

Janja Grošičar¹, Mihael Sok²

Pljučni zasevki

Pulmonary Metastasis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pljučne novotvorbe — sekundarne, novotvorba metastaza

Zasevki malignih neoplazem so najpogostejša oblika sekundarnih pljučnih tumorjev. Pogost razsoj v pljuča je posledica izredno dobre pljučne žilne in limfne oskrbe. Skoraj vsak rak lahko zaseva v pljuča, vendar nekateri zasevajo v pljuča pogostejše. Rentgenska slika prsnega koša še vedno velja kot začetni korak v diagnostiki zasevkov, vendar sta pri ugotavljanju zasevkov v pljuča in v mediastinalne bezgavke konvencionalna računalniška tomografija (CT) prsnega koša in pozitronska emisijska tomografija (PET) posamezno ali v kombinaciji uspešnejši. Za citološko potrditev pljučnih zasevkov je transtorakalna igelna aspiracijska biopsija (TNAB) najpogostejše uporabljena in uspešna metoda. Uspešen diagnostični in v nadaljevanju tudi postopek zdravljenja je tudi videoasistirana torakoskopija (VATS). Pri zdravljenju je kirurška odstranitev pljučnih zasevkov z namenom zdravljenja uspešna le v določenih primerih. Kemoterapija ostaja najpomembnejši način zdravljenja napredovalega raka. Izid in prognoza sta pri različnih tumorjih različna. Preživetje je v večini primerov odvisno od vrste in histologije primarnega tumorja, začetnega stadija bolezni in načina zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: lung neoplasms — secondary, neoplasm metastasis

Metastatic malignant neoplasms are the most common form of secondary lung tumors. These are neoplastic lesions originating at a site that is distinct from the primary lesion. Due to the lung's tremendous blood and lymphatic supply, it is a frequent site for metastatic cancer. Any cancer can metastasize to the lungs, but there are known neoplasms which commonly spread to the lungs. Chest radiography is still recommended as the initial imaging procedure for the evaluation for possible pulmonary metastases, but conventional CT scanning of the chest and PET are superior in the detection of pulmonary nodules and mediastinal lymph node involvement. Transthoracic needle aspiration biopsy (TNAB) remains the initial procedure for the diagnosis of pulmonary nodule(s). VATS (video assisted thoracoscopy) is accepted as a successful diagnostic and curative-diagnostic method. Chemotherapy remains the treatment of choice for advanced cancer, but in certain circumstances of limited spread, surgical resection with curative intent is successful. The outcome and prognosis vary depending on the cancer's site of origin. Nearly all predictive information can be obtained through histologic studies.

¹ Janja Grošičar, dr. med., Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica Padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici.

² Prof. dr. Mihael Sok, dr. med., Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

UVOD

Sekundarni pljučni tumor, pljučni zasevek, je neoplastični tumor, ki nastane kot posledica razsoja primarnega raka. Glede na mesto izvora primarnega raka se zasevek običajno nahaja v drugem (oddaljenem) organu, lahko pa je primarni rak tudi rak pljuč. Najpogostejša oblika sekundarnih pljučnih tumorjev so maligni zasevki; benigne neoplazme veljajo za izjemo. Pljučni zasevki se pojavijo pri približno 30 % vseh rakavih bolnikov, vendar se prevalenca razlikuje glede na tip primarnega raka (1). Pljuča so zaradi izredno dobre žilne in limfne oskrbe pogosto mesto razsoja. Le-ta je navadno znak napredovale maligne bolezni, redkeje gre za izolirani zgodnji dogodek (1–4).

S tem prispevkom želimo podati etiologijo in patofiziologijo razsoja raka, opisati simptome in znake pljučnih zasevkov, prikazati stopenjsko diagnostiko, opozoriti na znamenja malignosti pljučnih zasevkov ter opisati kirurško zdravljenje in prognozo bolnikov s pljučnimi zasevki.

ETIOLOGIJA

Pljučni zasevki so prisotni pri 30–40 % vseh bolnikov z rakom (5). Pogostost dogodka in število zasevkov sta funkciji tako kronologije kot narave vsakega posameznega raka. Tudi vpliv prisotnosti zasevkov na prognozo je sorazmeren in odvisen od posameznega raka. V praksi lahko v pljuča zaseva vsak rak, najpogostejši pa so prikazani v tabeli 1 (5).

Diagnoza solitarnega pljučnega tumorja ni specifična, diferencialna diagnoza zajema kateri koli tip raka in številne tvorbe benigne etiologije. Multipli pljučni tumorji kroglaste oblike so značilni za rak debelega črevesa in sarkom. Pri raku ščitnice in jajčnikov se navadno pojavlja miliarni videz. Obe obliki pa sta značilni za rak ledvičnih celic in maligni melanom.

Rak lahko zaseva tudi v dihalne poti. Endotrahealni in endobronhialni zasevki se pogosto pojavljajo pri bolnikih z rakom dojke, rakom debelega črevesa in danke, trebušne slinavke, ledvičnih celic in melanomom. Izolirani zasevki dihalnih poti so redek pojav, tvorijo le 6,3 % vseh endobronhialnih malignih tumorjev, ki jih vidimo bronhoskopsko (1, 4–6).

Tabela 1. Pojavnost pljučnih metastaz pri različnih primarnih rakih (5).

Primarno mesto	Ugotovitev metastaze pri avtopsiji (%)
Ewingov sarkom (otroci)	80–85
osteosarkom (otroci)	80–100
Wilmsov tumor (otroci)	75–80
testis (tumorji zarodnih celic)	70–80
placenta, horiokarcinom	70–100
melanom	60–80
rabdmiomiosarkom (otroci)	55–60
ledvice	50–75
Hodgkinov limfom	50–70
nevroblastom (otroci)	50–60
mehkotkivni sarkom (odrasli)	40–60
maternica	30–42
ne-Hodgkinov limfom	30–40
trebušna slinavka	25–40
mehur	25–30
pljuča	20–40
debelo črevo/danka	20–40
glava/vrat	20–40
požiralnik	20–35
želodec	20–30
maternični vrat	20–30
prostate	15–50
ščitnica	65
dojka	60
jetra/žolčni vodi	20
jajčnik	10

PATOFIZIOLOGIJA RAZSOJA

Razsoj rakavih celic iz primarnega mesta v druge organe je najhujši izraz raka. Kljub znanim napredkom v diagnosticiranju, izboljšavi kirurških tehnik, lokalne in sistemske kemoterapije, radioterapije in splošnega podpornega zdravljenja je najpogostejši vzrok smrti zaradi raka prav razsoj, ki je pogosto odporen na standardno zdravljenje. Pri zdravljenju zasevkov moramo upoštevati biološko raznolikost rakavih celic v primarnem tumorju in zasevkih. Poleg tega pa lahko tudi mikrookolje specifičnega tarčnega organa vpliva in modificira odgovor zasevkov na sistemsko zdravljenje. Potemtakem vztrajanje le na izkustvenem zdravljenju ne prinaša pomembnih napredkov v zdravljenju. Zaradi takih in podobnih spoznanj je razumevanje patogeneze meta-

statskega razsoja eden izmed temeljnih ciljev današnjih raziskav (7). V splošnem poznamo dva mehanizma zasevanja: neposredni razsoj ter pravi metastatski razsoj preko krvnega obtoka, limfatičnega sistema, plevre in dihalnih poti. Iatrogeno povzročeni razsoj je izjemno redek pojav (1, 4).

Neposrednega razsoja v pljuča je malo in je najpogostejše posledica neposredne invazije iz primarnega raka na primer ščitnice, požiralnika, priželjca, reber, želodca ali bezgavk v pljuča. Neposredni razsoj lahko nastane tudi po krvnem obtoku kot embolični zaplet skozi veno kavo in desno srce. To je značilno za ledvični rak in rak zarodnih celic testisa (1).

Najpogostejše pa gre za hematogeni razsoj. Začetni dogodek je na mestu primarnega tumorja: rakave celice dobro ožiljenega tumorja se odcepijo in kot tumorski embolusi potujejo po venoznem sistemu ter preko sistemske cirkulacije prispejo v pljuča. Večina se jih ustavi v malih pljučnih arterijah ali arteriolah, kjer rastejo, se razširijo v pljučni parenhim in končno oblikujejo tumor. Ti najpogostejše ležijo subpleuralno in v bazalnih predelih pljuč. K pravemu razsoju spada tudi razsoj preko pljučnega limfatičnega sistema. To si razlagamo tako, da hematogenemu razsoju v pljuča sledi invazija raka v pljučni intersticij in pljučni limfatični sistem s posledičnim razsojem v hilusne bezgavke. Od metastatskih hilusnih bezgavk pa se zaradi maligne zapore limfatičnih žil rak retrogradno razseje proti periferiji pljuč. Enako se zgodi tudi pri rakah, ki zasevajo najprej v mediastinalne in hilusne bezgavke pljuč. To so lahko rak dojke, želodca, trebušne slinavke, prostate in rak pljuč, predvsem drobnocelični in žlezni (1, 4–6).

Razsoj na plevri najdemo najpogostejše na spodnjih in zadnjih delih plevralne votline in na plevri spodnjega pljučnega režnja. Razsoj preko zračnih poti je zelo redek in težko dokazljiv z izjemo bronhoalveolarnega karcinoma (1).

SIMPTOMI IN ZNAKI

Večina pljučnih zasevkov ne povzroča simptomov in jih navadno odkrijemo naključno na rentgenskem posnetku (rtg) pljuč ali CT-posnetku prsne koša.

Pri 15–20% bolnikov nastanejo simptomi zaradi lege tumorja v bližini dihalne poti ali v dihalni poti. Najpogostejše se pojavita kašelj in hemoptiza, občasno pa opazamo tudi povišano telesno temperaturo, neprijeten občutek v prsnem košu in znake, ki jih lahko opišemo kot paraneoplastični sindrom. Dispneja je posledica centralno ležečega zasevka, ki povzroča zoženje dihalne poti bodisi kot endobronhialni tumor ali zaradi zunanega pritiska na velike dihalne poti. Pravi endobronhialni zasevki so redki. Povezani so z nenadnim novonastalim kašljem, kratko sapo ter hemoptizami in bolečino v prsih. Na rentgenogramu pljuč pogosto opazimo atelektazo, postobstruktivno pljučnico ali postobstruktivno hiperinflacijo pljuč. Večina bolnikov pa je asimptomatskih.

Na rentgenogramu pljuč se pljučni zasevki manifestirajo kot diskretni, dobro omejeni lokalizirani nekalcificirani vozlički (posamezni/multipli), intersticijski infiltrati, endobronhialni tumorji z distalnimi atelektazami ali brez njih ali kot postobstruktivna pljučnica.

Pojav solitarnega pljučnega infiltrata, ki je najpogostejše asimptomatski, je značilnost raka ledvičnih celic, Wilmsovega tumorja, raka testisa in sarkomov. Vendar pa je najdba takega infiltrata nespecifična in lahko pomeni vsak tip raka.

Tudi bolniki z rakom, ki imajo številne pljučne zasevke, so lahko asimptomatski. To je značilno predvsem za tiste s klinično nemimi, počasi rastočimi primarnimi raki, kot je papilarni rak ščitnice ali adenoidni cistični karcinom slinavke. Pljučni zasevki se pojavijo klinično sorazmerno pozno v poteku napredovalega izvenpljučnega raka ter so pogosto prikriti z znaki in simptomi napredovale terminalne maligne bolezni oziroma primarnim rakom. Odločitev glede histološke potrditve je odvisna od tega, ali bi potrditev klinične najdbe vplivala na izbiro in potek zdravljenja (1, 4–6, 8–11).

Diferencialna diagnoza novonastalega infiltrata v pljučih pri bolniku z že znanim primarnim rakom v pljučih ali izven njih vključuje sekundarne pljučne tumorje (zasevek), drugi primarni rak iste ali različne lokalizacije in benigne neoplastične ali neneoplastične tumorje.

Na sinhroni ali metahroni drugi primarni rak pljuč je treba pomisliti, če gre za endobronhialno pozicijo ali vznik raka na mestu že prej ugotovljene preneoplastične spremembe, če je v anamnezi navedeno kajenje, če gre za bronhoalveolarni način razsoja in če so prisotni zasevki v bezgavkah (1, 3, 4).

DIAGNOSTIKA

Rentgenogram prsnega koša še vedno velja za prvi in začetni korak v diagnostiki zasevkov, vendar je občutljivost omejena, saj so mnoge lezije, ki ležijo v apikalnih predelih pljuč, posteriornih sulkusih ali predelih ob srcu in mediastinumu, spregledane. Približno 25 % pljučnega parenhima ostaja nepreglednega za natančno oceno, če opravimo rentgensko slikanje samo v P-A (posteroanteriorni) smeri. Tudi splošna senzitivnost rtg prsnega koša za tumorje, manjše od 1,6 cm v premeru, je slaba. Konvencionalni CT prsnega koša je uspešnejši pri detekciji pljučnih zasevkov in mediastinalnih bezgavk. Spiralni CT uspešnost še poveča. Specifičnost je odvisna od kliničnih okoliščin, na primer za osteogeni sarkom ali mehkokotivni sarkom, ki sta tumorja z visoko tendenco zasevanja v pljuča, je specifičnost celo do 95 % (1, 4, 5, 8–11).

Večjo specifičnost kot CT ima 18-fluoro-2-deoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija (PET), ki deluje po principu večje metabolične aktivnosti rakavih celic, ki intenzivneje prevzemajo glukozo kot substrat metabolizma v primerjavi z normalnimi celicami. Slabe strani PET so nezmožnost zaznavanja možganskih zasevkov, lažno negativni rezultati pri diabetikih, pri pljučnih tumorjih, manjših od 1 cm v premeru, in lažno pozitivni rezultati pri osebah z granulomatoznimi ali vnetnimi boleznimi. Tudi cena ima tu pomembno vlogo (1, 4, 6).

Integrirani CT-PET (fuzija CT in PET) se najpogosteje uporablja v klinični praksi. V primerjavi s samostojno uporabljenim CT ali PET je boljši za anatomsko lokalizacijo in metabolno opredelitev tumorjev. Retrospektivna študija 50 pacientov je pokazala, da je integrirani CT-PET pravilno napovedal celotni TNM sistem (angl. *T – tumor, N – lymph node, M – metastasis*) v 70 % pacientov, medtem ko

je napoved s CT pravilna v 46 %, s PET pa v 30 % (1, 12, 13).

V diagnostiki se uporabljajo tudi metode nuklearne medicine. S tehnejem ^{99m}Tc označeni somatostatinski analog depreotid uporabljamo za potrditev in klasifikacijo pljučnega raka s senzitivnostjo in specifičnostjo, primerljivo s PET. Z indijem-111 označen somatostatinski analog oktreotid je priporočljiv za lokalizacijo karcinoidnega tumorja. Označeni radioaktivni jod pa se uporablja v diagnostiki metastatskega raka ščitnice (1).

MALIGNOST

Prisotnost tumorja pri starostniku nakazuje na verjetnost malignoma; pri mlajšem bolniku velja obratno. Število tumorjev v pljučih ni zanesljivo za razlikovanje med njihovim malignim in benignim potencialom. Tudi povezava med velikostjo tumorja in malignostjo ne velja vedno, saj podatki avtopsij kažejo, da 57 % vseh metastaz meri le do 5 mm v premeru (1). Večina slikovno diagnostično nezaznanih infiltratov, naključno najdenih in reseciranih pri torakotomiji so namreč manjše fibrozne spremembe.

Tipični videz zasevka je gladek, dobro omejen periferni tumor. Nepravilni robovi kažejo na slabo prognozo (1). Odsotnost kalcifikacije in prisotnost številnih tumorjev sta navadno edini značilnosti, po katerih se maligni tumorji razlikujejo od benignih (hamartomi, fibromi, granulomi) (1, 8). Z določenimi izjemami (osteogeni sarkom) kalcifikacija nakazuje benignost. Značilnosti, ki kažejo na benignost tumorja, so: difuzna homogena kalcifikacija, centralna kalcifikacija, laminirana koncentrična kalcifikacija ali »popcorn« kalcifikacija (1). Občasno nastopi tudi kavitacija. To je značilnost, ki jo najpogosteje opazimo pri ploščatoceličnem karcinomu (14). Spontani pnevmotoraks, odporen na standardne metode zdravljenja s plevrodezo, je karakteristika metastatskih sarkomov. Najverjetneje nastane zaradi nekroze periferno ležečih metastaz (15). Tudi krvavitev v okolico tumorja (t. i. »halo znak«), ki nakazuje benigno spremembo, ne izključuje maligne narave (11).

Podvojitveni čas 20–400 dni je značilnost malignega tumorja. Če v času 2 let ne zazna-

mo spremembe v rasti, je splošno sprejeto, da imamo opravka s tumorjem benigne narave (1).

Sledenje specifičnim tumorskim označevalcem v serumu je redko klinično uporabno za diagnozo ali prognozo, poveča pa specifičnost slikovnih preiskav pri germinalnem raku testisov (alfa-fetoprotein, podenota beta humanega horijevega gonadotropina – HCG), dobro diferenciranem papilarnem in folikularnem raku ščitnice (tiroglobulin, kalcitonin), raku prostate (za prostatno specifičen antigen – PSA) ter raku črevesa (karcinoembrionski antigen – CEA, Ca 19–9) (1, 16).

POTRDIČEV SUMA

Pregled krvi, število trombocitov, mednarodno dogovorjeno razmerje (INR) in aktivirani parcialni tromboplastinski čas (APTČ) so obvezni presejalni testi hemostaze pred invazivno diagnostiko (1). Transtorakalna igelna aspiracijska biopsija (TNAB), opravljena pod nadzorom CT ali fluoroskopije, ostaja začetni postopek v diagnozi pljučnih tumorjev. Možni zapleti so pnevmotoraks, krvavitve, zračna embolija in lokalni iatrogeni razsoj raka. Uspešnost neinvazivnih in invazivnih bronhoskopskih metod je majhna, okoli 50 % (1). Bronhialni izpirek in bronhoalveolarna lavaža (BAL) sta koristna pri odkrivanju endobronhialnega tumorja in limfoidnega raka. Strokovnjak lahko dobi uporabne rezultate pri endobronhialnem ultrazvoku s citološko punkcijo (EBUS), s katerim lahko opazujemo in punktiramo tkivo ter bezgavke ob traheji in bronhijih. Ezofagoskopija z ultrazvočno vodeno igelno aspiracijo je uporabna za bezgavke ob požiralniku (1, 4, 17).

Za diagnostiko limfangitičnega raka opisujejo tudi iskanje malignih celic iz krvi, ki jo dobijo iz pljučnega arterijskega katetra (1).

Mediastinoskopija je standard za potrditev zasevkov v mediastinalnih bezgavkah. Specifičnost je do 100 %, senzitivnost pa okoli 90 %. Mediastinum je kirurško dostopen na dva načina. S cervikalno mediastinoskopijo so dostopne desne in leve paratrahealne bezgavke ter bezgavke v traheobronhialnem kotu, včasih tudi hilusne bezgavke desno ter bezgavke pred glavno karino in pod njo. Drugi pristop je parasternalna mediastinotomija levo

ob sternumu za diagnozo sprednjih mediastinalnih bezgavk in bezgavk v aortopulmonarnem oknu. Preiskava je varna, zapleti kot krvavitve, perforacija velikih dihalnih poti, pareza povratnega živca so redki, do 2 % (18).

Za uspešno in varno diagnostično pa tudi kurativno metodo velja torakoskopija oziroma videoasistirana torakoskopija (VATS) (1, 2, 11).

ZDRAVLJENJE

Danes primarne tumorje precej uspešno zdravimo kirurško ali z obsevanjem, multioriginsko razsejani raki pa zahtevajo kemoterapijo. Kemoterapija tako ostaja glavni način zdravljenja napredovalnega, v pljuča razsejanega raka. Metastatski raki, ki dobro odgovarjajo na kemoterapijo, so: Hodgkinov limfom, ne-Hodgkinov limfom, tumor zarodnih celic in rak ščitnice. Nekoliko slabši odziv pričakujemo pri raku dojke, prostate, jajčnikov in debelega črevesa z danko. Imunoterapija (interferoni, interleukini, hematopoetični rastni faktorji, monoklonska protitelesa) je dodatna izbira v zdravljenju razsejanega malignega melanoma. Radioterapija se uporablja predvsem za paliativno zdravljenje pljučnih zasevkov (1, 8, 19).

Kirurška terapija – metastazektomija

Prisotnost zasevkov nedvomno priča o napredovalem stadiju malignega procesa, vendar pa študije avtopsij bolnikov, umrlih zaradi pljučnih zasevkov, kažejo, da so v mnogih primerih pljuča edino mesto oddaljenega zasevanja. V takih primerih je kirurško zdravljenje z namenom ozdravitve odvisno od tipa primarnega raka (1, 13, 19).

Prvi pomembnejši uspehi pljučne metastazektomije po pričanju Barneyja in Churchillja segajo v leto 1939. Pacient je po odstranitvi zasevka ledvičnega raka živel še 23 let in umrl zaradi povsem drugih vzrokov (20). Kmalu po tem so bili sprejeti tudi prvi kriteriji o izbiri bolnikov, primernih za operacijo pljučnih zasevkov, ki so bili kasneje še večkrat posodobljeni. Današnje splošne zahteve so: odsotnost drugih znanih izvenpljučnih zasevkov, kardiorespiratorna primernost bolnika, odsotnost drugih tveganih bolezni, lokalizacija pljučnih zasevkov omogoča popolno odstranitev

in ohranitev zadovoljive pljučne funkcije, mesto primarnega tumorja je pod primerno kontrolo ter odsotnost drugega boljšega načina zdravljenja (11, 16, 19, 20). Relativne kontraindikacije so: maligni melanom, potreba po odstranitvi celega pljučnega krila, zajetje parietalne plevre in prisotnost več zasevkov (16).

Za standardna pristopa veljata unilateralna oziroma bilateralna posterolateralna ali anterolateralna torakotomija. Vse tehnike omogočajo neposredno inspekcijo in manualno palpacijo celotnih pljuč ter tako podajajo možnost odkritja skritih zasevkov, ki jih radiografske tehnike ne izsledijo.

Drugi, novejši način je VATS. Tehnika je primerna za bolnike, ki imajo eno ali dve pljučni metastazi. Kljub uspehu, ki je primerljiv s standardno torakotomijo (21), pa obstajajo zadržki, saj pri približno polovici bolnikov predhodno slikanje s CT ne odkrije vseh zasevkov. Najpogostejše se VATS uporablja za primarno diagnosticiranje le-teh ali kot terapevtski postopek pri izbranih bolnikih, za katere bi torakotomija pomenila preveliko zdravstveno tveganje (11, 19).

V nasprotju z operacijo primarnega pljučnega raka, odstranitev zasevkov zahteva le lokalno ekscizijo z varnostnim robom od 1 do 2 cm. Redkeje izvedemo segmentektomijo, lobektomijo ali pneumonektomijo, in sicer predvsem pri centralno ležečih zasevkih, pri številnih v enem pljučnem režnju in pri večjih zasevkih. Pomembno je vedeti, da preživetje po metastazektomiji ni sorazmerno z radikalnostjo odstranitve. Kljub temu je radikalna odstranitev kirurgov končni cilj (1, 3, 11, 19). Znani so tudi ugodni izidi ob odstranitvi multiplih pljučnih zasevkov in prav tako primeri, kjer so zasevki raka debelega črevesa prisotni tako v pljučih kot tudi v jetrih (22).

Pri simptomatskih bolnikih z endobronhialnimi zasevki lahko te delno odstranimo z bronhoskopijo. Uporabimo lahko predvsem naslednje načine: Nd:YAG lasersko odstranitev endoluminalnega tumorja (Nd:YAG), radiofrekvenčno ablacijo, sterotaktično radiokirurgijo, elektrokavterizacijo, plazemsko koagulacijo z argonom, krioterapijo, brahiterapijo, mehanično odstranitev tumorja s togim bronhoskopom ali z balonsko dilatacijo ter endoluminalno vstavev opornice (angl. *stent*).

S paliativnim zmanjšanjem zasevka lahko pričakujemo podaljšano in kakovostnejšo življenjsko dobo. Pri nas najpogostejše uporabljamo mehanično odstranitev raka s togim bronhoskopom (angl. *coring*) in vstavev opornice (1, 5, 23). Metastazektomija kot edino zdravljenje v večini primerov ne zadošča. Timsko zdravljenje s sprejemanjem odločitev na konzilijih ob vsakokratni spremembi stanja bolnika v kronološkem poteku bolezni je pogoj za sodobno in optimalno zdravljenje. Samo tak pristop in kombinacije z različnimi neoadjuvantnimi oziroma adjuvantnimi terapijami lahko podaljšajo preživetje bolnikov (1, 8, 11, 19).

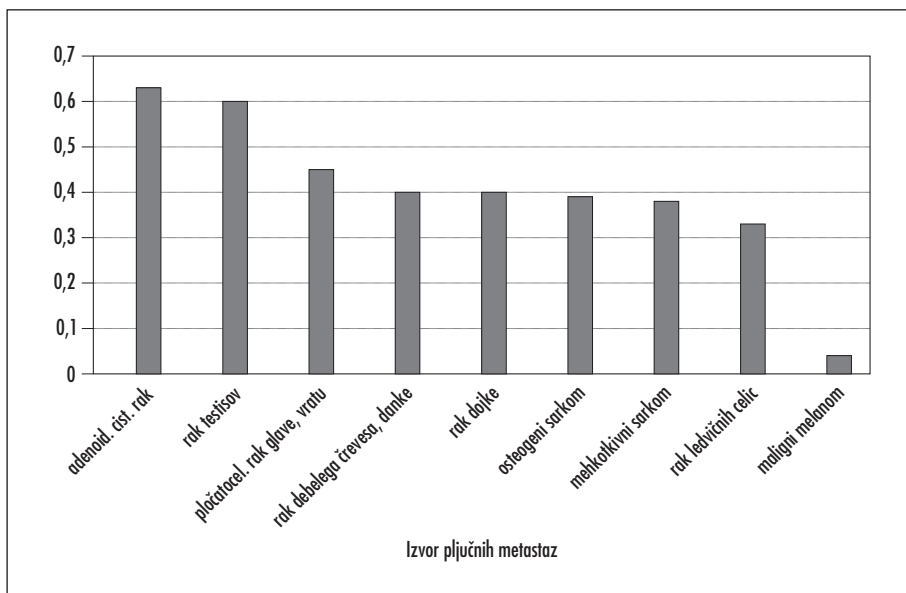
IZID IN PROGNOZA

Čeprav je večina zasevkov v pljučih primernih za metastazektomijo, je treba kirurško zdravljenje skrbno pretehtati pri vsakem posamezniku, ki izpolnjuje prej našteje splošne zahteve. Med primarne rake z najboljšimi uspehi metastazektomije po padajočem vrstnem redu štejemo: osteogeni in mehko tkivni sarkom, rak testisov, rak debelega črevesa in danke, ginekološke rake (maternica, maternični vrat), rak glave in vratu, rak dojke, rak žlez slinavk, rak mehurja, rak ledvic in maligni melanom. Povprečno 5-letno preživetje dosega 48 % (5).

Dobre uspehe metastazektomije dosega pri mehko tkivnih sarkomih ter raku debelega črevesa in danke. To velja tudi ob ponovitvah pljučnih zasevkov pod pogojem popolnega nadzora primarnega raka. Pri drugih rakih (melanom, karcinom ledvičnih celic, tumorji glave in vratu, tumor dojke, endokrin tumorji, tumorji želodca) je uspešnost spremenljiva, a zadovoljiva. Tudi odstranitev tumorjev zarodnih celic dosega zelo dober uspeh (1, 2, 5, 24).

Slika 1 prikazuje pričakovano 5-letno preživetje po odstranitvi pljučnih zasevkov različnih primarnih rakov (1):

- adenoidni cistični rak – 63 %,
- rak testisov – 60 %,
- ploščatocelični rak glave in vratu – 40–50 %,
- rak debelega črevesa in danke – 40 %,
- rak dojke – 30–50 %,
- mehko tkivni sarkom – 38 %,
- rak ledvičnih celic – 30–35 %,



Slika 1. Pričakovano 5-letno preživetje po metastazektomiji (1).

- osteogeni sarkom – 20–57 %,
- maligni melanom – 4 %.

Dejavniki, ki vplivajo na ugodno prognozično napoved, so:

- vrsta primarnega raka,
- nizek histološki gradus,
- odsotnost zasevkov v mediastinalnih bezgavkah,
- radikalna odstranitev (resekcija R0),
- odsotnost raka v mikroskopskih robovih odstranjenih zasevkov (odsotnost resekcije R1),
- dolg prosti časovni interval od odkritja primarnega raka do odkritja zasevkov oziroma časovni interval, daljši od 36 mesecev,
- majhno število pljučnih zasevkov,
- dolg pričakovani podvojitveni čas,
- starost bolnika manj kot 40 let.

Številne študije pa se pri tem tudi razhajajo. Zadnje nakazujejo, da prosti časovni interval in prisotnost multiplih zasevkov nista ključna dejavnika preživetja, temveč je v večini primerov najpomembnejša histologija primarnega tumorja. Prav tako se bolniki z ozdravljenim primarnim rakom in s ponovitvami pljučnih zasevkov klinično ugodno odzivajo na ponovne metastazektomije: 5-letno preživetje dose-

ga 46 %. Načeloma so bolniki po odstranitvi pljučnih zasevkov in recidivu zasevkov še vedno kandidati za ponovno operacijo (1, 2, 24–30).

ZAKLJUČEK

Ne glede na današnji medicinski napredek v zgodnjemu odkrivanju in uspešnejšem zdravljenju raka je boj proti razsejanim rakom še vedno eden izmed pomembnejših izzivov v onkološki kirurgiji. Bolnikov z ozdravljivim tovrstnim rakom je malo. Prisotnost oddaljenih zasevkov namreč v večini primerov pomeni napredovalo bolezen, pri kateri je kirurgija kot glavna izbira zdravljenja žal že neuspešna oziroma nezadovoljiva. V takih primerih ostaja edino učinkovito zdravljenje kemoterapija, kirurgija in radiologija (obsevanje) sta tu predvsem paliativnega pomena. Kljub temu pa v določenih primerih kirurška odstranitev pljučnih zasevkov ponuja ugodno prognozo. Tak izid lahko pričakujemo predvsem v skrbno izbrani populaciji bolnikov, pri katerih je bil primarni tumor uspešno zdravljen in je bila dosežena popolna odstranitev vseh zasevkov.

LITERATURA

1. Rebeka B. Secondary Lung Tumors. e-Medicine Journal. 2006. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/Med/topic2987.htm>
2. Nishikubo C. Management of pulmonary metastases. In: Haskell CM, ed. Cancer treatment. 5th ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2001. p. 1607–8.
3. Mcmanus K. Thoracic tumors. In: Spence RAJ, Johnston PG, eds. Oncology. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 308–10.
4. Hassan I. Lung, metastases. eMedicine Journal. 2006. Dosegljivo na: <http://www.emedicine.com/radio/topic404.htm>
5. Luce AJ, Hill CA. Metastatic malignant tumors. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Murray's & Nadel's Textbook of respiratory medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2005. p. 1401–9. Dosegljivo na: <http://www.mdconsult.com>
6. Harold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. Eur Radiol 1996; 6: 596–606.
7. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer 2003; 3: 453–8.
8. Rusch WV. Pulmonary metastasectomy: Current indications. Chest 1995; 107: 322–31.
9. Khan JH, McElhinney DB, Rahman SB, et al. Pulmonary metastases of endocrine origin: The role of surgery. Chest 1998; 114: 526–34.
10. Aquino SL. Imaging of metastatic disease to the thorax. Radiol Clin North Am 2005; 43 (3): 481–95.
11. Rusch WV. Lung metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Kastan MB, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier; 2008. p. 873–82. Dosegljivo na: <http://www.mdconsult.com>
12. Albes JM, Dohmen BM, Schott U, et al. Value of positron emission tomography for lung cancer staging. Eur J Surg Oncol 2002; 28 (1): 55–62.
13. Fanti S, Franchi R, Battista G. PET and PET-CT. State of the art and future prospects. Radiol Med 2005; 110 (1–2): 1–15.
14. Libshitz HI, North LB. Pulmonary metastases. Radiol Clin North Am 1982; 20 (3): 437–51.
15. Wright FW. Spontaneous pneumothorax and pulmonary malignant disease—a syndrome sometimes associated with cavitating tumours. Report of nine new cases, four with metastases and five with primary bronchial tumors. Clin Radiol 1976; 27 (2): 211–22.
16. Rugo HS. Oncology. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM Jr, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment. New York: McGraw-Hill Companies; 2008. Dosegljivo na: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=21374>
17. Yick D, Kamangar N, Wallace JM. Noninvasive Bronchoscopic Specimens in the Diagnosis of Lung Cancer. J Bronchology 2001; 8: 301–8.
18. Lopez L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. Ann Thorac Surg 1994; 57 (3): 555–8.
19. Smythe RW, Reznik IS, Putnam BJ. Lung. Pulmonary metastases. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, eds. Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Philadelphia: Saunders, An Imprint of Elsevier; 2007. p. 1724–6. Dosegljivo na: <http://www.mdconsult.com>
20. Martini N, McCormack PM. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. Chest Surg Clin N Amer 1998; 8: 13–27.
21. Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-assisted Thoracoscopic Surgery for resection of lung metastases. Chest 1998; 113: 2–5.
22. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg 2007; 205 (2): 231–8.
23. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). Lancet Oncol 2008; 9 (7): 621–8.
24. Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, et al. Factors influencing long term survival after lung metastasectomy. Ann Thorac Surg 1997; 63 (3): 777–84.
25. Veronesi G, Petrella F, Leo F, et al. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133 (4): 967–72.
26. Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. Ann Thorac Surg 1998; 65 (4): 909–12.
27. Zhang Y, Ding JA, Xie BX. Surgical management for pulmonary metastasis. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2005; 27 (3): 177–9.
28. Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. Acta Chir Belg 2001; 101 (6): 267–72.
29. Assouad J, Petkova B, Berna P, et al. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors. Ann Thorac Surg 2007; 84 (4): 1114–20.
30. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients. Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54 (2): 120–3.