z najważniejszych czynników warunkujących wybór metody leczenia jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia.

Do inwazyjnych metod diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia należy rozszerzona mediastinoskopia szyjna, VAMLA (Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy) oraz TEMLA (Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy) – rozszerzona limfadenektomia śródpiersia z dostępu szyjnego.

Metodyka badania

Miejsce i czas badania

Badanie pacjentów przeprowadzono w Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (UJ-CM), Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, w Krakowie w latach 2010-2015.

Metoda badawcza i kryteria włączenia

Do analizy zakwalifikowano 89 chorych leczonych z powodu pierwotnego raka płuca w stopniu klinicznego zaawansowania I-III ocenionym na podstawie wywiadu i badania klinicznego, radiogramu klatki piersiowej, tomografii klatki piersiowej i nadbrzusza (TK), ultrasonografii jamy brzusznej (USG), pozytronowej tomografii (PET-KT), bronchoskopii klasycznej oraz bronchoskopii ultrasonograficznej z biopsją przezoskrzelową (EBUS-TBNA) oraz ultrasonografii przezprzełykowej z biopsją (EUS-FNA).

Do leczenia operacyjnego zakwalifikowano chorych według następujących kryteriów:

a. ocena w skali ASA: 1 lub 2,

b. FEV1 > 1,3 l (lobektomia) lub > 1,8 l (pneumonektomia)9,10,11.

Randomizacja

Badanie kliniczne prospektywne z randomizacją w stosunku 1:1.

Leczenie operacyjne

Do leczenia operacyjnego pacjenci zostali zakwalifikowani zgodnie z obowiązującymi standardowymi kryteriami. W grupie kontrolnej wykonano standardową limadenektomię śródpiersia (SND), natomiast w grupie badanej (BML) rozszerzoną. U pacjentów z lokalizacją guza po stronie prawej usuwano węzły chłonne grupy: 2R, 4R, 7, 8, 9; następnie z dostępu szyjnego usuwano węzły chłonne śródpiersia grupy 2L i 4L. U pacjentów z lokalizacją po stronie lewej węzły chłonne śródpiersia grupy 5, 6, 7, 8, 9; następnie z dostępu szyjnego usuwano węzły chłonne śródpiersia 2R, 4R, 2L, 4L.

a. Technika limfadenektomii śródpiersia

Technika usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia z dostępu szyjnego została nazwana obustronną limfadenektomią śródpiersia –BML (bilateral mediastinal lymphadenectomy).

Ocena parametrów klinicznych

Podczas operacji oceniano następujące parametry:

a. liczba usuniętych węzłów chłonnych

b. powikłania okołooperacyjne.

W okresie pooperacyjnym oceniano następujące parametry:

a. objętość i czas drenażu po leczeniu operacyjnym,

b. pooperacyjny przeciek powietrza, parametry spirometryczne,

c. powikłania.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet STATISTICA 6.1 (Stat. Soft USA).

Wyniki

Badaniu poddano 89 chorych w wieku od 43 - 75 lat (średnia 61,7)

 Rozkład histologiczny raka płuca w badanych grupach.

Histologia guza pierwotnego w grupie kontrolnej: rak płaskonabłonkowy - 32 (65,3%), rak gruczołowy 9 (18,4%), rak olbrzymiokomórkowy - 1(2%), rak płasko-gruczołowy - 4(8,2%), rak typ sarkomatyczny - 2 (4%), rak bronchoalveolarny - 1 (2%).

Histologia guza pierwotnego w grupie badanej: rak płaskonabłonkowy - 21(52,5%), rak gruczołowy 16(40,0%), rak płasko-gruczołowy - 2(5%), rak gruczołowy-olbrzymiokomórkowy 1 (2,5%).

 Kliniczny stopień zaawansowania choroby nowotworowej

Zaawanasowanie kliniczne (c Stage) w grupie SND: IA - 10(20,4%), IB - 18(36,7%), IIA - 12(25,5%), IIB - 6(12,2%), IIIA - 3(6,1%).

Zaawanasowanie kliniczne (c Stage) w grupie BML: IA - 11(27,5%), IB - 12(30,0%), IIA 10(25,0%), IIB - 4(10,0%), 3(7,5%).

Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy badanymi stopniami klinicznego zaawansowania p = 0,921.

 Patologiczny stopień zaawansowania choroby nowotworowej (pStage)

pStage w grupie SND: IA - 8(16,3%), IB - 7(14,3%), IIA - 14(28,6%), IIB - 11(22,4%), IIIA - 9(18,4%).

pStage w grupie BML: IA - 9(22,5%), IB - 7(17,5%), IIA - 12(30,0%), IIB 5(12,5%), IIIA - 7(17,5%).

Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy badanymi stopniami klinicznego zaawansowania p = 0,769

Leczenie operacyjne

W grupie SND wykonano następujące rodzaje operacji: bilobektomia górna - 1(2,0%), bilobektomia dolna - 3(6,1%), lobektomia górna prawa - 13 (26,5%, jedna operacja została wykonana techniką wideo, w jednym przypadku wykonano resekcję mankietową oskrzela), lobektomia środkowa - 1(2%),

lobektomia dolna prawa - 5(10,2%), lobektomia górna lewa - 12 (24,4%, w 1 przypadku wykonano plastykę tętnicy płucnej, w jednym wykonano resekcję mankietową oskrzela), lobektomia dolna lewa - 5(10,2%), pneumonektomia lewa - 8(16,3%), pneumonektomia prawa - 1(2,0%). W grupie kontrolnej odsetek pneumonektomii wynosił 18,36%.

W grupie BML wykonano następujące rodzaje operacji:

bilobektomia górna - 1(2,5%), bilobektomia dolna -3,(7,5%), lobektomia górna prawa 10 (25%, lobektomia górna lewa - 6(15%), lobektomia dolna lewa - 7(17,%), pneumonektomia lewa - 6(15%), pneumonektomia prawa 1(2,5%). Odsetek pneumonektomii w grupie badanej wynosił 17,5%.

Średnia ilość węzłów chłonnych śródpiersia usuniętych w trakcie operacji w grupie SND wynosiła 14,57 i znajdowała się w przedziale 0-42, mediana 14,0 (10,0;18,0).

W grupie BML średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia wynosiła 24,7, wahała się w następującym przedziale 5-44, mediana 24,0 (10,0;30,0). Dla liczby usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia wartość p <0,0001.

Ocena patologiczna

W grupie SND, u 7 pacjentów stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, co stanowi 17,5%. Cechę N2 w tej grupie stwierdzono, u 5 chorych i były to przerzuty jednopoziomowe, a u 2 przerzuty rozpoznano w grupie 2 i 3. U 4 pacjentów były to przerzuty skaczące, które nie były obecne w węzłach chłonnych grup N1. U 2, u których była obecna cecha zarówno N1 jak i N2, stanowiła przerzuty wielopoziomowe.

U dwóch na trzech chorych, u których była obecna cecha zarówno N1 jak i N2, cecha N2 stanowiła przerzuty wielopoziomowe.

W grupie BML przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia stwierdzono, u 7 (14,28%) pacjentów. N2 wielopoziomowe stwierdzono u 2, były to przerzuty dwupoziomowe, a N2 jednopoziomowe u 5 chorych.

Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia p = 0,253

Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla przerzutów do węzłów chłonnych cechy N1 p = 0,836

Średni czas operacji w grupie SND wynosił 220.71 minut i wahał się w granicach 125-360 minut, mediana 210,0 (180,0;250).

Średni czas operacji w grupie BML wynosił 318,87 minut i wahał się w granicach 105-520 minut, mediana 315,0 (268,8;360). Wartość p <0,001

Średnia, śródoperacyjna utrata krwi w grupie SND wynosiła 485,67 ml (60-1500 ml), mediana 400,0 (250;630), w grupie BML odpowiednio 469,35 ml (180-1300 ml), mediana 395 (292,5;612,5). Nie stwierdzono różnicy statystycznej dla utraty krwi pomiędzy obydwoma grupami p= 0,853

Średni czas trwania drenażu w grupie kontrolnej wynosił 5,38 dnia (1-16 dni), mediana 5,0 (3,0;7,0), w grupie badanej 5,97 dnia (1-15 dni), mediana 6,0 (4,8;7,0). Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoma grupami w zależności od czasu utrzymania drenażu p = 0,173.

Nie stwierdzono różnicy statystycznej pomiędzy obydwoma grupami w zależności od parametrów spirometrii i dyfuzji p = 0,187

Powikłania pooperacyjne

Powikłania występowały częściej w grupie SND 11 (2,.5%), niż BML 12 (24,5%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie p=0,19.

Dyskusja

Leczenie chirurgiczne stanowi zasadniczy sposób leczenia choroby nowotworowej płuc. Standardowe leczenie chirurgiczne obejmuje wycięcie płata płuca lub płuca z węzłami chłonnymi śródpiersia po stronie operowanej. Rozszerzoną limfadenektomię wykonuje się rzadko i nie stanowi ona rutynowej procedury.

Wśród metod leczenia chorych tylko nieliczne proponują rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia. Można tu wymienić rozszerzoną limfadenktomię śródpiersia z dostępu szyjnego (TEMLA), śródpiersiową limfadenektomię w technice wideo-asist VAMLA oraz obustronną z dostępu szyjnego BML.

VAMLA (Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy) została opisana przez Witte'a w roku 2007. Metoda ta polega na wycięciu węzłów chłonnych z dostępu szyjnego w technice wideo.

Drugą metodą pozawalającą usunąć węzły chłonne z dostępu szyjnego jest TEMLA (Transcervical extended mediadistinal limphadenectomy), wprowadzona w 2005 roku przez Zielińskiego i wsp. Metoda ma charakter hybrydowy, jest połączeniem techniki klasycznej z wideomediastinoskopią, a w drugim etapie pacjent jest kwalifikowany do resekcji płucnej. TEMLA pozwala na usunięcie węzłów chłonnych w zakresie grup 1, 2L, 4L, 2R, 4R, 5, 6, 7, a w niektórych przypadkach możliwe jest usunięcie również węzłów chłonnych grupy 8.

Liczba usuniętych węzłów chłonnych w technice BML, była statystycznie większa niż w technice lasycznej. Odsetek pacjentów, u których wykonano BML i stwierdzono dodatnie węzły chłonne N2, wyniósł 14,28% i w przedstawionej analizie nie stwierdzono statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami. Odsetek pacjentów z cechą N2, w technice TEMLA wynosił 18,11%, (50 pacjentów

Wykonując rozszerzoną limfadenektomię w technice BML średnio usunięto 24,7 węzłów chłonnych w technice VAMLA 20,7, a TEMLA 37,9. Różnica pomiędzy technikami BML i TEMLA wynika z większych możliwości technicznych przy zastosowaniu mediastinoskopu.

Średni czas operacji w technice BML wynosi 318.87 minut. Średni czas operacji, w trakcie której wykonywano VATS lobektomię połączoną z VAMLA, wynosił 159,8 minut. Średni czas operacji VATS lobektomii i TEMLA wynosił 258,1 minut.

Wnioski

1. Na podstawie przedstawionej analizy wykazano, że obustronna limfadenektomia śródpiersia jest bezpieczna bez podwyższonego ryzyka powikłań, po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym we wczesnym okresie okołooperacyjnym.

2. W trakcie przeprowadzonego leczenia operacyjnego statystycznie więcej węzłów chłonnych zostaje usuniętych podczas obustronnej limfadenektomii śródpiersia. Wykonując BML jednoczasowo z torakotomią, usuwa się więcej węzłów chłonnych z okolicy śródpiersia, niż wykonując tylko torakotomię.

3. Nie wykazano różnicy statystycznej przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia pomiędzy obiema grupami w przeprowadzonej analizie

.