

Rak płuca

STRESZCZENIE

Rak płuca jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu dotyczącym długoletniego przeżycia, pochłaniającym rocznie prawie tyle ofiar, ile notuje się nowych zachorowań na tę chorobę. Jest on drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i u kobiet, a pierwszym w obu tych grupach w odniesieniu do śmiertelności. Przyczynia się do tego późne wykrycie choroby spowodowane brakiem jakichkolwiek objawów jej we wczesnym okresie i stosunkowo duża agresywność.

W ciągu ostatnich 20 lat leczenie raka płuca uległo znaczącym zmianom. Nie spowodowało to jednak istotnej poprawy wyników — wyleczenie uzyskuje się jedynie u 15% chorych. Postęp w terapii polega głównie na zastosowaniu klasyfikacji TNM w kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, zastosowaniu leczenia skojarzonego w niektórych sytuacjach klinicznych, rozwoju dziedziny teloradioterapii, jak również na wprowadzeniu skuteczniejszych schematów chemioterapii.

Poprawa wyników leczenia zależy od rozpropagowania idei profilaktyki pierwotnej (walka z nałogiem palenia tytoniu), wprowadzeniu skutecznych metod profilaktyki wtórnej (badania przesiewowe) oraz zastosowania zindywidualizowanego, celowanego leczenia chorych na podstawie typowania genetycznego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 407–419

słowa kluczowe: rak płuca, klasyfikacja TNM, chemioterapia, radioterapia

EPIDEMIOLOGIA

Rak płuca jest najczęstszym zabójcą wśród nowotworów obu płci, pochłaniając rocznie tyle samo ofiar, ile łącznie cztery kolejne nowotwory złośliwe. W Polsce od kilku lat liczba nowych zarejestrowanych zachorowań na raka płuca wynosi około 20 000 rocznie — prawie tyle samo chorych umiera [1]. W 2000 roku 1,3 miliona ludzi na świecie chorowało na raka płuca. W grupie tej dominują mężczyźni stanowiący 80% chorych, choć odsetek kobiet stale wzrasta. W Polsce, podobnie jak w innych

krajach rozwijających się, obserwujemy nieznaczny wzrost zachorowalności na raka płuca. Odwrotnie jest w krajach wysoko uprzemysłowionych, gdzie zachorowalność spada. W Skandynawii, dzięki odpowiedniej profilaktyce i akcji uświadamiania społeczeństwa, współczynniki zapadalności znacznie się zmniejszyły. Największą zachorowalność na raka płuca obserwuje się pomiędzy 55. a 70. rokiem życia. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca należą osoby palące 20 **paczkolat** (na przykład 1 paczka papierosów dziennie,

Witold Rzyman

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku



Największą zachorowalność na raka płuca obserwuje się pomiędzy 55. a 70. rokiem życia

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Witold Rzyman
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku
tel.: (058) 349-24-00
faks: (058) 349-24-29
e-mail: wrzyman@amg.gda.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897-3590



Częstość zachorowań jest wprost proporcjonalna do czasu oraz ilości palonego tytoniu

przez 20 lat), posiadające wywiad rodzinny w kierunku nowotworów lub narażone na ekspozycję na przykład azbestem, niklem itp. Częstość zachorowań jest wprost proporcjonalna do czasu oraz ilości palonego tytoniu. **Ryzyko rozwoju nowotworu płuca u mężczyzny palącego 30 papierosów dziennie przez 10 lat wzrasta 10-krotnie, a wypalającego 40 papierosów już 60-krotnie w stosunku do osoby niepalącej. Trzeba zaznaczyć, że narażone są również osoby biernie wdychające dym tytoniowy [1].**

Wśród ogółu chorych na raka płuca 5-letnie przeżycie wynosi 10–14%, ponieważ większość chorych nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego [2]. Przyczyną złego rokowania w przypadku tego nowotworu jest późne rozpoznanie. Oprócz profilaktyki podstawowe znaczenie ma zatem wczesne wykrycie i szybka diagnostyka.

TYPY HISTOLOGICZNE

Pojęcie „rak płuca” obejmujące pięć najczęściej spotykanych typów histopatologicznych nowotworu. Ze względu na cechy biologiczne oraz wynikające z tego odmienne sposoby leczenia podzielono grupę raka płuca na dwie podgrupy. Jedną z nich tworzy drobnokomórkowy rak płuca. Stanowi on 15% przypadków raka płuca i charakteryzuje się dużą dynamiką wzrostu, skłonnością do wczesnego rozsiewu oraz wrażliwością na działanie leków cytostatycznych i promieniowanie jonizujące. Leczenie drobnokomórkowego raka płuca opiera się głównie na stosowaniu skojarzonego leczenia przy zastosowaniu radio- i chemioterapii. Pozostałe typy histologiczne (85%) tworzą grupę zwaną niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Leczeniem z wyboru we wczesnych postaciach zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca jest leczenie chirurgiczne lub skojarzone leczenie chirurgiczne i onkologiczne [3].

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka raka płuca ma na celu histologiczne rozróżnienie drobnokomórkowego

mórkowego raka płuca oraz ocenę zaawansowania choroby w momencie jej wykrycia. Ocenę chorego rozpoczyna dokładne zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe. Kolejnym etapem jest próba pobrania materiału do badania mikroskopowego i określenie stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metartases*) na podstawie badań obrazowych i inwazyjnych. Podejrzenie raka płuca opiera się na wywiadzie, badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych, lecz ostateczne rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania mikroskopowego, do którego materiał uzyskuje się z płwociny lub na drodze biopsji guza. Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania (klasyfikacja TNM) i oceny stanu sprawności chorego.

OBJAWY

- Rak płuca przebiega często w sposób bezobjawowy. Płuco stanowi idealne środowisko do długiego rozwoju nowotworu, bez objawów choroby.
- Najczęstszym objawem raka płuca jest kaszel występujący u 45–75% chorych, z czego u 1/3 z odkształceniem wydzieliny [4]. Kaszel występuje częściej i wcześniej w guzach położonych centralnie w drzewie oskrzelowym (rak płaskonabłonkowy i drobnokomórkowy), rzadziej i później natomiast w guzach położonych obwodowo (rak gruczołowy i wielokomórkowy).
- W wyniku obturacji oskrzela przez guzy leżące centralnie może także dojść do niedodmy płuca z towarzyszącymi zmianami zapalnymi, ropnymi (ropień płuca) i wysiękiem opłucnowym.
- Podejrzany objawem jest również zmiana charakteru lub nasilenia kaszlu oraz pojawienie się krwi w płwocinie. Rak płuca jest rozpoznawany u 19–29% ogółu chorych z krwiopluciem [5, 6].
- Duszność jest drugim co do częstości objawem raka płuca (30–50% chorych).



Najczęstszym objawem raka płuca jest kaszel występujący u 45–75% chorych, z czego u 1/3 z odkształceniem wydzieliny

Tabela 1

Zespoły paraneoplazmatyczne w raku płuca

Endokryne	Neurologiczne	Hematologiczne	Inne
Hipoglikemia	Neuropatia obwodowa	Anemia	Palce pałeczkowate
Hiperglikemia	Dysautonomia	Policytemia	Osteoartropatia
Hipourykemia	Degeneracja mózdzku	Nadkrzepliwość	Hiperpigmentacja
Hiperkalcemia	Mioklonia	Trombocytopenia	Zapalenie naczyń
Zespół Cushinga	Poliradikulopatia	Leukocytoza	Czerwienica
Ginekomastia	Zespół miasteniczny	Eozynofilia	Erytrodermia
Zespół rakowiaka	Retinopatia	Dysproteinemia	Zapalenie skórno-mięśniowe
Akromegalia	Mielopatia		Miopatia
Kacheksja			Świąd
Zespół Lamberta-Eatona			Kłębuszkowe zapalenie nerek
			Nerczyca

Wynika z obturacji dróg oddechowych przez guz, obecności zmian zapalnych, płynu w jamie opłucnej lub osierdziu, a także rozsiewu nowotworu wewnątrz-płucnymi drogami limfatycznymi. Czasem jest to objaw zaostżenia towarzyszącego przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POCHP) [7].

- Ból występuje u 25–50% chorych na raka płuca jako wynik naciekania guza na opłucną ścienną lub ścianę klatki piersiowej, zatorowości płucnej lub zapalenia płuc [7].
- Naciekanie nowotworu na sąsiadujące struktury klatki piersiowej może prowadzić do:
 - a) porażenia nerwu przeponowego i uniesienia przepony na zdjęciu radiologicznym;
 - b) porażenia nerwu krtaniowego wstecznego po lewej stronie, powodującego chrypkę, wysięku opłucnowego;
 - c) zespołu górnego rowka klatki piersiowej (zespół Pancoasta) z bólami barku, kończyny górnej i opadaniem powieki w wyniku naciekania splotu barkowego i pnia współczulnego;
 - d) zespołu żyły głównej górnej w wyniku jej naciekania i/lub zakrzepicy.

— Przerzuty do odległych narządów mogą powodować następujące objawy:

- a) nadnercza — zaburzenia wydzielania hormonów nadnerczy we wszystkich formach;
- b) wątroba — zwykle bez objawów, czasem ból brzucha, nudności, żółtaczka;
- c) kości — bóle kostne, złamania patologiczne.
- d) ośrodkowy układ nerwowy — objawy nieogniskowe, w tym bóle głowy, nudności, wymioty oraz objawy ogniskowe, na przykład zaburzenia sensomotoryczne, drgawki, niedowłady i zawroty głowy.

U 10–20% chorych na raka płuca występują zespoły paraneoplazmatyczne (tab. 1) [8].

OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA PŁUCA WEDŁUG KLASYFIKACJI TNM

Stopniowanie (*staging*) to określanie stopnia zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego choroby nowotworowej przy użyciu skali numerycznej. Ustalenie stopnia według klasyfikacji TNM (tab. 2, 3, ryc. 1) pozwala na określenie rokowania i wybór odpowiedniego leczenia. System stopniowania T (*tumor*), N (*node*), M (*metastases*) ocenia: wielkość guza i jego stosunek do otaczających struktur (cecha T), obecność przerzutów



Ustalenie stopnia według klasyfikacji TNM pozwala na określenie rokowania i wybór odpowiedniego leczenia

Tabela 2

Klasyfikacja TNM raka płuca

Cecha T

Tx	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płuc lub opłucną trzewną, w bronchoskopii nie nacieka oskrzeli głównych
T2	Guz mający przynajmniej jedną z następujących cech: — średnica większa niż 3 cm — zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, naciekanie opłucnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do wnęki
T3	Guz każdej wielkości z naciekaniem następujących struktur anatomicznych: — ściana klatki piersiowej, przepona, opłucna osierdziowa, opłucna śródpiersiowa, osierdzie, nerw przeponowy — guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca
T4	Guz każdej wielkości naciekający jedną ze struktur: — śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawica, przełyk, ostroga główna, trzony kręgow, nerw krtaniowy wsteczny — guz z wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym — guz z oddzielnymi guzkami satelitarnymi w obrębie tego samego płata

Cecha N

Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w węzłach okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza lub ich naciekanie
N2	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia górnego i/lub pod ostrogą tchawicy po stronie guza
N3	Przerzuty do węzłów wnękowych lub śródpiersiowych po stronie przeciwnej niż guz i/lub przerzuty do węzłów nadobojczykowych

Cecha M

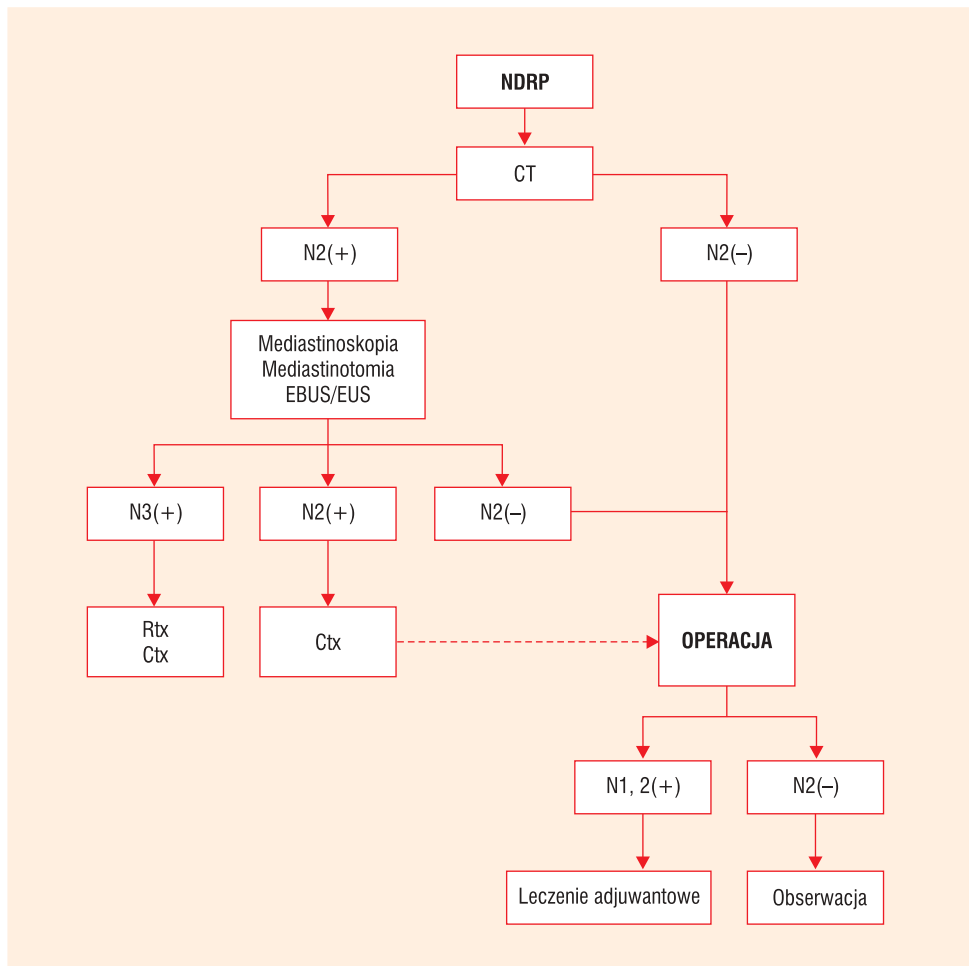
Mx	Ocena obecności przerzutów odległych jest niemożliwa
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe obecne (w tym również odrębne ognisko raka w innym płacie płuca)

Tabela 3

Stopnie zaawansowania raka płuca

Stopień	Cecha
Utajony	Tx N0 M0
0	Tis N0 M0
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T1 N1 M0
IIB	T2 N1 M0 T3N0M0
IIIA	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0
IIIB	T4 N0-3 M0
IV	M1

w regionalnych węzłach chłonnych klatki piersiowej (cecha N) oraz obecność przerzutów w odległych narządach (cecha M). System stopniowania podlega okresowym modyfikacjom uwzględniającym nowe informacje, na temat odległych wyników leczenia. System ten został wprowadzony w 1968 roku przez Międzynarodową Unię do Walki z Rakiem (UICC, *International Union Against Cancer*). Obecnie obowiązuje szósta edycja z 2002 roku klasyfikacji TNM dla raka płuca [9]. Kolejna modyfikacja systemu TNM nastąpi w 2009 roku.



Rycina 1. Algorytm postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca
NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca, EBUS — wewnątrzoskrzelowa ultrasonografia, EUS — przezprzełykowa ultrasonografia, Ctx — chemioterapia, Rtx — radioterapia, CT — tomografia komputerowa

Istnieją cztery rodzaje klasyfikacji TNM używane na różnych etapach rozpoznania i leczenia: kliniczna (c), chirurgiczna (s), patomorfologiczna (p) i przy nawrocie choroby (r). Klasyfikacja kliniczna jest najmniej, a patologiczna najbardziej dokładna.

- cTNM — klasyfikacja kliniczna (na podstawie badań przedmiotowych i obrazowych, przed podjęciem leczenia);
- sTNM — klasyfikacja śródoperacyjna (na podstawie klasyfikacji klinicznej + oceny w trakcie zabiegu operacyjnego);
- pTNM — klasyfikacja pooperacyjna (na podstawie klasyfikacji chirurgicznej + badania histopatologicznego);
- rTNM — ponowna klasyfikacja w przypadku nawrotu choroby.

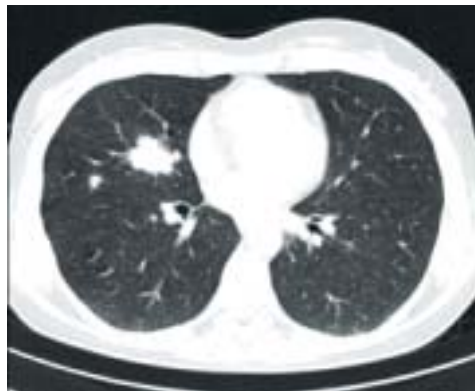
W drobnokomórkowym raku płuca, ze względu na dużą dynamikę rozwoju choroby, przydatność klasyfikacji TNM w planowaniu leczenia jest ograniczona. W tej postaci choroby wyróżnia się chorobę ograniczoną (LD, *limited disease*) i chorobę uogólnioną (ED, *extensive disease*):

- LD (postać ograniczona — ok. 30% chorych) — nowotwór nie przekracza połowy klatki piersiowej, może zajmować węzły chłonne wędkowe po stronie zmiany oraz węzły śródpiersiowe i nadobojczykowe po obu stronach, chorobie może towarzyszyć wysięk w opłucnej po stronie guza;
- ED (postać rozsiana — ok. 70% chorych) — wszelkie inne lokalizacje ognisk choroby nowotworowej.

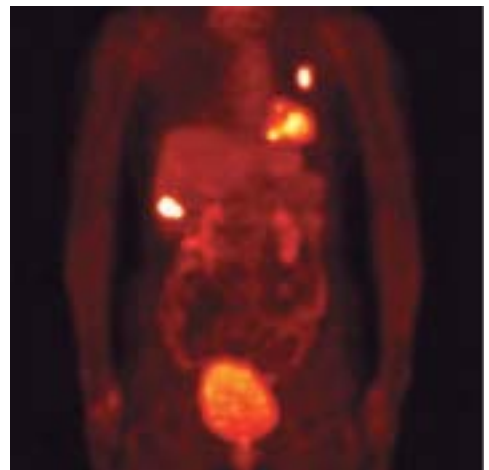
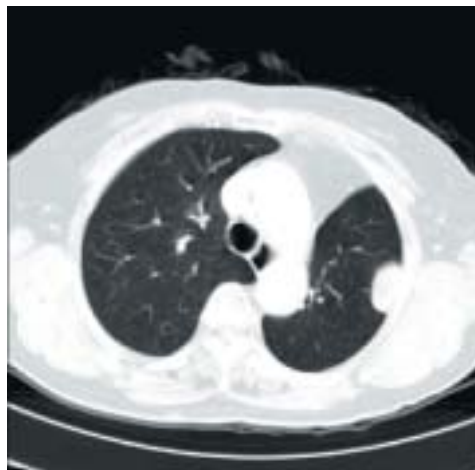
Miejscową doszczętność onkologiczną zabiegu operacyjnego oznacza się trzema symbolami R0 — operacja radykalna, R1 — operacja radykalna makroskopowo, jednak w badaniu mikroskopowym komórki nowotworowe w liniach cięcia chirurgicznego i R2 — operacja niedoszczętna makroskopowo.

Wykładnikiem radykalnej resekcji są: histologicznie wolny margines odcięcia, całkowite usunięcie regionalnego układu chłonnego, brak przerastania nowotworowego torebki węzłów chłonnych i brak ognisk nowotworu w najdalszym usuniętym węzle chłonnym. Jako całkowite usunięcie układu chłonnego przyjmuje się wycięcie 6 grup węzłowych (3 śródplucnych i 3 śródpiersiowych) [10].

Proces stopniowania u chorego z rozpoznaniem raka płuca powinien wyglądać następująco: dokładne zebranie wywiadu i zbadanie pacjenta, pobranie płwociny do badania cytologicznego, wykonanie RTG klatki piersiowej i tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i nadbrzusza (obejmujące wątrobę i oba nadnercza) (ryc. 2). Równocześnie należy wykonać bronchoskopię. Jeśli występują objawy sugerujące przerzuty narządowe, w zależności od ich lokalizacji należy wykonać CT, rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) lub pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) (ryc. 3). Podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia wymaga wyko-



Rycina 2. Tomografia komputerowa u chorych na NDRP. Po lewej — guz w płacie górnym prawego płuca z satelitarną zmianą w tym samym płacie. Po prawej — duży guz płata górnego



Rycina 3. Tomografia komputerowa i pozytonowa emisyjna tomografia (PET) tego samego chorego z NDRP. PET uwidacznia poza guzem płuca przerzut do wątroby.

kania biopsji transbronchialnej pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasound*), mediastinoskopii lub wideotorakoskopii (VATS, *video-assisted thoracoscopic*). Dopiero po dokładnym ustaleniu zasięgu choroby można zaplanować leczenie.

Standardowym algorytmem postępowania diagnostycznego u chorych na raka płuca jest wykonanie CT klatki piersiowej z objęciem badaniem nadbrzusza (nadnercza, wątroba), wykonanie CT głowy w przypadku objawów z ośrodkowego układu nerwowego lub scyntygrafii kośćca gdy objawy pochodzą z układu kostnego, jak również bronchoskopii z badaniem histopatologicznym wycinków. Gdy nie uda się uzyskać rozpoznania na tej drodze, należy wykonać nakłucie guza pod kontrolą CT klatki piersiowej. W przypadku podejrzenia przerzutów narządowych należy wykonać PET. Ponadto zastosowanie znajdują badanie cytologiczne płwociny, badanie ultrasonograficzne, diagnostyka bronchofiberoskopowa fotodynamiczna i autofluorescencyjna. Znaczenie tych badań jest uzupełniające lub ma na celu rozpoznanie bardzo wczesnych postaci raka (ryc. 1).

LECZENIE

Leczenie raka płuca jest w większości przypadków skojarzone, zaś chirurgiczne, które jest w niedrobnokomórkowym raku płuca leczeniem z wyboru — stanowiącym około 80% wszystkich nowotworów płuca — jest możliwe zaledwie u 20–30% pacjentów. Pozostali chorzy mają zaawansowaną formę choroby, która nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. Wśród pacjentów operowanych 5-letnie przeżycie, które w onkologii jest kryterium wyleczenia, uzyskuje się u 35% chorych. Celem leczenia operacyjnego w niedrobnokomórkowym raku płuca jest doszczętne wycięcie guza pierwotnego i ewentualnych przerzutów nowotworowych

w węzłach chłonnych wnęki (N1) i śródpiersiu (N2). Warunkiem doszczętności operacyjnej jest wycięcie guza w granicach zdrowych tkanek — resekcja anatomiczna (płat, dwa płaty, płuco), brzeg odciętego oskrzela i węzły chłonne położone najbardziej obwodowo od płuca są wolne od nowotworu.

■ Leczenie chirurgiczne

Resekcja miększu płuca jest leczeniem z wyboru we wczesnych postaciach niedrobnokomórkowego raka płuca, czyli u chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu według klasyfikacji TNM oraz u wybranych chorych w III stopniu zaawansowania. W IV stopniu można wyjątkowo zaproponować leczenie chirurgiczne chorym z guzem resekcyjnym w płucu oraz pojedynczym przerzutem do płuca, nadnerczy lub ośrodkowego układu nerwowego, choć taka sytuacja zdarza się rzadko. **Rokowanie co do 5-letniego przeżycia w odniesieniu do stopnia zaawansowania w klasyfikacji TNM, u chorych leczonych chirurgicznie, jest następujące: IA — 66–80%, IB — 53–65%, IIA — 17–45%, IIB — 27–38%, IIIA — 15–20%, IIIB — 5–20%, IV — 4–9%.**

■ Zasady onkologiczne leczenia chirurgicznego raka płuca

- Należy usunąć guz i wszystkie śródplucne drogi limfatyczne, najczęściej na drodze lobektomii lub pneumonektomii.
- Powinno wykonać się resekcję *en bloc*, jeśli to możliwe (tzn. usunąć płat z guzem i wszystkie naciekanie przez nowotwór struktury w jednym preparacie).
- Marginesy odcięcia powinny być każdorazowo badane przez patomorfologa. Bada się wszystkie marginesy oskrzeli i naczyń w bliskości guza pierwotnego oraz najdalszy węzeł chłonny.
- Należy usunąć węzły chłonne wnęki i śródpiersia (co najmniej 6 węzłów) [11].

Tabela 4

Czynniki ryzyka śmiertelności i powikłań okołoperacyjnych

Badanie	Podwyższona możliwość wystąpienia powikłań	Operacja przeciwwskazana
Test schodów	< 2 kondygnacji	< 1 kondygnacji
Test 6-minutowego chodu	< średniej wartości należnej	< najniższej wartości należnej
Nasilenie duszność	II–IV stopień	IV stopień
FVC	< 50% wartości należnej	< 0,6 l
FEV ₁	< 50% wartości należnej	< 1 l
FEV ₁ /FVC	< 60% wartości należnej	< 50%
DICO	< 50%	< 30%
VO _{2max}	< 20 ml/kg/min	< 10 ml/kg/min

Tabela 5

Stopień sprawności według skali Zubroda przyjętej przez WHO i ECOG

Stan sprawności	
Stopień	ECOG/WHO/Zubrod
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku
4	Przebywa cały czas w łóżku
5	Śmierć

■ Kwalifikacja pacjenta do leczenia operacyjnego [12]

- Szczegółowo przeprowadzony wywiad i dokładne zbadanie pacjenta umożliwia w 95% przewidzenie jego losu w okresie pooperacyjnym.
- Zaleca się, aby wszyscy kandydaci do operacji, którzy mają podwyższone ryzyko powikłań przygotowani do zabiegu przez fizjoterapeutę, po zaprzestaniu palenia tytoniu.
- Najważniejsze czynniki rokownicze w odniesieniu do ryzyka okołoperacyjnego to: niedokrwienna choroba serca, POChP, palenie tytoniu, 10-procentowy ubytek masy ciała, otyłość, zaawansowanie według klasyfikacji TNM, wiek powyżej 80 lat, zakres resekcji, strona resekcji ($p > 1$).
- Ocena wydolności płuc obejmuje następujące testy i badania: gazometrię, spi-

rometrię, DL_{CO} (*carbon monoxide diffusion in the lung*), VO_{2max}, test 6-minutowego chodu, test schodów (tab. 4).

- Ocena stanu sprawności: w użyciu są dwie skale sprawności: A. Karnofsky i B. Skala przyjęta przez *World Heath Organization* (WHO) równoznaczna ze skalą *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) i Zubroda (tab. 5) [3]. Skala B jest ze względu na prostotę częściej używanym narzędziem.

■ Standard postępowania przedoperacyjnego u chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca

- Tomografia komputerowa klatki piersiowej i nadbrzusza jest metodą referencyjną badań obrazowych.
- Bronchoskopia jest wykonywana u wszystkich chorych z podejrzeniem raka płuca.

- Należy wykonać mediastinoskopię lub inną procedurę umożliwiającą rozpoznanie przerzutów do węzłów chłonnych (EBUS, EUS [*endoscopic ultrasound*], VATS, mediastinotomia), jeśli w CT wykazano węzły chłonne śródpiersia o wymiarze ponad 1 cm.
- Stan sprawności chorego powinien wynosić ≤ 2 według klasyfikacji ECOG/WHO/ Zubrod.
- Testy czynnościowe płuc powinny określić przewidywaną pooperacyjną wydolność oddechową pacjenta.
- Choroby towarzyszące powinny być wyleczone lub kontrolowane przed zabiegiem.
- Pozytonowa emisyjna tomografia ma za zadanie wykluczenie ognisk przerzutowych. Nie jest to metoda bezwzględnie wymagana do stopniowania.
- Decyzja dotycząca leczenia chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca powinna być podjęta przez zespół leczący z udziałem onkologa.

■ Rodzaje operacji

Lobektomia (wycięcie płata płuca):

- zalecana w chirurgicznym leczeniu raka płuca;
- w operacji usunięcia płata bardzo przydatna jest rozdzielna wentylacja płuca pozwalająca na niedodmę operowanego płuca i ułatwiająca przeprowadzenie zabiegu;
- śmiertelność okołoperacyjna nie powinna przekraczać 2%.

Lobektomia mankietowa („sleeve” resection)

Rodzaj lobektomii, podczas której wraz z płatem usuwany jest fragment drzewa oskrzelowego proksymalnie i dystalnie od ujścia płatowego („mankiet”), a pozostałe oskrzela zespala się z oskrzelem głównym. Lobektomia mankietowa pozwala na uniknięcie wykonania pneumonektomii i oszczędzenie mięszu płuca.

Pneumonektomia (wycięcie płuca):

- wycięcie całego płuca — zabieg obecnie uważany za prowadzący do kalectwa oddechowego. Wykonuje się go w ostateczności, gdy nie można wykonać resekcji mniej rozległej;
- kwalifikują się do tego zabiegu jedynie chorzy bez istotnych obciążeń, w stopniu sprawności 0–1 według WHO;
- śmiertelność okołoperacyjna nie powinna przekraczać 5%;
- prawostronna pneumonektomia charakteryzuje się większą śmiertelnością i wyższym odsetkiem powikłań od lewostronnej.

Pneumonektomia mankietowa („sleeve” resection):

- wycięcie płuca wraz z rozwidleniem tchawicy i zespolenie oskrzela głównego pozostałego płuca z tchawicą;
- jest wykonywana, gdy guz nacieka rozwidlenie tchawicy;
- zasady kwalifikacji jak do pneumonektomii.

Segmentektomia (wycięcie segmentu płuca) i wycięcie klinowe:

- zabiegi oszczędzające mięsz płuca, polegające na anatomicznym wydzieleniu naczyń i oskrzeli segmentarnych i następnie usunięciu segmentu wraz z guzem lub na wycięciu guza wraz z otaczającym mięszem bez przestrzegania struktur i granic anatomicznych;
- bardzo ograniczone zastosowanie ze względu na krótsze odległe przeżycie niż po lobektomii i częstsze wznovy miejscowe [13];
- zastosowanie: obwodowe raki najczęściej gruczołowe poniżej 1,5 cm (N0), u chorych z ograniczoną rezerwą oddechową, niepozwalającą na wykonanie lobektomii;
- śmiertelność okołoperacyjna nie powinna przekraczać 1%.

Lobektomia torakoskopowa:

- zabieg polegający na anatomicznym wycięciu płata płuca;
- dostęp uzyskuje się przez 3 małe nacięcia o średnicy 2 i 4 cm;
- do klatki piersiowej wprowadza się kamerę wideo i przebieg operacji śledzi się na monitorze;
- metoda pozwala na zmniejszenie dolegliwości bólowych, skrócenie pobytu w szpitalu i lepszą jakość życia chorego po wyjściu ze szpitala. Wyniki odległe czynnościowe i onkologiczne są podobne, jak po lobektomii metodą otwartą.

Pacjenci po leczeniu chirurgicznym powinni pozostawać pod stałą kontrolą specjalistyczną (torakochirurgiczną lub onkologiczną). Podstawowym badaniem jest przeglądowe zdjęcie radiologiczne wykonywane w pierwszych 2 latach po zabiegu, co 3 miesiące, a przez następne 3 lata, co pół roku. W razie potrzeby należy wykonać bronchoskopię.

■ Leczenie skojarzone z udziałem leczenia chirurgicznego

Niedrobnokomórkowy rak płuca we wczesnych stadiach zaawansowania (I i II) jest leczony chirurgicznie. W stadium III leczenie jest zazwyczaj skojarzone, natomiast w przypadku uogólnienia choroby (stadium IV) leczenie chirurgiczne ma bardzo ograniczone zastosowanie.

Chemioterapia uzupełniająca

Obecnie w stadium II i III niedrobnokomórkowego raka płuca po leczeniu chirurgicznym zaleca się uzupełniającą pooperacyjną chemioterapię z zastosowaniem schematów leczenia opartego na pochodnych platyny. Wprowadzenie leczenia skojarzonego pozwoliło na poprawę wyników odległych o 5–15% (5-letnie przeżycie). Przedoperacyjna chemioterapia nie jest standardem leczenia, chociaż dopuszcza się jej wybiórcze stosowanie u chorych w stadium IIIA zaawanso-

wania, gdy możliwe jest pierwotnie wykonanie resekcji płata płuca [14].

Radioterapia uzupełniająca

Miejsce radioterapii uzupełniającej leczenie chirurgiczne jest ograniczone. Stosowanie radioterapii pooperacyjnej w I i II stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca pogarsza rokowanie, a w III stopniu zaawansowania jej wyniki są niepewne. Radioterapię uzupełniającą stosuje się u większości pacjentów, u których wykonano operację nieradykalną (R1 lub R2) [15].

Radiochemioterapia uzupełniająca

Przedoperacyjna radiochemioterapia jest obecnie standardowym leczeniem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których stwierdzono nacieki nowotworu na struktury górnego rowka klatki piersiowej (1/2 żebro, tętnicę podobojczykową, splot barkowy itp.). Dzięki zastosowaniu przedoperacyjnej radiochemioterapii w tym rzadkim umiejscowieniu nowotworu chirurg uzyskuje lepsze możliwości radykalnej resekcji, a wyniki odległe poprawiają się o 15–30% [16].

Radioterapia jest metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, która ma zastosowanie jako leczenie radykalne, paliatywne lub uzupełniające u ponad 60% chorych. Radykalna radioterapia jest stosowana u pacjentów w III stopniu zaawansowania lub u chorych we wcześniejszych stadiach, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względu na znaczące obciążenia ogólne. Pięcioletnie przeżycie jest niskie, zarówno w I, jak i II stadium wynosi 20%, a w III tylko 5% [15]. Dawka całkowita w leczeniu radykalnym wynosi 66–70 Gy. Paliatywna radioterapia w niedrobnokomórkowego raka płuca daje złagodzenie dolegliwości u 41–95% chorych.

Chemioterapia. Chemioterapia znajduje swoje zastosowanie jedynie jako paliatywne leczenie w nieoperacyjnym raku

płuc, a jej celem jest ustąpienie dolegliwości związanych z nowotworem, poprawy jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia. Korzystny efekt łagodzący chemioterapii dotyczy najczęściej kaszlu i krwotoczenia (60–80% chorych) i duszności (30% chorych). W wyniku zastosowania chemioterapii paliatywnej nieznacznie wydłuża się czas przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [17].

Radiochemioterapia. W związku z niezadowalającymi wynikami leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania (stopień III) przy zastosowaniu zarówno radio-, jak i chemioterapii jako samodzielnego leczenia, wprowadzono strategię leczenia skojarzonego, łącząc obydwie metody. Rozróżnia się dwa typy postępowania skojarzonego: chemioterapię indukcyjną i następową radioterapię oraz równoczesne zastosowanie obu metod leczenia. Druga z wymienionych strategii przynosi lepsze wyniki odległe, lecz równocześnie więcej efektów ubocznych i powikłań. Zatem kwalifikacja do tego typu leczenia podlega tym samym kryteriom co kwalifikacja do leczenia chirurgicznego (patrz wyżej). Zastosowanie radiochemioterapii zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich o 2% w stosunku do samodzielnej radioterapii [18].

Leczenie celowane lub inaczej „ukierunkowane leczenie molekularne” opiera się na zastosowaniu leków, których punktem uchwytu są białka prawidłowe lub zmienione w wyniku ontogenezy — związane z powstaniem i progresją nowotworów złośliwych. Najczęściej stosowanymi lekami tej grupy są inhibitory receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i inhibitory angiogenezy. Są one drogic, mają wybiórczą skuteczność i powodują liczne działania niepożądane. Kandydaci do leczenia tymi preparatami powinni być zatem starannie dobrani z zastosowaniem klinicznych i molekularnych wskaźników rokowniczych [19].

LECZENIE PALIATYWNE

Prawie 60% chorych w chwili rozpoznania nie kwalifikuje się do radykalnego leczenia, a pozostaje u nich postępowanie objawowe i łagodzące. Jest tu też miejsce dla zabiegów paliatywnych, mających za zadanie głównie utrzymanie drożności dróg oddechowych. Zaleca się w tych przypadkach, w zależności od możliwości sprzętowych, fotokoagulację i martwicę cieplną z użyciem lasera Nd:YAG, terapię fotodynamiczną (PDT, *photodynamic therapy*), krioterapię, elektroresekcję, brachyterapię oraz implantację protez tchawicznych lub tchawiczoskrzelowych (stentów). Metody te stosuje się samodzielnie lub łączy, uzupełniając je chemo- i/lub radioterapią, co przynosi znaczne, choć tylko czasowe złagodzenie objawów. Dopuszcza się w tej grupie chorych również zabiegi łagodzące w starannie dobranych przypadkach.

W IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się paliatywne leczenie systemowe oparte w głównej mierze na chemioterapii i wspomaganie w szczególnych sytuacjach klinicznych radioterapią.

■ Drobnokomórkowy rak płuca

Drobnokomórkowy rak płuca stanowi obecnie 15% nowych rozpoznań raka płuca, a ponad 50% chorych z tym rozpoznaniem przekroczyło 65. rok życia. Jest on leczony za pomocą radioterapii i chemioterapii. Wielolekowa chemioterapia pozwala uzyskać medianę czasu przeżycia 12–16 miesięcy w stadium choroby ograniczonej i 7–11 miesięcy rozległej. W stadium choroby ograniczonej zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z napromienianiem klatki piersiowej i ośrodkowego układu nerwowego pozwala uzyskać 2-letnie przeżycie u 20–40% chorych. W postaci rozległej tym sposobem wskaźnik ów wynosi 10–13% [20]. Chirurgia ma znikome znaczenie w leczeniu tego nowotworu, ze względu na znaczną agresywność takiej postaci nowotworu [21]



Radykalna radioterapia jest stosowana u pacjentów w III stopniu zaawansowania lub u chorych we wcześniejszych stadiach, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe ze względu na znaczące obciążenia ogólne

Złe wyniki leczenia nowotworów płuca wiążą się głównie z późną wykrywalnością

Istotną rolę we wcześniejszym wykrywaniu nowotworów odgrywają zarówno obrazowe, jak i molekularne badania przesiewowe w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca

■ **Przyczyny złych wyników leczenia raka płuca**

Złe wyniki leczenia nowotworów płuca wiążą się głównie z późną wykrywalnością. Guz płuca bardzo długo nie daje żadnych objawów. W momencie rozpoznania u 70–80% chorych jest już za późno na radykalne leczenie raka płuca. Dodatkowo objawy tej choroby są często niecharakterystyczne, to znaczy, że mogą występować w innych nienowotworowych chorobach płuc. Jednakże w przypadku wystąpienia trudnej w leczeniu lub nawracającej infekcji górnych dróg oddechowych, utrzymującego się kaszlu, krwioplucia, bólu w obrębie klatki piersiowej lub duszności, należy zgłosić się niezwłocznie do lekarza i wykonać przeglądowe zdjęcie klatki piersiowej. Lekarz pierwszego kontaktu — który bada chorego — na podstawie wywiadu i badania oraz zwykle zdjęcia radiologicznego powinien skierować pacjenta do specjalistycznej poradni chorób płuc lub bezpośrednio do poradni chirurgii klatki piersiowej w celu dalszej, szybkiej diagnostyki, która obejmuje wzornikowanie oskrzeli oraz wykonanie CT klatki piersiowej i górnej części jamy brzusznej. Badanie bronchoskopowe (wzornikowanie oskrzeli) pozwala na pobranie wycinków z guza i ustalenie rozpoznania histopatologicznego, a w rezultacie ustalenie sposobu leczenia. Gdy nie uda się ustalić rozpoznania w badaniu bronchoskopowym wykonuje się biopsję aspiracyjną cienkoigłową

(BAC), czyli nakłucie guza przez skórę za pomocą cienkiej, długiej igły. Tomografia komputerowa pozwala na bardzo precyzyjne ustalenie umiejscowienia guza.

PRZYSZŁOŚĆ

W profilaktyce pierwotnej, czyli zaniechaniu palenia tytoniu należy upatrywać największych sukcesów w zwalczaniu raka płuca. Profilaktyka wtórna, czyli skierowana do osób narażonych na rozwój niedrobnokomórkowego raka płuca nie ma jeszcze ustalonego miejsca jako postępowanie standardowe przynoszące zmniejszenie umieralności na ten nowotwór. **Bardzo obiecujące wyniki uzyskano przy zastosowaniu CT o niskiej dawce promieniowania jako instrumentu badań przesiewowych. Badanie to jest tanie, nie wymaga stosowania środków kontrastowych, a dawka promieniowania jest porównywalna z klasycznym zdjęciem rentgenowskim w projekcji przedniej i bocznej.** Istotną rolę we wcześniejszym wykrywaniu nowotworów odgrywają zarówno obrazowe, jak i molekularne badania przesiewowe w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca. Nadzieję budzi bardzo dynamiczny rozwój nauk genetycznych oraz coraz skuteczniejsze leczenie skojarzone. Wydaje się, że dopiero w bieżącym stuleciu osiągnięcia biologii molekularnej spowodują przełom w diagnostyce, modyfikacji klasyfikacji zaawansowania oraz leczeniu raka płuca.

PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca i opłucnej. W: Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory płuca i opłucnej. Via Medica, Gdańsk 2008: 1.
2. Ginsberg J.R., Martini N. Surgical management of NSCLC. W: Pearson G.F., Cooper J.O., Deslauriers J. i wsp. Thoracic surgery. Churchill-Livingstone, Philadelphia 2002: 837.
3. Biernat W. Patomorfologia nowotworów płuca i opłucnej. W: Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory płuca i opłucnej. Via Medica, Gdańsk 2008: 47.
4. Kvale P.A. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence practice guidelines. Chest 2006; 129: 147–153.
5. Hirshberg B., Biran I., Glazer M. i wsp. Hemoptysis: etiology, evaluation and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997; 112: 440–444.
6. Santiago S., Tobias J., Williams A.J. A reappraisal of the causes of hemoptysis. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 2449–2451.

7. Patel A.M., Peters S.G. Clinical manifestation of lung cancer. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68: 273–277.
8. Patel A.M., Davila D.G., Peters S.G. i wsp. Paraneoplastic syndroms associated with lung cancer. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68: 278–287.
9. UICC. TNM classification of malignant tumours, 5th and 6th eds. Geneva: UICC, 1997 and 2002.
10. Rami-Porta R., Wittekind C, Goldstraw P. i wsp. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: Proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25–33.
11. Kozower B.D., Patterson G.A. Surgical management of non-small cell lung cancer. W: Patterson G.A., Cooper J.G., Deslauriers J. i wsp. *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2008: 765–95.
12. Ginsberg J.R. Preoperative assessment of the thoracic surgical patient. W: Pearson G.F., Cooper J.O., Deslauriers J. i wsp. *Thoracic surgery*. Churchill-Livingstone, Philadelphia 2002: 43–50.
13. Ginsberg R.J., Rubinstein L., for The Lung Cancer Study Group. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for patients with T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60: 615–623.
14. Jassem J., Krzakowski M. Przedoperacyjna i pooperacyjna chemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 87.
15. Kępka L. Radioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 96.
16. Rzyman W., Orłowski T. Chirurgiczne leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 74.
17. Krzakowski M. Chemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 122.
18. Jassem J. Skojarzone leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 112.
19. Dziadziuszko R. Leczenie celowane w raku płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 133.
20. Kowalski D.M. Chemioterapia i radioterapia drobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 141.
21. Orłowski T., Rzyman W. Chirurgiczne leczenie drobnokomórkowego raka płuca. W: Jassem J., Krzakowski M. *Nowotwory płuca i opłucnej*. Via Medica, Gdańsk 2008: 151.