

POHYB V ONKOLOGICKÉ PNEUMOCHIRURGII: LYMFADENEKTOMIE & ADJUVANCE.

MOTION IN ONCOLOGICAL LUNG SURGERY: LYMPHADENECTOMY AND ADJUVANT TREATMENT

HORVÁTH T.

MASARYKOVA UNIVERZITA BRNO
CHIRURGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE
BOHUNICE,
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn

Chirurgické řešení plicní rakoviny pod zorným úhlem současných dat klinické onkologie a torakochirurgie. Pohled 2006.

Abstract

Surgical management of lung cancer *sub specie* of current clinical oncology and thoracic surgery data. View 2006.

ÚVOD

Zdařilý vyhlídkový let nad torakochirurgickými provinciemi v rámci 13. kongresu České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti (ČaSPFS) v lénním městě českých královen, Hradci Králové, pilotovali Jindřich Vomela a Julián Hamžík. V cockpitu zasedli dále Pavel Pafko, Miloš Pešek, Pavel Fiala a Teodor Horváth. Půlstovice erudovaných pneumologů First Class nechyběly ani zralost nejrůznějších typů, Jana Skříčková, Jan Fanta, Vítězslav Kolek, Ivan Majer, Miloslav Marel, ani koncizní a ctižádostivé mládí.

Strmý start,

MEDIASTINÁLNÍ LYMFADENEKTOMIE

Zatímco (mystický?) Východ má zásluhou celoživotního díla T. Narukeho, učedníka jedné z legend japonské hrudní chirurgie Shichiro Ishikawy k disekci mediastinálních lymfatických kladný postoj, v euroatlantickém prostoru je procedúra nadále předmětem debaty. Aktuální postoj (racionálního?) Západu zmapoval a zvěřejnil (vyzradil?) A. Little: 66 % pacientů z jedenácti tisíc resekovaných pro nádor plic nemělo vůbec žádnou exstirpaci mizních uzlin! Citelná rána suverenitě výborů AJCC a UICC zasedajících 13. ledna 1996 v arizonském Scottsdale a 30. dubna 1997 v Ženevě - revidující východní koncepci jako nedokonalou.

Těchto šestašedesát procent je nepochybně výzvou ke změně, píše Mark Allen (2) a pokračuje: Dříve než se rozhodneme přijmout a doporučit radikální lymfadenektomii anebo zůstat u samplingu tří lymfatických (hilové, horní etáž a dolní etáž mezihrudí) sekci stimulujeme každého chirurga k tomu, aby byly alespoň některé mizní uzliny z každé sekce vyšetřeny. Mimo jiné je zřejmé, že v zápalu technického boje o vydobytí nádoru z těla by chirurg neměl zapomenout na Chamberlainovo upozornění o výrazném zvýšení lymfatického průtoku po ligaci plicních žil s hrozící peroperační lymfatickou diseminací procesu, které se zájmem a pokorou akceptoval William Cahan, když před půlstoletím zhmotňoval v Thoracic Surgery Service Memorial Hospital Allisonovy úvahy o účinné chirurgii nádorů plic. „Detaily“ tohoto typu by mohly být jednou z chirurgických příčin rozpačitých výsledků velkých plicních projektů z poloviny sedmdesátých let minulého století:

Československého, John Hopkins, Mayo a Memorial Sloan-Kettering.

Současná terminologie lymfadenektomie rozlišuje několik kategorií, které někdy splývají, jindy jsou zaměňovány. Obecně jsou pocítovány dvě potřeby: unifikace a simplifikace. The International Association for the Study of Lung Cancer podněcuje k této záležitosti v letošním roce diskusi. Zúčastněme se:

1. Namátkový průzkum (Sampling) tj. odstranění zřetelně vizuálně anebo palpačně abnormálních mizních uzlin
2. Systematický namátkový průzkum (Systematic sampling) znamená rutinní odstranění uzlin v dané situaci z úrovní specifikovaných podle autora.
3. Systematická laloku specifická disekce mizních uzlin (Systematic lobe-specific nodal dissection) jest odstraněním spádové mizní tkáně náležící danému plicnímu laloku.
4. Kompletní mediastinální lymfadenektomie (Complete mediastinal lymph node dissection) představuje odstranění veškeré ipsilaterální lymfatické tkáně v určité úrovni podle autora.
5. Radikální mediastinální disekce reprezentuje odstranění veškeré lymfatické tkáně ipsilaterální i kontralaterální (včetně supraklavikulární) v určité úrovni.
6. Rozšířená disekce mizních uzlin (Extended lymph node dissection) označuje oboustranné totální odstranění lymfatických mezihrudí včetně supraklavikulárních

Mimo veškerou pochybnost je fakt, že postižení mediastinálních uzlin zhoršuje prognózu quod ad vitam. Tsugue Naruke navrhl schema mapování lymfatických uzlin koncem sedmdesátých let. Schema bylo přijato American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC) i Union Internationale Contre le Cancer (UICC) stalo se základem TNM systému klasifikace plicního karcinomu. O dvacet let později revidoval systém Clifton Mountain se spolupracovníky.

O co jde?

Mountain definoval hilové N1 uzliny jako ty, které jsou lokalizovány distálněji od mediastinální pleurální reflexe tj. všechny ležící uvnitř poplicnice zatímco v Narukeho klasifikaci figurují jako hilové N1 všechny uzliny ležící distálně od peribronchiálních uzlin levého a pravého hlavního bronchu - nová Mountainova definice tedy včleňuje proximální část Narukeho hilových uzlin do kategorie N2. Koncem minulého století se o této věci dost mluvilo (viz výše). Nicméně American Thoracic Society (ATS) i Committee on Lung Cancer uznávají těžkosti v rozhodování o přesném zařazení mizních uzlin z hraničních regií do příslušné kategorie N1 anebo N2 ad hoc a dokonce doporučují, aby definitivní kategorizace byla provedena až na základě analýzy přežívání pacientů podstupivších resekci plic s disekcí lymfatických uzlin. Guláš, řekl by Jiří Král, ale než by to dořekl, byly by inkriminované uzliny venku. Teoreticky je to jednoduché: N1 kategorii představují Narukeho stanice číslo 11-13 zatímco N2 kategorii stanice číslo 1-10. Prakticky je to u operace na každém z nás, říkal Harubumi Kato, když mi v r. v 99 daroval přehledné desky s japonskou mapou plicních mizních uzlin v obou polohrudnicích a mezihrudí a pokračoval, Západ anebo Východ, to je nám může být lhostejné. Jde o pacienta. Jde o profesní dokonalost. Stav lymfatických uzlin a postoj k jejich disekci hrají významnou roli rovněž v klasifikaci International Association for Study of Lung Cancer pro plicní resekce:

1. Kompletní (Complete) s mikroskopickým průkazem resekční linie ve zdravém systematickou disekcí mizních uzlin anebo regionální laloku příslušnou disekcí mizních uzlin žád-

né extrakapsulární přesahování nádorové infiltrace v mízních uzlinách nejvyšší mediastinální mízní uzlina musí být negativní

2. Inkompletní (Incomplete) průkaz postižení resekčních okrajů tumorem
extrakapsulární šíření infiltrace mízních uzlin
neodstraněné pozitivní mízní uzliny
pozitivní pleurální anebo perikardiální výpotek
3. Nejistá (Uncertain)
resekční linie je vedena ve zdravé tkáni a není žádná reziduální nemoc
carcinoma in situ v resekovaném bronchu
pozitivní cytologie pleurální laváže

Přehled problematiky a návrh ke koncentrování vlastního CZ&SK destilátu nezaměnitelného buketu nastínil *T. Horváth*. Společná multicentrická randomizovaná studie českých a slovenských pracovišť by mohla dát nezávislou odpověď na otázku sampling - limitovaná disekce - radikální disekce ?? Mysleme na to. Máme novou šanci promluvit stylem CS Lung Project. Sepišme protokol a začněme co nejdříve (2007). Ať dnešní žáci, již sami zralí, mohou zítra přinášet ovoce nyníějšího rozhodnutí na globální trh pozitivního činu, který přestává rozlišovat Východ a Západ, Sever a Jih - o to lépe rozlišující, řekněme, dokonalejší od nedokonalého.

Nabrali jsme výšku, ADJUVANCE & NEOADJUVANCE

Rozhodování o neoadjuvanci (indukční léčbě) u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) stadia IIIA není jednoduché, ač tento postup je dnes vnímán jako standard uvedl *M. Pešek* svůj koncizní příspěvek a připomenul, že tento postoj vznikl v době, kdy výsledky adjuvantní léčby neprokazovaly benefit, který je dnes čerstvě prokázán. Rozsáhlé chirurgické zkušenosti společně s hluboce lidskými úvahami *P. Pafko* potvrzovaly potřebu individuálního přístupu ke každému jednotlivému pacientovi navzdory komisionálnímu rozhodnutí, nevyhnutelné multidisciplinární spolupráci a mnohdy navzdory názorovým rozdílům uvnitř jednotlivých odborných seskupení. V současnosti se na tuto záležitost pohlíží tak, že u stadia IIIA by se spíše měla dát přednost primární operaci, samozřejmě, je-li se nález operabilní. Z diskuse vyplynulo, že *P. Pafko* se nořil hluboko do literárních pramenů a zjistil, že i sám R. Ginsberg udává až trojnásobně vyšší výskyt závažných komplikací u skupiny pacientů s hraničními nálezy předléčenými neoadjuvancí. Všeobecně se ví, že operace po neoadjuvantní léčbě jsou technicky náročné a chirurg je nucen přistoupit k pneumonektomii nebo rozšířené pneumonektomii.

Naštěstí *panta rei*. Až donedávna přetrvávaly otázky o přínosu adjuvantní chemoterapie v léčbě NSCLC, než výsledky velkých randomizovaných studií prokázaly signifikantní prodloužení přežívání po podávání chemoterapie u pacientů operovaných pro časně stadium onemocnění. Badatelé a klinici společně s National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group a U.S. National Cancer Institute Intergroup Trial shledali, že přežívání pacientů s časným stadiem NSCLC, kteří byli po resekcí plic léčeni léčením vinorelbinem a cisplatinou bylo 94 měsíců v porovnání se 73 měsíčním přežíváním pacientů, kteří adjuvantní chemoterapii (CHT) nedostávali. Pětileté přežití bylo tedy statisticky významně vyšší ve skupině s chemoterapií (69% proti 54%) a riziko recidivy bylo o 40% nižší ve skupině s CHT. Tato zjištění společně s nejnovějšími výsledky Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) a Cancer and Leukemia Group (CALGB) potvrzují, že CHT hraje významnou roli v léčbě pacientů s operabilním NSCLC a kteří jsou jinak v celkovém dobrém zdravotním stavu.

Další novinkou je výsledek výzkumu několika center pro léčbu nádorů ve Spojených státech: prodloužení přežívání pacientů s pokročilou formou onemocnění účinkem podávání inhi-

bitoru angiogenezy bevacizumabu (Avastin; Genentech Inc.). Je to vůbec poprvé, co se tak stalo přidáním cíleného agens k standardní CHT (paclitaxel a karboplatina).

Pro volbu jak indukční tak adjuvantní terapie je důležitý přesný předoperační respektive chirurgický staging onemocnění, pokračoval *M. Pešek* zaníceně a zdůraznil význam pečlivé mediastinální lymfadenektomie. Rozdělení resekcí na kompletní, nekompletní a nejisté umožní v budoucnu lepší porozumění významu adjuvantní CHT v různých kategoriích operačních nemocných. Tato slova přivítal *J. Vomela* a na *Pafkův* podnět znovu potvrdil prosazování technicky náročné kontralaterální mediastinální lymfadenektomie.

Mezi všemi nádory plic představuje bronchogenní karcinom zhruba 75%. Jediná metoda, která může vést k uzdravení je radikální resekce plic, poznamenala *J. Skříčková* a předložila monitoring vývoje chirurgické léčby NSCLC na své klinice od začátku tisíciletí. Upozornila na postupně se snižující procento výskytu nemocných se spinocelulárním karcinomem a přibývající počet adenokarcinomů. Křivka celkového přežití byla zpracována analýzou dle Kaplan-Meierové, přežití bylo měřeno od data diagnózy do data úmrtí nebo poslední informace o stavu pacienta. Ve skupině pacientů, kteří byli operováni po neoadjuvantní léčbě byl medián přežití 23,1 měsíce, ve skupině nemocných operovaných po stanovení diagnózy, nebylo mediánu dosaženo, ale hodnocení rozdílů mezi přežitím těchto dvou skupin hodnocený long rank testem byl statisticky významný ve prospěch nemocných operovaných po stanovení diagnózy, což koresponduje s poznáním, že délka přežívání je závislá na klinickém stadiu onemocnění.

Připomeňme si v této souvislosti význam několik zdánlivě okrajových skutečností ze zprávy Clinical Cancer Advances 2005, uvedené dopisem prezidentky ASCO Sandry Hornig, se kterými se i v našich podmínkách začínáme potýkat: Chybění zdravotního pojištění: sociálním skupinám s malými příjmy, příslušníkům národnostních menšin a imigrantům někdy chybí podmínky, jindy prostředky na zdravotní pojištění. Proto přicházejí častěji s pokročilým onemocněním. Zeměpisné překážky: osoby žijící v zemědělských oblastech vzdálených akademickým centřům přicházejí s pokročilým onemocněním a chybění regulérní dopravy jim způsobuje těžkosti v dodržování léčebných režimů. Podobně působí kulturní a jazyková bariéra. A jednu zprávu optimistickou až revolučně: Statiny, medikamenty široce užívané ke snižování hladiny cholesterolu, které působí inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy se ukazují velmi slibnými prostředky ve snížení rizika vzniku karcinomu plic. NSCLC však zatím u většiny nemocných bývá odhalen v pozdním stadiu. V hrudní chirurgii netradiční přístup k pokročilému onemocnění představil *J. Fanta*: Resekce s permanentní adjuvantní brachyterapií ¹²⁵I. Častokrát nejde kurativní předpoklad operace z nejrůznějších důvodů dodržet. Zde může přijít ke slovu Fantova metoda: resekce plice v maximálně možném rozsahu následována lymfadenektomií spádových lymfatických uzlin. Následuje implantace prolenové sítky s radioaktivními zrny ¹²⁵I, emitujícími gama záření. Zrna jsou od sebe vzdálena 1 cm, aktivita jednoho zrna je nabízena v rozmezí 7,8 - 29,2 MBq. Celková podaná dávka 100 Gy je rozložena do hloubky 0,5 cm v okolní tkáni exponenciálně do 2-3 měsíců. Permanentní brachyterapie ¹²⁵I se jeví jako způsob, kterým je možné bránit lokální recidivě nádoru, anebo ji alespoň oddálit.

Pak jsou zde úskalí perioperační chirurgické péče, které podrobně rozebírá krok za krokem, pojem za pojmem *J. Hytych*. Alternou nepřítomnou A. Vernerovou. Zároveň upozorňuje na časový faktor pečlivé mediastinální lymfadenektomie deklarující svým projevem, že je zvyklý na prostor s dostatkem času. Z podvědomí se mimoděk vynořuje Andrej Kukura se svou okřídlenou větou: „Chirurg je internista, který aj operuje“. Pooperační dynamiku sérových nádorových znaků (TM) u NSCLC popisuje *J. Šafránek*.

Uvádí, že karcinoembryonální antigen (CEA) a cytokeratinový fragment 21.1 (CYFRA 21.1) jsou vhodnější pro diagnostiku. Mají v pooperační dispenzární péči méně významné postavení, než tymidinkináza (TK) a tkáňový polypeptidický antigen (TPA). Neuronspecifická enoláza (NSE) nemá pro sledování pacientů po operaci pro NSCLC téměř žádný význam. SCC a CA 72.4 nebyly v práci studovány.

To je elegance,

VIDEOASISTOVANÁ MEDIASTINOSKOPIE

konstatuje *J. Hamžík*, který má s mediastinoskopií (MSK) dostatek vlastních zkušeností, když moderuje diskusi k předoperační diagnostice a *M. Mareš*, podporovaný *P. Fialou*, uvádí přednosti endoskopické bronchiální ultrasonografie (EBUS). *P. Pařko* pak bezelstně přiznává její limitace. Škoda, že tu chybí *I. Čapov*, její vášnivý promotor a zastánce. Řízená diskuse by jistě přešla do spontánního jiskření.

Co teda máme dělat, když nemáme EBUS, CT prokázané zvětšení mízních uzlin není korelátém jejich metastatického postižení, MSK na všechny naše otázky neodpoví a pozitronová emisní tomografie (PET) je limitována citlivostí metody na podprahové postižení? zní otázka z pléna.

Ano: klinika, RTG plic, TM, MSK, CT, EBUS, PET, vše má svůj velký, ale nikdy ne absolutní význam. Zřetelné věci se poznávají lehko a nezřetelné těžko. Chirurgie to je jistá dávka erudice, empirie, intuice... ale není pouhým racionálním poznáním v kombinaci s vycvičenou rukou. Je to umění. Tu piloti jako jeden muž, byť různými slovy, směřují let citlivě, ale rozhodně do oblastí, kam v těchto zemích poprvé pohlédl Jan Jeseňius: Nemáš jistotu, neotevřeš-li...

Palubní senzory ještě zdaleka neobsáhly všechny úhly pohledu, když technici ALDIS upozorňují na hranici doletu. Přistání je hladké. Před námi leží vlahé moře jménem klasika.

Tentokrátě hudební. I koncert se vydařil.

LITERATURA

1. Abratt RP, Lee JS, Han JY, et al. Phase II Trial of Gemcitabine-Carboplatin-Paclitaxel as neoadjuvant Chemothe-

rapy for Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1(2)135-140

2. Allen MS. Mediastinal lymph node dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:241-242

3. Booth CM, Shepherd FA; Adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer

4. *J. Thorac Oncol* 2006;1;180-187.

5. Cahan WG, Watson WL, Pool JL. Radical Pneumonectomy. *J Thorac Surg* 1951; 22:449-471

6. Ginsberg RJ Resection of non-small cell lung cancer: how much and by what route. *Chest* 1997;112(4Suppl) 203S-205S.

7. Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H, Blum Diane, (Hornig SJ) et al. *J Clin Oncol* 2006; 24;1, 190-205.

8. Meacci E, Margaritora S, Cesario A, et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer: Mediastinal lymph node dissection. *RAYS* 2004; 29(4)423-429.

9. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111;1710-1717.

10. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-839.

11. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer.* 2006; 51(1)131-2.

12. Salajka F, Paráková Z, Prchalová E. Editoři. Novinky v Pneumologii 2006. Sborník prací 13. kongresu ČASPF, H. Králové.

13. Ueda K, Kaneda Y, Saeki K. et al. Hilar Lymph Nodes in N2 Disease: Survival Analysis of patients with Non-Small Cell Lung Cancers and Regional Lymph Node Metastasis. *Surg Today* 2002; 32:300-304.

14. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36(1) 1-6.