

Acta Chirurg Croat 2006; 3:17-20

KIRURŠKO LIJEČENJE KARCINOIDA PLUĆA
PULMONARY CARCINOMAS AND SURGICAL TREATMENTAnte Petričević¹, Nenad Ilić¹, Josip Banović¹, Joško Juričić¹, Miroslav Ercegović¹, Marijan Šitum², Slavica Cvitanović³, Sonja Tanfara⁴

SAŽETAK

Cilj: Prikazati naša iskustva u liječenju karcinoma pluća i iznijeti osnovne smjernice njegova kirurškog liječenja.**Metode:** Korišteni su i retrospektivno analizirani podaci 17 bolesnika liječenih od karcinoma pluća u našoj klinici, a u razdoblju od 1984. – 2000. godine.**Rezultati:** Bolest se najčešće pojavljuje u populaciji od 30 – 50 godina starosti, nešto češće kod žena. Lobektomija s mediastinalnom limfadenektomijom je zahvat koji daje dobre rezultate i predstavlja donju granicu poštenosti. Iznimno je i to kod vrlo malih tumora ponekad moguće učiniti i pošteniji zahvat. Desetgodišnje preživljenje bolesnika s tipičnim plućnim karcinomom, koji daju metastaze u svega 5% slučajeva, iznosi oko 90%.**Zaključak:** Kirurško liječenje je optimalno liječenje bolesnika s plućnim karcinomom, s tim da je u slučajevima atipičnih karcinoma indicirana i primjena polikemoterapije.**Ključne riječi:** *Karcinom pluća, kirurško liječenje*

ABSTRACT

Aim: To analyze surgical options and our experience in pulmonary carcinoma treatment.**Methods:** Pulmonary carcinomas are usually divided in typical and atypical ones. 17 patients data (15 with typical and 2 with atypical carcinoma), were retrospectively analyzed for the 1984-2000 years period.**Results:** Lobectomy and mediastinal lymphadenectomy is a cornerstone of the pulmonary carcinoma surgical treatment. Resections of smaller extent are possible only in the cases of very small tumors. 10 years survival rate of the patients with typical carcinomas is 90%, because only 5 % of the typical carcinomas can metastasize.**Conclusion:** Pulmonary resection is the best treatment modality for the patients with pulmonary carcinoma. Additional chemotherapy for the atypical carcinomas is mandatory.**Key words:** *Pulmonary carcinoma, surgical treatment*

UVOD

Izuzimajući karcinome, ostali tumori bronha i pluća su vrlo rijetki. U toj su skupini nešto češći karcinomi – epitelnog ili žljezdanog podrijetla. Zajedno čine oko 2 % svih tumora pluća, a češće se nalaze u bolesnika između 30 i 50 godina starosti i to nešto češće kod žena. Karcinomi su neuroendokrini tumori koji se dijele na tipične i atipične.

SZO 1999. godine u skupinu neuroendokrinih tumora uvrštava karcinome velikih i malih stanica (1). Karcinomi spadaju u grupu nisko malignih tumora koji sporo rastu i rijetko metastaziraju. Posljednjih godina liječenje ovih tumora među kirurzima izaziva mnoge dileme.

Karcinomi se danas ubrajaju u skupinu tumora neuroendokrine diferencijacije. Taj stav se temelji na patohistološkoj slici i imunohistokemijskoj reaktivnosti neu-

roendokrinih markera (2). Razvijaju se iz bronhalnog epitela centralnih (85%) i perifernih (15%) lokalizacija, što bitno utječe na pojavu simptoma (3). Znaci bolesti se češće javljaju u slučajevima centralnih lokalizacija i to u obliku kašlja, hemoptiza ili intratorakalne boli (4). Periferne lokalizacije, kao i kod drugih plućnih tumora, rijetko daju simptome, pa se zato najčešće otkrivaju rutinskom radiološkom obradom pluća. U približno trećine bolesnika u anamnezi su zabilježene recidivirajuće pneumonije. Pri tumorima centralne lokalizacije bronhoskopski nalaz je tipičan, pa se dijagnoza navedenom metodom može postaviti i do u 90% bolesnika. Po obliku i makroskopskom izgledu karcinomi podsjećaju na tumore žlijezda slinovnica, zbog čega se smatra da ti tumori nastaju iz submukoznih žlijezda.

¹ Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KB Split, ² Odjel za urologiju, KB Split, ³ Odjel za plućne bolesti, KB Split, ⁴ Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje, KB Split

Po histološkoj građi karcinoidi su nakupine stanica odijeljenih nježnom fibroznom stromom. Stanice su uglavnom pravilnog oblika s jednostavnom jezgrom i rijetkim mitozama. Ponekad je patohistološka dijagnoza dosta teška, jer sitne stanice u stromi mogu sličiti na zloćudni, anaplastični „oat cell“ karcinom pluća.

Na temelju morfološke slike i biološkog ponašanja razlikujemo tipični od atipičnog karcinoida, a jasne razlike očite su i u patohistološkoj slici. Atipični se karcinoid odlikuje agresivnijim ponašanjem, zahvaćajući regionalne i udaljene limfne čvorove.

Većina karcinoida izrazito je reaktivna za opće neuroendokrine biljege. Najčešća imunoreaktivna supstanca je 5-hidroksitriptamin, potom gastrin, somatostatin, kalcitonin i ACTH. Kao rezultat djelovanja ovih supstanci razvijaju se odgovarajući sindromi sa tipičnim znacima: crvenilo lica, tahikardija, dijareja, bronhospazam, hipotenzija itd.

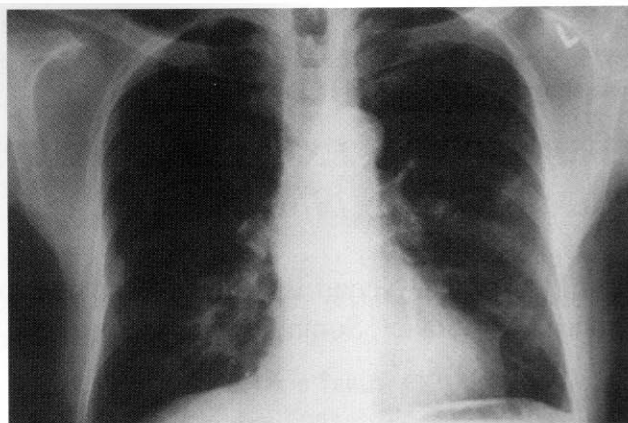
Nakon postavljene bronhoskopske i patohistološke dijagnoze slijedi odluka o terapiji izbora, a to je najčešće kirurško liječenje. Opsežnost zahvata ovisi o lokalizaciji i proširenosti procesa, te o promjenama u plućnom parenhimu distalno od endobronhalne lokalizacije tumora. Poštedniji kirurški zahvat moguć je u rano otkrivenim slučajevima. Prognoza je općenito dobra, uz desetogodišnje preživljenje od 90%. Ipak u oko 5 % tipičnih karcinoida mogu se pojaviti metastaze, kao i recidivi kod nedovoljno radikalnih zahvata. U slučajevima atipičnih karcinoida indicirana je primjena i polikemoterapije.

PACIJENTI I METODE

U ovom radu analizirali smo 17 bolesnika s karcinoidom pluća koji su liječeni u Kliničkoj bolnici „Split“ od 1984. do 2000. godine.

Retrospektivno smo analizirali kliničke i patohistološke podatke, kirurško liječenje i preživljenje. Korištene su standardne dijagnostičke metode: radiogram, CT, bronhoskopija, biopsija i aspiracijska biopsija.

Dijagnostički postupak kojeg smo koristili može se nadopuniti korištenjem MR uz primjenu dinamičkog kontrasta (koja s visokom preciznošću može odrediti da li se radi o malignoj ili o benignoj leziji pluća), te endobronhalnim ultrazvukom. Neuroendokrina diferencijacija temeljila se na patohistološkoj slici i imunohistokemijskoj reaktivnosti neuroendokrinih markera (1)(naptofisina, kromogranina i neuron specifične enolaze). Podjela je u skladu s Travis SZO klasifikacijom (2).



Prijeoperacijska pregledna rtg snimka torakalnih organa bolesnika s karcinoidom lijevog pluća.

Za kirurško liječenje koristile su se lobektomije, bilobektomije i pulmektomije. Specifično preživljenje analizirano je Kaplan-Mayerovom metodom i Mantel-Cox testom.

REZULTATI

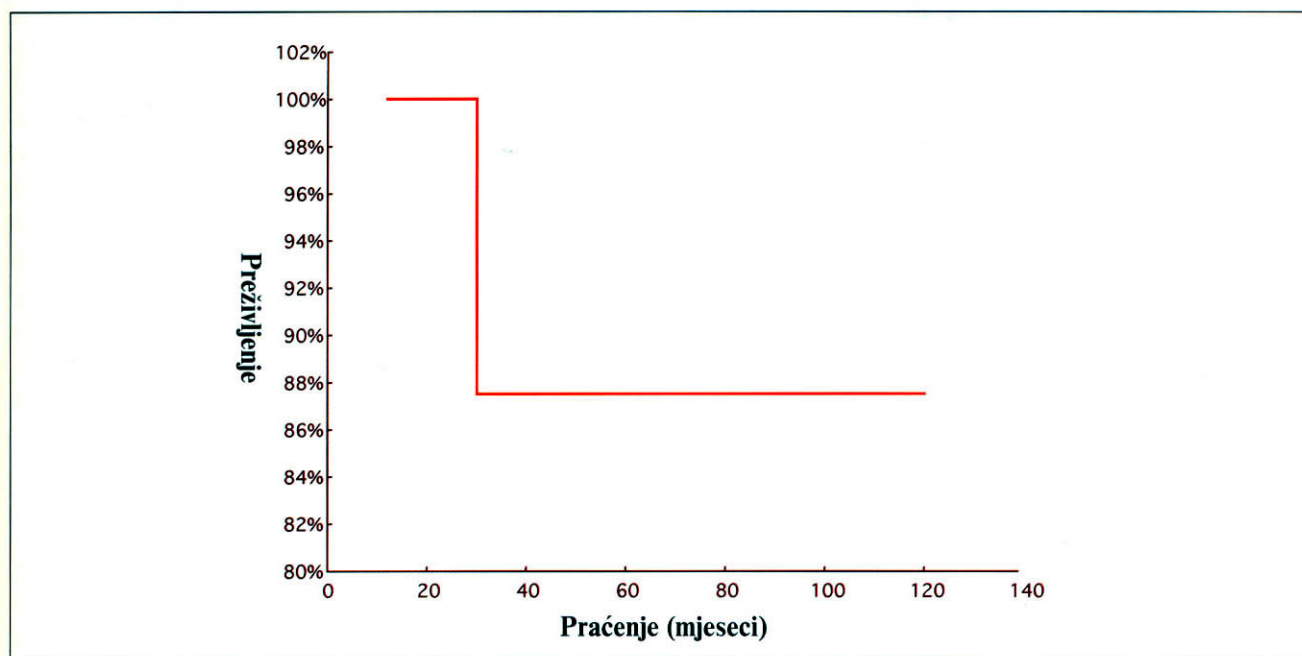
Karcinoidi centralne lokalizacije nađeni su u 82% slučajeva i očitivali su se respiratornim simptomima, a oni periferne lokalizacije, koji je bilo 18 %, uglavnom su bili asimptomatski. Odnos pojave bolesti prema spolovima je 2,4:1 u koristi muškaraca.

Radiološki znaci tvorbi centralne lokalizacije posljedica su opstrukcije bronha. Na CT snimkama najčešće su prikazivani kao solitarne, kuglaste, ošto ograničene tvorbe, što je u suglasju s dosadašnjim spoznajama (3). 15 bolesnika je imalo tipični, a 2 bolesnika atipični karcinoid. Prosječna dob je 61.5 godina. Vrijeme proteklo od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze iznosilo je oko 3 godine. Najstarija je bolesnica u trenutku dijagnoze imala 82 godine, a najmlađa 33. Za napomenuti je da je kod prve bolesnice prošlo 6, a kod druge 2 godine od početka simptoma do postavljanja dijagnoze.

Učinjeno je 9 lobektomija (60%), dvije bilobektomije (13%), dvije pulmektomije (13%) i jedna atipična resekcija pluća (7%), a dva oboljela nisu operirana zbog lošeg općeg stanja. Svi zahvati, osim atipične resekcije pluća, uključivali su i odstranjivanje medijastinalnih limfnih čvorova.

Medijastinalni limfonodi bili su pozitivni samo kod jednog operiranog bolesnika (7%).

Preživljenje naših bolesnika kreće se u rasponu od 6 mjeseci do 21 godinu. Karcinoid specifično preživljenje određeno Kaplan-Mayerovom krivuljom iznosi 90% na pet i 85% na deset godina.

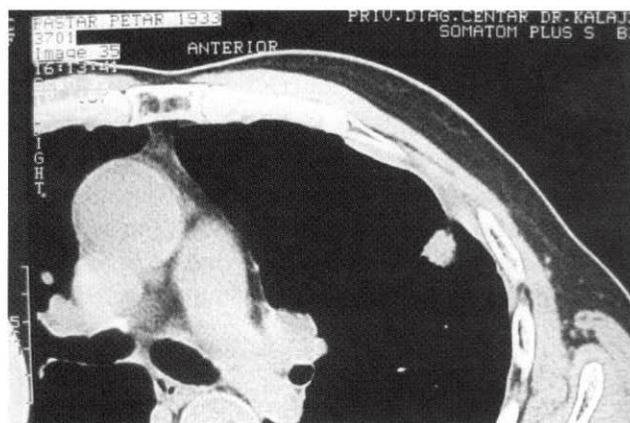
Grafikon 1. Krivulje preživljenja kirurški liječenih bolesnika s tipičnim karcinoidom pluća

RASPRAVA

Karcinoidi pluća su tumori sporog rasta koji rijetko zahvaćaju susjedne strukture i rijetko diseminiraju u susjedne organe. Takva zapažanja iznose brojni autori (7, 8, 9). Prosječno vrijeme koje bi proteklo od pojave prvih simptoma pa do postavljanja dijagnoze u našem istraživanju iznosilo je 25.6 ± 19 mjeseci, dok je u Kennedyjevoj seriji to vrijeme iznosilo punih 60 mjeseci (8). Biološke osobine i prognoza karcinoida bitno su bolje nego kod ostalih malignih bolesti pluća, a ishod liječenja je snažno povezan s patohistološkim tipom karcinoida, zahvaćenošću limfnih čvorova i stadijem bolesti (5, 6).

U našoj skupini odnos muškaraca i žena je 2,4:1 u korist muškaraca, što nije u korelaciji s rezultatima dosadašnjih epidemioloških istraživanja u kojima je broj oboljelih spolno ujednačen, osim u podskupini ispod 50 godina, u kojoj je zahvaćenost ženske populacije nešto češća (10).

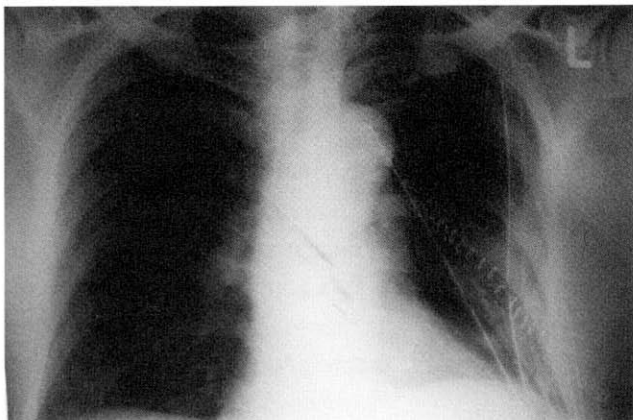
Odnos tipičnih i atipičnih karcinoida iz našeg istraživanja odgovara suvremenim podacima, iako su neka istraživanja iznijela podatke o većem udjelu atipičnih karcinoida (11). Najčešći simptom u bolesnika s karcinoidom je kašalj, a javlja se kod 61% oboljelih. Slijede recidivirajuće upale pluća uzrokovane smetnjama u drenaži bronha u 44% slučajeva. U daljnjem tijeku bolesti nastaju atelektaze, praćene kroničnim promjenama, karnifikacijom plućnog parenhima i razvojem nekrotične šupljine u istom. Metastaze karcinoida su rijetke i nađene su samo u dva naša bolesnika i to u kostima i u medijastinalnim limfnim čvorovima, nakon 7, odnosno



CT bolesnika s karcinoidom lijevog plućnog krila, lociranim sasvim periferno.

9 godina trajanja bolesti. Autori koji su dugo vremena pratili razvoj bolesti opisuju metastaze u jetri i u koži i do 33 godine od pojave prvih simptoma. Oni naglašavaju da metastaze mogu biti hormonski aktivne i izazvati karcinoidni sindrom, što ujedno može biti i prvi znak diseminacije.

Radikalni operacijski zahvat je terapija izbora. Kao što je poznato karcinoidi su najčešće smješteni u velikim bronhima, pa su operacijski zahvati opsežni, iako je periferni plućni parenhim bez promjena. Stoga se koriste i modificirani kirurški zahvati, kojima je cilj odstraniti što manje zdravog plućnog tkiva, makar na uštrb kasnih rezultata. Prema našem iskustvu, lobektomija s odstranjenjem medijastinalnih limfnih čvorova je zahvat koji daje dobre rezultate i predstavlja donju granicu pošteđivosti ispod koje ne bi trebalo ići.



Poslijeoperacijska pregledna rtg snimka torakalnih organa. Vide se sjene torakalnih drenova i kopči kožnog staplera.

Primjenjeni kirurški stavovi uglavnom su u skladu s današnjim stavovima o kirurškom liječenju karcinoida pluća. U uznapredovalim stadijima, ili kod bolesnika koji odbijaju kirurški zahvat, u obzir dolaze onkološke metode ili metoda s Nedymium YAG-laserom, koja se aplicira u više navrata. S ovom tehnikom, za sada, nemamo nikakva iskustva. Posljednjih se godina u liječenju karcinoida pluća primjenjuju i torakoskopski zahvati, koji zbog manje invazivnosti daju dobre rezultate (13).

Smrti smo ihod zabilježili kod dvoje (18%) bolesnika. Jedan je bolesnik umro 6 mjeseci nakon operacije i to zbog respiracijske insuficijencije, dok je druga bolesnica umrla nakon 18 godina. Ostali bolesnici su bez većih tegoba, osim jedne bolesnice koja je operirana prije više od 20 godina i koja sada ima simptome karcinoidnog

sindroma. Trenutačno tragamo za metastazama ili recidivom tumora. Zanimljivo je da je ova bolesnica imala slične simptome i kada je bolest tek započela, dakle prije više od 20 godina.

Već smo prije naveli da su poslijeoperacijska preživljenja dugoročna i iznose i po više desetljeća. Ono što je osobito zanimljivo je da su slična, istina, nešto kraća preživljenja nađena i kod neliječenih bolesnika, kako u našoj skupini (dva bolesnika), tako i kod drugih autora (3, 9, 11). Preživljenje ovih bolesnika kod drugih autora iznosi 8 - 11 godina. U naših bolesnika to vrijeme iznosi od 6 mjeseci do 21 godinu, dok operirani bolesnici u 85% slučajeva žive dulje od deset godina nakon operacije.

ZAKLJUČAK

Karcinoidi bronha i pluća rijetki su procesi u plućnoj patologiji. Svrstavaju se u semimaligne tumore, koji najčešće nastaju u velikim bronhima. Rastu sporo u obliku polipa ili infiltriraju stijenku bronha, te rijetko ili kasno metastaziraju ili recidiviraju. Dugo vremena ostaju nedijagnosticirani, zbog sporog rasta i nedostatka simptoma. Simptomi se javljaju s komplikacijama - prodor u lumen bronha, postopstrukcijska atelektaza ili bronhopneumonija. Zbog operacijskog zahvata vrlo je važna rana dijagnoza koja se postavlja patohistološkom analizom bronhoskopski uzetog uzorka tkiva. Operacijski zahvat mora biti radikaln. Karcinoidni se sindrom dokazuje nalazom 5-hidroksioktene kiseline u 24-satnoj mokraći.

LITERATURA

1. Travis WD, Colby TV, Cortin B, Shimasato Y, Brambilla E. In collaboration with Sobin LH and pathologists from 14 countries. Histological typing of lung and pleural tumors, WHO international histological classification of tumors. Berlin: Springer; 1999.
2. Warren WH, Faber LP, Gould VE. Neuroendocrine neoplasms of the lung. A clinicopathologic update. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:321-322.
3. Hurt R, Bates M. Carcinoid tumors of the bronchus: a 33 years experience. *Thorax* 1984;39:617-623.
4. Yeung MY, Rena O, Donatti G i sur. Bronchial carcinoid tumors; surgical management and long term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:303-9.
5. Schafer JF, Volmae J, Schick F i sur. Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging-perfusion differences in malignant and benign lesions. *Radiology* 2004;232:544-53.
6. Yeung MY, Grasser B, Gangi a i sur. Bronchial carcinoid tumors of thorax: spectrum of radiological findings. *Radiographics* 2002;22:351-65.
7. Blondal T, Grimebious L, Nou E. Argentophil-carcinoid tumors of the lung: incidence, clinical study and follow up of 46 patients. *Chest* 1980;78:840-44.
8. Kennedy A. The diagnosis of pulmonary carcinoid tumors. *Br J Dis Chest* 1979;73:71-80.
9. Lawsen RM, Ramanathan L, Hurlly G, Hinsin KW, Lennon SC. Bronchial adenoma: review of an 18 years experience at the Bromten Hospital. *Thorax* 1973;31:252-54.
10. Quaedvlieg PFHJ, Visser O, Lambers CBHW, Janssen-heien MLG, Taal PG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001;12:1295-300.
11. Perendsen HH, Poshus PE, Edens LTH, Shinter HJ. Irresectable bronchial carcinoid with 32 years natural history. *Eur J Resp Dis* 1986;68:151-54.
12. Solaini J, Bagioni P, Prusciano F, Di Francesco F, Poddie DE. Videoassisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2000;14:1142-5.