

Vícenásobné nádorové onemocnění plic – kazuistika a přehled literatury

Multiple Primary Lung Cancer – a Case Report and Literature Review

Chovanec Z., Čapov I., Peštál A., Benej M., Páral M.

I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východisko: Vícenásobné nádorové onemocnění plic je poměrně vzácnou nosologickou jednotkou, cílem této kazuistiky je její připomenutí a poukázání na úskalí její diagnostiky a následné terapie. **Případ:** Pacientka, 62 let, po ablaci pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní ductální adenokarcinom byla indikována k operační terapii pro nemalobuněčný plicní nádor středního laloku pravé plíce, diagnostikovaném při screeningovém vyšetření. Perioperačně bylo odstraněno další ložisko v dolním laloku téže plíce, které bylo následně také hodnoceno jako primární plicní karcinom, tedy synchronní plicní nádor. **Závěr:** Jedná se o vzácnou nosologickou jednotku, při které je nádorové onemocnění plic prezentováno více než jedním primárním plicním ložiskem. Dělí se na synchronní nebo metachronní variantu. Synchronní forma je charakterizována záchytem ložisek v době primární diagnózy, naproti tomu u metachronního výskytu je druhý, primární plicní nádor diagnostikován s časovým odstupem. Incidence se zvyšuje díky dřívější diagnostice, úspěšnější léčbě nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením intervalu pro možnost vzniku dalšího primárního plicního tumoru. Jedním z hlavních rizikových faktorů je kouření. Diagnostika je obtížnější s nutností vyloučení metastatického onemocnění. Základní informaci o povaze ložisek získáváme z histologického došetření. U pacientů s více než jedním plicním ložiskem by měl být proveden velmi pečlivě staging, zejména v případech zvažované kurativní resekce, s vyloučením extrapulmonálních metastáz pomocí MRI mozku a celotělového PET/CT došetření.

Klíčová slova

karcinom plic – vícenásobné nádorové onemocnění – synchronní – metachronní – diagnostika – terapie

Summary

Background: Multiple primary lung cancer is a relatively rare nosological entity. This case report is a reminder and points out the pitfalls of its diagnosis and therapy. **Case report:** A 62-year-old patient was indicated for surgical therapy for non-small cell lung cancer of the middle lobe and right lung, which were diagnosed during a screening investigation after the patient had undergone previous mastectomy of the right breast with axillary dissection for invasive ductal adenocarcinoma. Another infiltration in the lower lobe of the same lung was removed at the same time and was classified as a primary lung carcinoma; it was a synchronous lung cancer. **Conclusion:** Lung cancer presenting with more than one primary lesion in the lung is a rare nosological entity that can be classified into two types; synchronous and metachronous. Whereas synchronous cancers arise in the lung at the same time, metachronous cancers develop after treatment of the initial lesion. The incidence of multiple lung cancer is increasing due to earlier diagnosis and because successful treatment of the initial cancer at an early stage has led to an increase in patient survival, resulting in an increase in the interval between detection of the initial cancer and detection of the second. Smoking is one of the main risk factors. Diagnosis is made difficult because metastatic disease must be excluded. Basic information is obtained from a biopsy of the tumor. The staging of more than one primary lung cancer is complex and needs to be meticulous if curative resection is being contemplated. Magnetic resonance imaging of the brain and fluorodeoxyglucose positron emission tomography should be performed to evaluate for extra-thoracic metastases.

Key words

lung carcinoma – multiple cancer disease – synchronous – metachronous – diagnosis – therapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Zdeněk Chovanec, Ph.D.

I. chirurgická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: zdenek.chovanec@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 2. 2016

Přijato/Accepted: 20. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016287>

Případ

U 8 % pacientů s již prodělaným nádorovým onemocněním je diagnostikováno nové nádorové onemocnění, podobný trend je i u nádorového onemocnění plic [1].

Pacientka, 62 let, po ablaci pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní ductální adenokarcinom pT2 N1b M0 a následné chemoradioterapii (CMF + radioterapie na oblast jizvy 46 Gy a uzliny 42 Gy) byla indikována k došetření pro suspektní infiltraci středního laloku pravé plic dle kontrolního PET/CT došetření (obr. 1). Jednalo se o pacientku postiženou 30 let nikotinizmem, kouřící 15 cigaret denně, tč. medikující pouze Sortis.

Dle provedeného kontrolního celotělového PET/CT z listopadu 2014 a jeho srovnáním z října 2013 bylo popsáno cípaté ložisko v pátém segmentu pravé plic velikosti 25 mm s progresí o 1 mm a současně ložisko v osmém segmentu vpravo o velikostí 10 mm s progresí o 2 mm. Levá plic byla bez patologických denzit a mediastinum bez lymfadenopatie nad 10 mm. Byla provedena CT navigovaná punkční biopsie ložiska z pátého segmentu s histologickou verifikací adenokarcinomu primárního plicního origa.

Pacientka byla předvedena na pneumoonkologicko-hrudní komisi I. chirurgické kliniky FN u sv. Anny v Brně se závěrem doporučujícím operační revizi cestou pravostranné torakotomie.

Před operací bylo provedeno standardně funkční plicní došetření, předoperační interní vyšetření a anesteziologické došetření se závěry – bez ventilační poruchy, interně schopna zákroku v celkové anestezii a schopna operace ASA II.

Perioperačním nálezem byl infiltrát vtahující viscerální pleuru ve středním laloku a drobné infiltrativní ložisko periferně v oblasti dolního laloku ve shodě s PET/CT došetřením (obr. 2). Byla provedena nekomplikovaná střední lobektomie a klínovitě snesení infiltrátu dolního laloku s perioperačním cryotomovým vyšetřením. Dle hodnocení patologa se jednalo o možnou metastázu adenokarcinomu, nicméně morfologie také nevyklučovala možnost primárního plicního tumoru.

Následně byla dokončena klasicky mediastinální lymfadenektomie ze stanic 11, 10, 7, 8, 2, 4 a operace ukončena s rozvahou vyčkání definitivní histologie. Do úvahy připadaly diagnostické možnosti, a to metastáza karcinomu prsu, metastáza plicního ložiska a ve velmi

raritním případě druhý synchronní primární plicní tumor.

Pacientka byla hospitalizována šest dnů, hrudní drenáž byla extrahována pátý pooperační den s následným propuštěním do domácí péče. Kontrolní klinické vyšetření bylo provedeno 12 dnů po propuštění. Rána byla zhojena per primam, poslechově oboustranně alveolární dýchání a kontrolní RTG plic byl v normě. Pacientka udávala pouze poruchu citlivosti v oblasti operační rány s lehkou bolestivostí bez dechové limitace.

Histologie

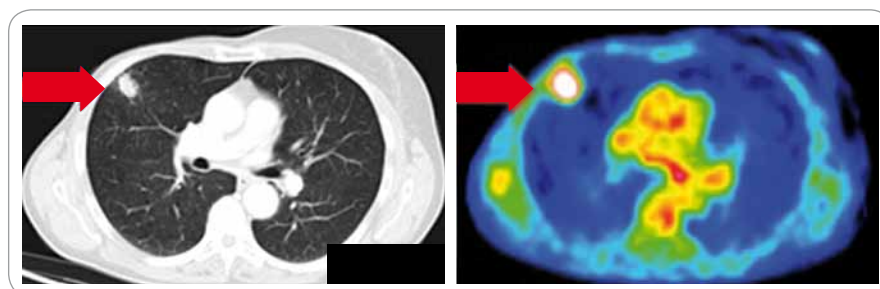
Infiltrace ve středním laloku byla histologicky hodnocena jako bělavé nádorové ložisko velikosti 16 × 12 × 25 mm. Parenchym byl tvořen více než z 90 % dominující acinární stavbou, dále drobnými úseky solidního a mikropapilárního růstu. V centrální části uzlu bylo hojně desmoplastické stroma. V nádorových buňkách byla exprese cytokeratinu CK7 s nukleární koexpresí TTF-1 při negativitě CK20. Celkem zpracováno 16 lymfatických uzlin bez metastatické nádorové infiltrace.

Uzavřeno jako středně diferencovaný acinárně dominantní plicní adenokarcinom středního laloku pravé plic bez metastatické infiltrace regionálních lymfatických uzlin (0/27), resekční linie byla hodnocena *in sano*. MKN: C342, pTNM: pT1b pN0 MX.

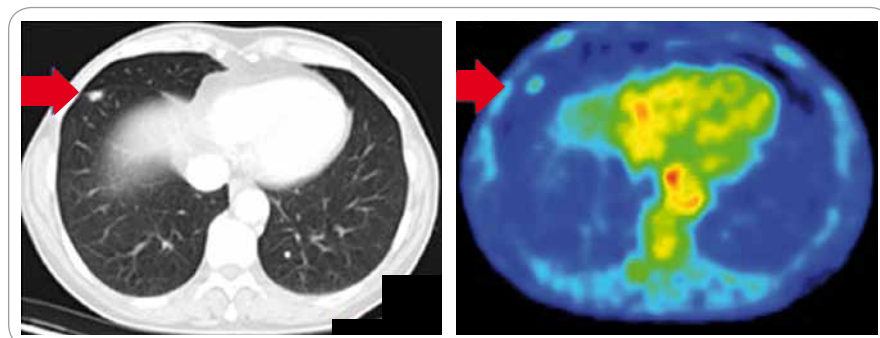
Infiltrace z dolního laloku byla hodnocena jako lobulární ložisko velikosti 8 mm subpleurálně uloženo, bez extenze na serózu. V rozsahu uzlu byla dominující papilární stavba tvořící asi 70 % neoplastického parenchymu, alternující s úseky acinárního (25 %) a mikropapilárního (5 %) růstu. V centrální části uzlu bylo hojnější desmoplastické stroma s depozity antrakotického pigmentu. V nádorových buňkách byla exprese cytokeratinu CK7 s nukleární koexpresí TTF-1, při negativitě CK20, ER, PrR a tyreoglobulinu.

Uzavřeno jako středně diferencovaný papilárně dominantní plicní adenokarcinom bez metastatické infiltrace regionálních lymfatických uzlin – MKN: C343, pTNM: pT1a pN0 MX.

Jednalo se tedy o vzácnou nozologickou jednotku, a to o synchronní vícená-



Obr. 1. PET/CT ložisko ve středním laloku.



Obr. 2. PET/CT ložisko v dolním laloku.

sobný primární plicní karcinom (multiple primary lung cancer – MPLC).

Synchronní MPLC

U synchronního výskytu jsou ložiska zachycena v době primární diagnózy. Abychom mohli hodnotit dvě a více plicních ložisek jako synchronní MPLC, musí být splněna následující kritéria:

1. Obě ložiska musí být současně maligní se separátním růstem a současným vyloučením metastázy jiného mimoplicního nádorového onemocnění.
2. Druhé ložisko nesmí být prezentováno jako metastáza primárního nádorového ložiska. Kritéria potvrzující tuto diagnostiku jsou – odlišná histologie nebo původ z jiného carcinoma *in situ*.

U stejné histologie ložisek je prezentována jiná anatomická struktura, bez poškození mediastinálních uzlin, tedy negativita N2, N3 a nepřítomnost systémových metastáz [2,3].

Metachronní MPLC

Pacienti jednou léčení pro primární nádorové plicní onemocnění mají vyšší pravděpodobnost vzniku dalšího primárního (v tomto případě sekundárního) plicního ložiska. K potvrzení diagnózy musí být splněna následující kritéria:

1. Druhé ložisko musí být maligní s vyloučením metastáz jiného mimoplicního nádorového onemocnění.
2. Tumor je považován za metachronní v případě odlišné histologie oproti primárnímu ložisku, popřípadě má-li stejnou histologii, tak by měl být interval od základního onemocnění delší čtyř nebo více let (Martini a Melamed udávají časový interval ≥ 2 roky [4]), se současným vyloučením jiných systémových metastáz [5].

Kratší interval než dva roky mezi dvěma primárními ložisky má horší prognózu, přestože je terapie obdobná jako v případě jiného metastazujícího onemocnění.

Dle TNM klasifikace 7. vydání American Joint Committee on Cancer

- Histologicky identické, oddělitelné léze ve stejném laloku jsou považovány za jeden primární tumor a jsou

klasifikovány jako T3, a nejedná se tedy o MPLC.

- Druhé ložisko stejné histologie lokalizované v jiném laloku ipsilaterálně, které bylo klasifikováno jako metastáza M1, je dnes klasifikováno jako T4 onemocnění. Proto některé případy původně klasifikované jako stadium IV nebo MPLC jsou nyní hodnoceny jako T4 onemocnění [6].

V případě multifokálního nádorového onemocnění je častěji popisován lokální růst oproti vzdálené diseminaci vyjádřené metastatickým poškozením [7].

Multifokální onemocnění má charakteristický obraz na CT s ložisky různého stadia růstu od mléčného skla přes částečně až kompletně solidní uzly. Může se jednat o pomalu rostoucí ložiska, ale i ložiska s velmi agresivním růstem, proto není v některých případech možné všechna ložiska resekovat a každému případu je třeba věnovat zvláštní pozornost.

Terapie

Chirurgická terapie je indikována u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) stadia I a II, doporučována je anatomická resekce, pokud jsou tohoto operačního rozsahu pacienti schopni [8]. V poslední době se objevují články, které segmentální resekci u stadia I kladou na úroveň lobektomie co do přežití a radikality.

Mezi základní principy chirurgické léčby patří kompletní odstranění nádoru během operace bez porušení jeho celistvosti, odstranění pulmonálních a mediastinálních uzlin a peroperační vyšetření okraje resekovaného bronchu [9].

Pacienti s neresekabilními synchronními ložisky jsou indikováni k stereoradioterapii. V případě resekce jen jednoho ložiska je druhé rovněž indikováno k stereoradioterapii.

Ve stadiu I NSCLC má stereoradioterapie lepší výsledky (lokální regrese, délka přežívání) nežli konvenční radiotherapie nebo radiofrekvenční ablace. Výsledky jsou srovnatelné s chirurgickou terapií, pokud bereme v úvahu i komorbiditu [10–12].

Pro adjuvantní chemoterapii po resekovaných MPLC není dodnes stanoveno jednoznačné doporučení. Cispla-

tina jako základ adjuvantní terapie je určena pro pacienty ve stadiu II a III, jež podstoupili potenciální kurativní zákrok. Toto doporučení je odvozeno od klinického stadia III NSCLC, kdy adjuvantní terapie prodlužuje přežití ve srovnání s observací. Doporučení pro stadium I není standardizováno. Pacienti ve stadiu IA nemají z adjuvantní terapie prospěch, zatímco ve stadiu IB a tumorů větších než 4 cm je adjuvantní terapie prospěšná.

U pacientů se synchronním MPLC má nejvýznamnější prognostický význam stadium nejvíce poškozeného ložiska [13].

Nejistá situace nastává v případě diagnostiky dvou synchronních nádorů ve stadiu I. Pacienti ve stadiu I s MPLC mají horší prognózu než pacienti s jedním primárním tumorem. Absolutní prospěch adjuvantní terapie v podobě cisplatiny ale nebyl prokázán. Musí být brána v úvahu velikost tumoru, komorbidita pacienta a jeho celkový stav.

Dispenzarizace

U pacientů po prodělané kompletní plicní resekci doporučuje National Comprehensive Cancer Network CT vyšetření a kontrolu lékařem každých 6–12 měsíců během prvních dvou let [14]. Poté CT bez kontrastu 1krát ročně. Dle doporučení z Chirurgické onkologie jsou kontroly onkologem nebo pneumoonkologem v prvních dvou letech v tříměsíčních intervalech, dalších třech letech v šestiměsíčních intervalech a následně 1krát ročně. Žádné dispenzární schéma ale neprokázalo, že by zvýšilo šanci na kurabilitu recidiv, které jsou ve většině případů zjištěny na podkladě symptomů [9].

Pacienti s MPLC mají vyšší riziko recurence onemocnění, nicméně prozatím není validována prospěšnost častějšího provádění CT k brzkému zachytu nového ložiska.

Významným ověřeným prognostickým faktorem je pouze omezení, popř. ukončení kouření [15].

Doporučení

MPLC je relativně vzácnou jednotkou. Nicméně její incidence se zvyšuje v dů-

sledku dřívější diagnostiky a úspěšnější léčby nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením doby možného vzniku nového primárního plicního nádoru.

Rozlišení mezi metastázou a synchronním ložiskem primárního plicního karcinomu je velmi obtížné a někdy až nemožné. Jedná-li se o synchronní ložiska NSCLC stejné histologie (která často nebyvají zcela morfologicky homogenní), může být toto rozhodnutí obtížné i pro zkušeného patologa [16]. Nicméně MPLC můžeme nově odlišit od plicní metastázy pomocí DNA fingerprintingu. Tato metoda ale není rutinně používána [17].

Výskyt synchronních nádorů představuje méně než 1 % nových případů plicního karcinomu, přesto pozorujeme vzestup incidence adenokarcinomu se stejnou histologií obou ložisek.

Solitární léze v kontralaterální plíci může být ve většině případů považována za synchronní primární plicní tumor [18].

Terapie musí být stanovena multitorborovou komisí složenou z radiologa, patologa, onkologa a hrudního chirurga. Všichni pacienti s MPLC by měli být, pokud možno, kurativně léčeni. Vybraná skupina pacientů má dlouhodobé přežití.

Základem kurativní terapie je chirurgická resekce, je-li jí pacient schopen. Je preferována anatomická resekce, a to lobektomie nebo segmentektomie.

Pokud není možno provést operaci, je indikována lokální stereotaktická radioterapie.

Adjuvantní terapie je indikována ve stadiu II a III, a to dle doporučení získaných na základě léčby resekovaných NSCLC téhož stadia.

Pacienti se synchronním MPLC mají nižší přežívání a horší prognózu než pacienti s metachronním MPLC [17].

Je důležité poznamenat, že recidiva onemocnění představuje selhání léčby, zatímco vývoj nového primárního nádoru ukazuje na trvalou expozici etiologicky rizikových faktorů [1].

Závěr

U výše uvedené pacientky byly oba karcinomy v klinickém stadiu IA, ložisko resekováno ze středního laloku bylo hodnoceno jako T1b (zde byla provedena lobektomie), ložisko v dolním laloku bylo hodnoceno jako T1a a sneseno atypicky s námi uvažovaným dostatečným lemem, všech 16 exstirpovaných uzlin bylo nádoru prosto. Dle doporučení je indikována kompletní lobektomie, popřípadě vzhledem k velikosti ložiska 8mm segmentektomie.

V našem případě jsme reoperaci neprovedli, a to ze dvou důvodů. Atypicky snesené ložisko bylo s dostatečným resekčním lemem, navíc pacientka nebyla kladně nakloněna k další chirurgické intervenci.

Doporučena byla dispenzarizace bez adjuvantní terapie, jelikož nemá v tomto stadiu onemocnění přesvědčivý léčebný efekt. Dále byla naplánována brzká PET/CT kontrola s tříměsíčním odstupem od operace, i když dle prozatímních studií nezvyšuje brzký screening pravděpodobnost včasného zachycení recidivy onemocnění oproti klasicky prováděnému screeningu při jednom primárním plicním tumoru stejného stadia, přestože častěji recidivuje. Pacientce bylo doporučeno přestat kouřit, tento faktor má prozatím jako jediný prokazatelně prospěšný efekt.

Literatura

- Xue X, Liu Y, Pan L et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer. A systemic review. *J Int Med Res* 2013; 41(6): 1779–1787. doi: 10.1177/0300060513504707.
- Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e369S–e399S. doi: 10.1378/chest.12-2362.

- National Comprehensive Cancer Network [online]. NCCN Guidelines Version 1.2014 Non-Small Cell Lung Cancer. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

- Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(4): 606–612.

- Shen KR, Meyers BF, Larner JM et al. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 290S–305S.

- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1471–1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.

- Barsky SH, Cameron R, Osann KE et al. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer* 1994; 73(4): 1163–1170.

- Finley DJ, Yoshizawa A, Travis W et al. Predictors of outcomes after surgical treatment of synchronous primary lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2): 197–205. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c814c5.

- Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. Chirurgická onkologie. Praha: Grada publishing 2014: 352.

- Haasbeek CJ, Palma D, Visser O et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2743–2747.

- Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2354.

- Dupuy DE. Treatment of medically inoperable non-small-cell lung cancer with stereotactic body radiation therapy versus image-guided tumor ablation: can interventional radiology compete? *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(8): 1139–1145. doi: 10.1016/j.jvir.2013.04.021.

- van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117(2): 374–379.

- Nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network. [cited 2013 March 21]. Available from: https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf accessed 3/21/2013.

- Read WL, Page NC, Tierney RM et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45(2): 137–142.

- Čapov I et al. Chirurgie orgánových metastáz. Praha: Galén 2008: 60.

- Stinchcombe TE, Carr S, Loo BW Jr et al. Multiple primary lung cancers [online]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/multiple-primary-lung-cancers>.

- Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii56–vii64. doi: 10.1093/annonc/mds226.