

Pregledni prispevek/Review article

POMEN ZAMEJITVE BOLEZNI IN OCENA SPOSOBNOSTI BOLNIKA ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

THE VALUE OF STAGING AND ESTIMATING PATIENT'S CAPACITY FOR LUNG CANCER THERAPY

Lučka Debevec

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

Prispelo 2006-03-16, sprejeto 2006-06-13; ZDRAV VESTN 2006; 75: 389-99

Ključne besede *pljučni rak; zamejitev; ocena operabilnosti; zdravljenje*

Izvleček

Izhodišča

Resekcija omogoča najdaljše preživetje pri nedrobnoceličnem raku, kot podporno zdravljenje kemoterapiji in obsevanju pa tudi pri drobnoceličnem raku. Zato je smiselno iskati bolnike, ki imajo tehnično in medicinsko operabilen tumor. V ta namen je potrebno opraviti natančno zamejitev bolezni in oceniti sposobnost bolnika za nameravano operacijo. Poznavanje zmogljivosti in zanesljivosti posameznih preiskav ter njihovo smiselno zaporedje omogoča klinično zamejitev tumorja. Ta pa omogoča izbor najbolj primerne načina zdravljenja. Diagnostični postopek mora biti racionalen in čim manj obremenilen za bolnika, izbrani način zdravljenja pa koristen za bolnika v smislu ozdravitve, podaljšanja preživetja ali vsaj olajšanja težav.

Zaključki

Zamejitev temelji na TNM klasifikaciji tumorja. Pri poteku in obsegu zamejitve je potrebno skrbno oceniti in upoštevati sposobnost bolnika, predvsem njegovo klinično stanje, telesno zmogljivost, starost, spremljajoče bolezni in pljučno funkcijo ter oceniti odstranljivost tumorja s pomočjo slikovnih preiskav, kot so rentgensko slikanje, CT, MRI, PET, UZ in invazivskih preiskav: bronhoskopije, mediastinoskopije, mediastinotomije in (video)torakoskopije. Pred dokončno odločitvijo o načinu zdravljenja je potrebna mikroskopska opredelitev tumorja. Skrajna možnost za verifikacijo tumorja in oceno njegove odstranljivosti ostaja eksplorativna torakotomija. Pri odkrivanju oddaljenih zasevkov so poleg naštetih slikovnih preiskav uporabni scintigrafija skeleta, citološka punkcija tipljivih oz. dosegljivih sprememb v bezgavkah, koži, podkožju, kostnem mozgu, telesnih tekočinah in notranjih organih. Tudi iz spremenjenih vrednosti preiskav krvi, urina in drugih telesnih tekočin je mogoče sklepati na razsoj tumorja. Potrebno pa je upoštevati dejstvo, da negativni rezultati preiskav zasevkov zanesljivo ne izključujejo.

Key words *lung cancer; staging; operability; therapy*

Abstract

Background

Resection yields the best survival rate in non-small cell lung cancer, and also as an adjuvant therapy to chemotherapy and radiation in small-cell lung cancer. Therefore it is suitable to search for patients with technically and medically operable tumours. Therefore it is necessary to perform the correct staging and estimation of a patient's capacity for the intended surgery. Knowledge of the capability and reliability of singular investigations and their proper sequencing enables clinical staging of the tumour. The selection of the best treatment modality is based on the last factor. The diagnostic procedure should be rational and short, and the selected treatment useful for recovery, prolongation of survival or at least the relief of symptoms.

Conclusions

Staging is based on TNM tumour classification. In the process and extent of staging it is necessary to carefully estimate and consider the patient's capacity, particularly clinical condition, performance status, age, comorbidity and pulmonary function, and to assess tumour resectability by imaging (X-ray, CT, MRI, PET, US) and invasive investigations (bronchoscopy, cervical mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and [video]thoracoscopy). Before final selection of treatment, modality microscopic verification of the tumour is needed. Exploratory thoracotomy remains the ultimate possibility for verification and estimation of resectability. In addition to the imaging investigations mentioned, in searching for distant metastases the following are also useful: bone scanning, fine needle biopsy of palpable or reachable lesions of the lymph nodes, skin, bone marrow, body fluids and parenchymal organs. Laboratory tests of blood, urine and other bodily fluids may also indicate that the tumour has spread. It is necessary to take into account, that negative test results do not reliably exclude metastases.

Uvod

Resekcija je pri pljučnem raku tisti način zdravljenja, ki daje največ upanja za ozdravitev ali dolgotrajno preživetje ne glede na to, ali je to edini način zdravljenja ali pa je operacija dodana kemoterapiji. Pri nedrobnoceličnem raku je to večinoma edini način zdravljenja (1), pri drobnoceličnem pa podporno zdravljenje kemoterapiji in obsevanju (2). Zato je utemeljeno iskati take bolnike s pljučnim rakom, ki imajo bolezen še toliko omejeno, da je izvedljiva radikalna resekcija, se pravi odstranitev prizadetih pljučnih režnjev in področnih bezgavk. To so bolniki v zgodnjih stadijih bolezni, torej v stadijih I, II, in izbrani bolniki v stadiju IIIA. Takih bolnikov pa ni veliko. Velja ocena, da je samo slaba četrtina bolnikov s pljučnim rakom primernih za operativno zdravljenje (3).

Učbenik pljučnega raka (4) navaja, da ima že ob ugotovitvi bolezni 50 % bolnikov z nedrobnoceličnim rakom zasevke zunaj pljuč in nadaljnjih 10 do 15 % bolnikov napredovali neodstranljiv primarni tumor. Od vseh bolnikov z ugotovljenim nedrobnoceličnim pljučnim rakom jih lahko samo za 13 % pričakujemo, da se bodo pozdravili (5).

V Bolnišnici Golnik smo v letu 1996 obravnavali 345 bolnikov z novo odkritim pljučnim rakom (6); 77 izmed njih je bilo sprejetih na Kliniko za torakalno kirurgijo KC za operativno zdravljenje; pri 62 je bila opravljena resekcija (35 lobektomij, 5 bilobektomij, 22 pnevmonektomij), pri 6 samo mediastinoskopija kot uvodna diagnostična preiskava, ki je pokazala neodstranljiv tumor, pri 9 bolnikih pa eksplorativna torakotomija. Pet let je preživel 26 resekiranih in 1 neoperirani bolnik.

Da bi dosegli čim nižji odstotek nepotrebnih eksplorativnih torakotomij in bi operirali samo bolnike, pri katerih je dejansko izvedljiva resekcija, je potrebno opraviti natančno zamejitev bolezni in oceniti sposobnost bolnika, predvsem njegovih življenjsko pomembnih organov.

Klasifikacija TNM

Mednarodno uveljavljen sistem za določitev stadija, zamejitev bolezni, temelji na določitvi razširjenosti primarnega tumorja (T), prizadetosti področnih bezgavk (N) in prisotnosti oz. odsotnosti oddaljenih zasevkov

Razpr. 1. Klasifikacija pljučnega raka TNM.

Table 1. TNM classification of lung cancer.

TX	Maligne celice v izmečku ali bronhialnem izpirku; primarni tumor ni najden rentgensko ali bronhoskopsko. Presence of malignant cells in sputum or bronchial washing; primary tumour cannot be visualized by imaging or bronchoscopy.
T0	Ni znakov primarnega tumorja. No evidence of primary tumour.
TIS	Carcinoma in situ. Carcinoma in situ.
T1	Tumor ≤ 3 cm obdan s pljuči ali visceralno plevro; bronhoskopsko brez vraščanja v glavni bronhij. A tumour that is 3.0 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (not in the main bronchus).
T2	Tumor > 3 cm; tumor, ki zajema visceralno plevro ali povzroča atelektazo ali pnevmonitis, ki zajema manj kot pljučno krilo; bronhoskopsko je tumor oddaljen več kot 2 cm od glavne karine. A tumour with more than 3.0 cm in greatest dimension, invading the visceral pleura, associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that does not involve the entire lung, involves main bronchus 2.0 cm or more distal to the carina.
T3	Tumor, ki zajema torakalno steno, prepono, mediastinalno plevro, perikard, ne zajema srca, velikih žil, sapnika, požiralnika ali telesa vretenca; bronhoskopsko od glavne karine oddaljen manj kot 2 cm, vendar ne sega do same karine; atelektaza ali pnevmonitis pljučnega krila. A tumour that directly invades to the chest wall, diaphragm, mediastinal pleura, pericardium; a tumour in the main bronchus less than 2.0 cm distal to the carina associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung.
T4	Tumor, ki zajema mediastinum, srce, velike žile, sapnik, požiralnik, telo vretenca, razcepišče sapnika; prisoten maligni plevralni ali perikardialni izliv; satelitski tumor v istem pljučnem režnju kot primarni tumor. Tumour that invades mediastinum, heart, great vessels, trachea, oesophagus, vertebral body, carina; or tumour with a malignant pleural or pericardial effusion, or with satellite tumour nodule(s) within the ipsilateral primary-tumour lobe of the lung.
NX	Ni mogoče oceniti regionalnih bezgavk. Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	Ni metastaz v regionalnih bezgavkah. No regional lymph node metastasis.
N1	Metastaze v istostranskih peribronhialnih ali hilusnih bezgavkah. Metastasis to ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes.
N2	Metastaze v istostranskih mediastinalnih in subkarinalnih bezgavkah. Metastasis to ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes.
N3	Metastaze v drugostranskih mediastinalnih/hilusnih bezgavkah, metastaze v skalenusnih ali supraklavikularnih bezgavkah katerekoli strani. Metastasis to contralateral mediastinal, contralateral scalene, or supraclavicular lymph nodes.
MX	Ni mogoče oceniti oddaljenih metastaz. Presence of distant metastasis cannot be assessed.
M0	Ni oddaljenih metastaz. No distant metastasis present.
M1	Ugotovljene oddaljene metastaze. Distant metastasis.

(M). Zadnja revidirana klasifikacija TNM pljučnega raka je v veljavi od leta 1997 (7). Prikazana je na Razprednici 1.

Za dosledno in pravilno uporabo te klasifikacije velja poudariti naslednje: satelitski tumor v istem pljučnem režnju, kjer je najden primarni tumor, je T4; če je metastaza v drugem pljučnem režnju kot primarni tumor, je to M1; karcinoza plevre oz. perikarda je T4 ne glede na to, kako velik je sicer primarni tumor in v katerem režnju se nahaja; zasevki v istostranskih mediastinalnih in subkarinalnih bezgavkah so N2; zasevki v skalenusnih in supraklavikularnih bezgavkah so N3, v drugih vratnih, vseh ostalih perifernih in trebušnih bezgavkah pa M1.

Kombinacije po klasifikaciji TNM so razdeljene na štiri stadije, ki se označujejo z rimskimi številkami. Prvi trije stadiji se delijo na A in B podstadije (Razpr. 2). Razdelitev po stadijih praktično omogoča primerjavo rezultatov zdravljenja, ki bi bili glede na številne možnosti TNM kombinacij preveč razdrobljeni.

Razpr. 2. Klasifikacija po stadijih TNM.

Table 2. TNM classification stage grouping.

Stadij 0 / Stage 0	Carcinoma in situ / Carcinoma in situ
Stadij IA / Stage IA	T1 N0 M0
Stadij IB / Stage IB	T2 N0 M0
Stadij IIA / Stage IIA	T1 N1 M0
Stadij IIB / Stage IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0
Stadij IIIA / Stage IIIA	T3 N1 M0, T1-3 N2 M0
Stadij IIIB / Stage IIIB	T4 N0-3 M0, T1-4 N3 M0
Stadij IV / Stage IV	vsak T, vsak N, M1 / any T, any N, M1

Za klinično zamejitev bolezni so na voljo številne preiskave, vključno s kirurškimi posegi, kot so mediastinoskopija, mediastinotomija in VATS (video-assisted thoracoscopy), na podlagi katerih se določi klinični stadij TNM, ki ga označujemo s cTNM. Le-ta je podlaga za izbiro načina zdravljenja. V interesu bolnika je, da pride do odločitve glede najbolj primerne načina zdravljenja čim hitreje, na zanj najmanj obremenjujoč in najmanj tvegan način in, seveda, da je zamejitev pravilna, kar se potem z operacijo in mikroskopskim pregledom resektata tudi potrdi.

Po opravljeni histološki preiskavi odstranjenega tkiva se določi postkirurški/patomorfološki stadij, ki ga označujemo kot patološki stadij oz. pTNM. Stadij, določen po klasifikaciji pTNM, je natančnejši in pogosto drugačen, kot je cTNM. Petletno preživetje bolnikov, ki temelji na zamejitvi pTNM, je pri enakem stadiju praviloma boljše kot določeno po cTNM (8).

Prizadetost področnih bezgavk ne določa samo napovedi izida, ampak tudi odstranljivost: metastaze N1 so odstranljive, metastaze N3 pa praviloma ne. Pri metastazah N2 ni določenih meril, kdaj so odstranljive in kdaj ne, ker sedanja klasifikacija ne upošteva velikosti, števila in tudi ne priraščenosti na organe v okolici (9). Raznovrstnost stadija IIIA-N2 je vzrok za širok razpon ugotovljenega preživetja bolnikov v tem stadiju. Petletno preživetje bolnikov kliničnega stadija IIIA, pri katerih je bila ugotovljena prizadetost N2 bezgavk pred operacijo, je bilo samo 2 %, če pa so bile najde-

ne »slučajno« oz. »nepričakovano« (v angleški literaturi uporabljajo izraze »accidental« oz. »unexpected«) pri operaciji, pa 15 % do 30 % (10). To potrjujejo tudi slovenske izkušnje (11): pri 74 radikalno resekiranih bolnikih stadija IIIA-N2 v obdobju 1988–92, pri katerih so bile odkrite metastaze N2 šele pri operaciji, je bilo petletno preživetje 28 %.

AJCC (American Joint Committee on Cancer) (12) dodatno priporoča k stadiju pTNM še določitev R. Če sega tumor do reseksijskega roba, je verjetno, da je ostal ostanek (residuuum) tumorja v telesu. To dodatno označimo kot R1. Če pa je že operater ocenil, da dela tumorja ni odstranil, je to R2. Z R0 označujemo radikalno resekcijo in z RX takrat, kadar ni bilo mogoče ocenjevati morebitnega ostanka tumorja.

Sedanja zamejitev TNM je prilagojena predvsem potrebam kirurgije. Stadij T4 pomeni tumor, ki ni primeren za resekcijo ne glede na to, ali gre za T4 zaradi vraščanja v mediastinalne organe ali za karcinozo plevre. Pri izboru nekirurškega zdravljenja, obsevanja oz. kemoterapije, pa to ni vseeno. Tumorje T4 je mogoče obsevani z radikalnim odmerkom, če gre za vraščanje v mediastinum. Če gre T4 zaradi karcinoze plevre, tumor ni primeren za radikalno obsevanje oz. je primeren kvečjemu za obsevanje s paliativnim odmerkom, ker je za obsevanje z radikalnimi odmerki bolj pomemben volumen področja, ki ga je potrebno obsevani, kot pa stadij T in N (13). Razširjenost primarnega tumorja, torej T stadij, ki je sicer neodvisen napovedni dejavnik pri operiranih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom, se ni pokazal kot odločilen pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem v kombinaciji s kemoterapijo ali brez nje (14).

Potek in obseg zamejitve

Da bi opravili čim bolj natančno zamejitev bolezni pred odločitvijo za torakotomijo, so izdelali postopek zamejitve (angl. minimal staging). Njegov cilj je opraviti vse odločilne preiskave za ugotovitev odstranljivosti tumorja in čim manj nepotrebnih preiskav, ki bi obremenjevale bolnika, podaljševale čas do operacije in povečevale stroške. Pri bolnikih, pri katerih operacija očitno ne pride v poštev, so pa kandidati za obsevanje ali/in za kemoterapijo, je zamejitev enostavnejša kot pri tistih, kjer pride v poštev radikalna resekcija, še zlasti če gre za napredovali stadij bolezni. Pri odločanju za način zdravljenja je seveda vedno potrebno upoštevati tudi bolnikovo pljučno funkcijo, telesno zmogljivost, starost in spremljajoče bolezni. Vse to je lahko vzrok medicinski inoperabilnosti tumorja, obenem pa pomembno vpliva na preživetje.

V skladu z našimi možnostmi so bile že nekajkrat izdelane tudi slovenske smernice za obravnavo bolnikov s pljučnim rakom (15–18). V praksi pa je postopek zamejitve odvisen predvsem od dejanskih možnosti za izvedbo posameznih preiskav v določeni ustanovi, pa tudi njihova organizacija. Tam, kjer različni rentgenologi preiskujejo s CT prsni koš in glavo, pri eni preiskavi ni mogoče pregledati obojega. Če pa obe preiskavi izvajajo isti preiskovalci, kot se to dogaja na

manjših rentgenskih oddelkih, je z enkratnim dajanjem kontrasta mogoče pregledati tako prsni koš in zgornji del trebuha kot tudi glavo.

Vse preiskave, ki jih lahko uporabimo pri zamejitvi, pa nimajo enake teže, se pravi, niso enako občutljive, specifične in zanesljive. Poleg tega so odvisne tudi od usposobljenosti preiskovalca.

Klinično stanje bolnika

Klinično stanje se določi na podlagi anamneze in kliničnega pregleda. Oboje mora biti narejeno skrbno in usmerjeno na tiste odločilne podrobnosti, ki lahko odkrijejo sumljive znake neodstranljivosti ali vodijo k dodatnim preiskavam, ki sum potrdijo ali ovržejo. Pomen kliničnega stanja bolnika se marsikdaj nepravilno podcenjuje računajoč, da bo že CT pokazala morebitne znake neodstranljivosti tumorja.

Sindrom zgornje votle vene, razvit Pancoastov sindrom in ohromelost levega povratnega živca v zvezi z dokazanim rakom pljuč so znaki inoperabilnosti ne glede na to, ali so posledica primarnega tumorja ali povečanja področnih bezgavk.

Začetni znaki sindroma zgornje votle vene se kažejo z oteklino spodnjih vek, ki je vidna zjutraj in izgine kmalu po tem, ko bolnik vstane iz postelje. Če bolnika s tumorjem v predelu desnega zgornjega mediastinuma povprašamo po tem, bomo lahko to tudi zvedeli, sicer pa bolnik marsikdaj take otekline ne povezuje s tumorjem in je zato sam ne omeni.

Pancoast-Tobiasov sindrom sestavljajo tumor v zgornjem pljučnem režnju dorzalno, v predelu kosto-vertebralnega sulkusa (od tod tudi ime superior sulkus tumor), ki povzroča bolečine zaradi draženja brahialnega pleteža, in pa draženje simpatičnih vratnih ganglijev, kar se kaže kot Hornerjev sindrom. Tega sestavljajo: ptoza zgornje veke, mioza, enoftalmus ter anhidroza, vse na prizadeti strani. Začetni Hornerjev sindrom se lahko kaže samo z razliko potenja na obeh straneh čela, še preden je pri običajni svetlobi očitna razlika v velikosti zenic.

Motnje požiranja so lahko posledica pritiska na požiralnik ali pa posledica odpovedi povratnega živca, levega mnogo pogostejše kot desnega. Hripavost zaradi prizadetosti povratnega živca je včasih tako slabo izražena, da se zdi, da z glasom ni nič narobe. Tudi pri bronhoskopiji je včasih težko oceniti omejeno gibljivost glasilke. Bolnik pa bo povedal, da se mu pogosto zaleti tekočina, če ga po tem vprašamo.

Pljučni rak je izmed vseh vrst tumorjev najpogostejše povezan s paraneoplastičnim sindromom. Ta je pri drobnoceličnem raku pogostejši kot pri nedrobnoceličnem. Kar pri 10 do 20 % bolnikov s pljučnim rakom lahko najdemo znake različnih paraneoplastičnih pojavov (19). Vzrok zanje so ektopično izločanje biološko aktivnih peptidov, citokinov in protiteles. Znaki paraneoplastičnega sindroma postanejo bolj izraziti takrat, kadar gre za razsoj po telesu. Sicer pa lahko verjamemo, da gre res za paraneoplastični pojav šele takrat, kadar izključimo siceršnje vzroke za tak pojav, potrdimo pa s tem, da simptomi po zdravljenju tumorja nazadujejo oz. minejo.

Telesna zmogljivost

Bistvena značilnost kliničnega stanja bolnika je njegova telesna zmogljivost, ki jo označimo kot t. i. performance status, s kratico PS. Ta je rezultat razširjenosti tumorja, spremljajočih bolezni, prebolelih bolezni oz. poškodb, starosti in iatrogenih vplivov (operacije, obsevanja, kemoterapije in drugega zdravljenja). PS je poleg stadija najbolj zanesljiv napovedni dejavnik pljučnega raka, ki odločilno vpliva tudi na izbor načina zdravljenja (20–22). V praksi se uporabljata dve lestvici za oceno PS. Karnofsky performance status, ki ga označujejo tudi s KPS, je v rutinski uporabi že od leta 1949 dalje, in pa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, imenovan tudi Zubrod) PS, ki se uporablja v zadnjih desetletjih. Ta sistem za oceno PS priporoča tudi Svetovna zdravstvena organizacija, zato zanj namesto ECOG uporabljajo oznako WHO.

Razpr. 3. *Primerjava telesne zmogljivosti (PS) po Karnofskem in ECOG.*

Table 3. *Performance status criteria – Karnofsky vs. ECOG.*

Telesna zmogljivost (PS) Performance status	Karnofsky	ECOG
Normalna zmogljivost brez simptomov, brez znakov bolezni Normal activity, without symptoms; no evidence of disease	100	0 asimptomatski asymptomatic
Normalna aktivnost, blagi simptomi ali znaki bolezni Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease	90	1 simptomatski, povsem pokreten symptomatic, fully ambulatory
Sposoben normalne aktivnosti, vendar z naporom Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease	80	1
Skrbi sam zase, ni sposoben normalne aktivnosti in aktivnega dela (službe) Able to care for personal needs, unable to undertake normal activity and work	70	2 simptomatski < 50 % dneva v postelji symptomatic, in bed less than 50 % of the day
Občasno potrebuje pomoč, vendar večinoma sam skrbi zase Periodically needs help, in general able to care for oneself	60	2
Potrebuje pomoč, nego in pogosto zdravniško oskrbo Needs help, home care and frequent medical care	50	3 simptomatski, > 50 % dneva v postelji symptomatic in bed more than 50 % of the day
Vezen na posteljo, stalno potrebuje pomoč in nego Bedridden, needs constant help and care	40	3
Hudo bolan, potrebuje bolnišnično oskrbo in ne more vstati iz postelje Disabled, needs hospital care, cannot get out of bed	30	4 nepokreten, ne more vstati iz postelje disabled, cannot get out of bed
Hudo bolan, potrebuje bolnišnično zdravljenje in aktivno pomoč Disabled, needs hospital care and active help	20	4
Umirajoč Moribund	10	4

KPS ima 10 padajočih stopenj od 100 do 10, pri čemer pomeni 100 normalno stanje brez znakov bolezni in 10 umirajočega bolnika. Nasprotno pa ima PS po lestvici ECOG naraščajočih 5 stopenj od 0 do 4, pri čemer pomeni 0 asimptomatskega bolnika in 4 nepokretnega bolnika. Razmerje med obema lestvicama je razvidno na Razpredelnici 3.

Starost

Pogosto najdemo v strokovni literaturi prispevke, ki posebej obravnavajo zdravljenje pljučnega raka pri starejših bolnikih. Pri tem je starostna meja različna. Populacijska statistika šteje kot starejše osebe po dopolnjenem 65. letu. Tudi v strokovni literaturi je večinoma upoštevana ta starostna meja (23, 24), vendar najdemo predvsem v novejših člankih mejo 70 let (25, 26). Starost pokaže svoje specifične lastnosti predvsem v zvezi z načinom zdravljenja. Pri kirurškem načinu je odločilni dejavnik sposobnost bolnika za anestezijo in resekcijo. Ob pravilni predoperativni oceni stanja bolnikovega srca, ožilja, pljuč in presnovnih motenj ter ob upoštevanju vseh spremljajočih bolezni po samem posegu ni bistvene razlike. Dejstvo je, da se pri starejših bolnikih večinoma odločajo za operacijo bolj previdno in bolj kritično do nejasnih izvidov ključnih preiskav za oceno tehnične in medicinske operabilnosti. Pri bolnikih, starih nad 85 let, kjer je pričakovano preživetje tudi brez raka lahko negotovo, so pomisleki pred resekcijo, ki bi bila sicer možna, nedvomno upravičeni, še zlasti, kadar gre za počasno rastoč tumor, ki ne povzroča težav. Sicer pa navedajo pri starih nad 80 let relativno več ploščatoceličnega raka, pri starostnikih nad 65 let pa tudi več omejenih stadijev (23).

Drugače je pri starejših bolnikih glede kemoterapije pljučnega raka. Sposobnost regeneracije kostnega mozga z leti upada, kar ima za posledico počasnejšo normalizacijo krvne slike po kemoterapiji. Poleg tega se zaradi slabše resorpcije in spremenjene razporeditve citostatikov farmakokinetika zaradi slabše funkcije ledvic lahko spremeni (27). Vendar je razlika preživetja očitna šele v starostni skupini nad 75 let (28), kar pa je povezano tudi s slabšim PS in številnimi spremljajočimi boleznimi v tej starosti. Prevalenca spremljajočih bolezni je pri nedrobnoceličnem pljučnem raku dvakrat tolikšna kot v splošni populaciji iste starosti (29). To se upošteva pri sestavi in odmerjanju kemoterapije, zato se dajejo vsaj 25 % nižji odmerki kot sicer.

Tudi pri obsevanju se upošteva visoka starost; zato se redkeje odloča za obsevanje z radikalnim odmerkom.

Spremljajoče bolezni

Spremljajoče bolezni, s tujko komorbidnost, je pri bolnikih s pljučnim rakom pogosto odločilni dejavnik pri izbiri in izvajanju zdravljenja, vpliva pa tudi na trajanje in kakovost preživetja. Dejstvo je, da z naraščajočo starostjo narašča incidenca raka, hkrati pa tudi komorbidnost. Bolniki s pljučnim rakom so večinoma dolgotrajni kadilci in imajo zaradi tega v starosti, ko se odkrije rak, praviloma tudi bolezni pljuč, srca in ožilja.

Obstaja več sistemov za ocenjevanje komorbidnosti pri različnih boleznih. Pri raku je najbolj uveljavljen indeks Mary Charlsonove, ki ga označujejo s CI (Charlson Index) ali CCI (Charlson Comorbidity Index). Manj primerni so se pokazali sistem Kaplan-Feinstein (30), CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) in ICED (Index of Coexistent Diseases) (30, 31). Charlsonova in sod. (36) so razvili svoj indeks na bolnicah z rakom dojke. Ugotovili so, da so imele najkrajše preživetje bolnice z razsojem metastaz in aidsom, dokaj kratko z izrazito jetrno okvaro, malo pa so npr. vplivali srčna dekompenzacija, srčni infarkt in diabetes. Temu primerno so sestavili uravnoteženi indeks komorbidnosti, ki ima stopnje 1, 2, 3 in 6 za posamezne bolezni, kot je razvidno na Razpredelnici 4. Pri več spremljajočih boleznih se stopnje seštevajo. Nadalje so avtorji ugotovili, da je vplivala na preživetje tudi starost. Vsakih 10 let nad 40 let pomeni 1 stopnjo, ki se prišteje k seštevku stopenj spremljajočih bolezni. Pri sledenju bolnikov do 5 let starost ni pomemben dejavnik umrljivosti in se zato dodatnih stopenj ne prišteva. Indeks Charlsonove se je pokazal kot napovedni dejavnik pri operiranih bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (33–35).

Razpr. 4. *Indeks komorbidnosti (CI) po Mary Charlsonovi in sod. (32).*

Table 4. *Charlson comorbidity index (CI).*

Stopnje CI CI stages	Bolezni Diseases
1	Srčni infarkt / Myocardial infarct Srčna dekompenzacija / Congestive heart failure Bolezen perifernih žil / Peripheral vascular disease Cerebrovaskularna bolezen / Cerebrovascular disease Demenca / Dementia Kronična pljučna bolezen / Chronic pulmonary disease Bolezen vezivnega tkiva / Connective tissue disease Ulkusna bolezen / Ulcer disease Jetrna bolezen (blaga) / Liver disease (mild) Diabetes / Diabetes
2	Hemiplegija / Hemiplegia Zmerna ali težka bolezen ledvic / Moderate or severe renal disease Diabetes s končno okvaro organa / Diabetes with end organ damage Kateri koli tumor / Any tumour Levkemija / Leukemia Limfom / Lymphoma
3	Zmerna ali težka bolezen jeter / Moderate or severe liver disease
6	Metastaze solidnega tumorja / Metastatic solid tumour AIDS / AIDS

Pljučna funkcija

Pljučna funkcija je pri pljučnem raku odločilni dejavnik tako pri odločitvi za operacijo kot pri določitvi obsega resekcije. Že sama torakotomija brez resekcije zmanjša vitalno kapaciteto za približno eno četrtino, vendar se znižanje običajno normalizira po 6 do 8 tednih. Zmanjšana vitalna kapaciteta po operaciji je posledica spremenjene podajnosti (compliance) stene prsnega koša in povečanega dihalnega dela zaradi operativne rane in bolečine. V prvih dneh po operaciji pripomorejo k temu še ležanje in mišični relaksanti, ki so bili uporabljeni pri anesteziji. Torakalna po-

dajnost pade v prvih treh dneh po operaciji za 47 %, dihalno delo se poveča za 143 % ne glede na to, ali gre tudi za resekcijo pljuč ali ne (36).

Pljučna funkcija pred operacijo se oceni na podlagi spirometrije (FVC, FEV₁), difuzijske kapacitete (DLCO), plinske analize arterijske krvi, perfuzijsko-ventilacijske scintigrafije pljuč in maksimalne porabe kisika.

Od spirometričnih vrednosti je najpomembnejši FEV₁. Če je ta > 80 % norme, potem pljučna resekcija funkcionalno ni vprašljiva. Dodatne preiskave pljučne funkcije niso nujno potrebne, če sta tako FEV₁ kot tudi DLCO > 60 % norme (37). Z nižanjem vrednosti FEV₁ narašča verjetnost zapletov in tudi smrti po resekciji (38). Tudi za znižano vrednost DLCO velja, da je povezana s porastom zapletov in večjo umrljivostjo (39). Za pnevmonektomijo priporočajo minimalni FEV₁ 2000 ml, za lobektomijo 1500 ml (40). Seveda so to absolutne vrednosti. Normalne spirometrične vrednosti so določene glede na spol, starost in telesno višino. Zato so lahko pri osebah majhne postavbe tudi manjše absolutne vrednosti dovolj velike za resekcijo.

V normalnih razmerah desno pljučno krilo predstavlja 55 %, levo pa 45 % dihalne funkcije (37). Pri resekciji se ta zmanjša za vsak odstranjeni segment za 1/19 oz. 5,26 % (41). Pri raku pa je lahko že pred operacijo pljučna funkcija na prizadetem delu pljuč drugačna zaradi atelektaze, prizadetosti pljučne arterije, pnevmonitisa ali emfizema, zaradi česar so izmerjene vrednosti neenakomerno porazdeljene na obe polovici pljuč. Zato je problematično vnaprej izračunati zmanjšanje funkcije zaradi resekcije. Ugotovili so, da pnevmonektomija povzroči končno zmanjšanje pljučne funkcije za 33 %, lobektomija pa lahko tudi manj kot 10 % (38). Pri ocenjevanju področne pljučne funkcije je najbolj uporabna perfuzijsko-ventilacijska scintigrafija pljuč (36).

Ni jasnega soglasja o minimalni pričakovani vrednosti FEV₁ po pnevmonektomiji, pri kateri je tveganje za bolnika še sprejemljivo, in ni preveč ogrožena kakovost njegovega življenja. Navajajo vrednosti 1000 ml (42), 800 ml (43) in celo samo 700 ml v primerih, ko je poraba kisika najmanj 10 ml/kg/min (44).

Kadar obseg resekcije vnaprej ni povsem določen, je nujno potrebno izračunati pričakovani FEV₁ kar najbolj natančno za omejeno in širšo resekcijo, da se potem operater pri operaciji lahko odloči glede na dejansko stanje.

Rentgensko slikanje

Rentgensko slikanje prsnega koša je običajno začetna preiskava pri raku pljuč. Daje nam osnovne podatke o legi in velikosti tumorja ter o posledicah, ki jih ta povzroča na pljučih, plevri, torakalni steni, mediastinumu in osrčniku. Navzočnost plevralnega ali/in perikardialnega izliva zaradi karcinoze, široka senca mediastinuma zaradi napredovalega primarnega tumorja ali obojestransko povečanih metastatskih mediastinalnih bezgavk, tumorske spremembe na obeh pljučnih krilih, destrukcija vretenca pri Pancoastovem tumorju, so znaki neodstranljivosti tumorja.

Destrukcija enega ali več reber ob primarnem tumorju, zožitev sapnika zaradi pljučnega tumorja oz. mediastinalnih bezgavk (ne pa zaradi strume!), relaksirana prepona zaradi ohromitve preponskega živca zaradi tumorja in povečane mediastinalne bezgavke na prizadeti strani so znak napredovalega raka, ne pomenijo pa nujno neodstranljivosti. Potrebne so dodatne preiskave, ki pokažejo, ali je morda rak le odstranljiv. Od klasičnih rentgenskih preiskav pride v poštev samo še ezofagografija, medtem ko se tomografija, angiografija, diagnostični pnevmotoraks in pnevmomediastinum ob današnjih možnostih slikanja s CT ne uporabljajo več.

Za oceno odstranljivosti tumorja morajo biti rentgenske slike stare največ 1 do 2 tedna, posnete v P-A in stranski projekciji, ustrezne kakovosti in velikosti, da je na njih mogoče pregledati vsa področja prsnega koša, tudi kosti zunaj tumorske sence, morebitne spremembe v dojkah in v pazduhah, pa tudi področja pod prepono, če so na sliki prikazana. Ker pljučni rak pogosto in zgodaj zaseva v druge organe, lahko tudi na običajnih rentgenskih slikah pljuč najdemo znake oddaljenih zasevkov, ki pomenijo medicinsko inoperabilnost. Pri oceni pljučnega parenhima je potrebno upoštevati dejstvo, da se na rentgenogramih redkokdaj vidijo spremembe, manjše od 1 cm, če niso bistveno drugačne gostote od okolice (45).

Računalniška tomografija (CT)

CT prsnega koša je »brez konkurence« tista preiskava pri pljučnem raku, ki največkrat odloča o tem, ali je resekcija mogoča, in tudi o tem, kakšen obseg resekcije je potreben. Pri centralnih tumorjih je poleg nje odločilen še izvid bronhoskopije. Načelno so tumorji stadija T4 neodstranljivi zaradi invazije vretenca ali mediastinalnih struktur (srca, velikih žil, sapnika in požiralnika). Le izjemoma uspe radikalna resekcija vsega prizadetega področja (46).

Žal ni popolnoma zanesljivih CT meril za odstranljivost tumorja od mediastinuma. Glazer in sod. (47) navajajo 3 merila: manj kot 3 cm dolg stik tumorja z mediastinomom, ohranjeno plast maščobnega tkiva med tumorjem in mediastinomom in manj kot 90 stopinj oboda aorte v stiku s tumorjem. Če je stik večji, je neodstranljivost verjetnejša, ne pa absolutno dokazana (48). Tudi zadebelitev plevre ali perikarda nista zanesljiv dokaz niti invazije niti neodstranljivosti (49). Obliteracija pljučnih ven je znak širjenja tumorja preko vene v perikard, pri čemer je obliteracija zgornje vene zanesljivejši znak kot spodnje (50). Vraščanje tumorja v mediastinum, ugotovljeno s CT, po mnenju nekaterih avtorjev ni dovolj zanesljiva diagnoza, da bi samo zaradi CT izvida bolniku odrekli kirurško zdravljenje (49).

Pri ocenjevanju odstranljivosti tumorja, ki vrašča v torakalno steno, je manj problemov, ker so to tumorji stadija T3, ki so načelno odstranljivi. Odločitev za operacijo pa je odvisna od stališča in prakse posameznega kirurga (45). Stik tumorja s plevro, tudi če je ta zadebeljena, še ne dokazuje vraščanja vanjo. Če je področje stika večje in zadebelitev plevre obširnejša, še

zlasti če je zabrisana ekstraplevralna maščoba, je invazija v parietalno plevro verjetnejša. Kot znak invazije navajajo naslednje spremembe na CT: topi kot stika med tumorjem in torakalno steno, zadebelitev plevre, izginotje plasti maščevja in navzočnost mehkega tkiva ekstraplevralno (51). Najbolj značilen znak vraščanja v torakalno steno pa je predvsem bolečina na tem mestu (52). Pri tem je Pancoastov tumor posebna vrsta perifernega tumorja, ki vrašča v torakalno steno. Zaradi sredinske lege dorzalno je lahko prizadeto tudi vretence. To pa predstavlja stadij T4, ki ni več primeren za resekcijo.

Pri ocenjevanju odstranljivosti pljučnega tumorja je pomembno tudi stanje mediastinalnih bezgavk na nasprotni strani prsnega koša. Če so prizadete te, gre za stadij N3. To pa pomeni, da z enostransko torakotomijo tumorski proces v celoti ni odstranljiv. Pri ocenjevanju prizadetosti bezgavk je odločilna njihova velikost. Zaradi različne lege v prostoru je vzdolžni premer lahko povsem različen, zato je zanesljivo izmerljiv le prečni premer. Čeprav sta opisani tudi sprememba gostote in omejenost od okolice kot lastnosti, ki so lahko znak za metastatsko prizadetost, je priznано kot edino praktično uporabno merilo prečni premer. Normalna velikost prečnega premera »zdrave« bezgavke je na CT med 5 in 11 mm (53). Največje bezgavke so v subkarinalnem in desnem traheobronhialnem področju, vendar velja kot največja normalna velikost mediastinalnih bezgavk 10 mm (54).

Bezgakve so lahko povečane tudi zaradi drugih vzrokov, ne samo zaradi metastaz v njih: tuberkuloze, histoplazmoze, pnevmokonioze, sarkoidoze, najpogostejše pa zaradi reaktivne hiperplazije, ki pogosto spremlja obstruktivni pnevmonitis in atelektazo zaradi tumorja. Polovica do dve tretjini povečanih bezgavk pri takem pnevmonitisu in atelektazi ni metastatskih (55–57).

Velikost bezgavk nad 10 mm na nasprotni strani mediastinuma še ni dokaz, da so v njih metastaze, ampak je le indikacija za invazivne preiskave, ki šele lahko dokažejo metastaze in s tem tudi inoperabilnost tumorskega procesa. Velja pa poudariti, da je verjetnost metastaz v normalno velikih bezgavkah, se pravi premera do 1 cm, bistveno večja pri centralnih kot pri perifernih tumorjih, in da je večja pri žlezem kot pri ploščatoceličnem raku (58).

Magnetna resonanca (MRI)

Slikanje z magnetno resonanco ima pri pljučnem raku nekaj prednosti pa tudi pomanjkljivosti v primerjavi s CT. Prednost je predvsem večja občutljivost za različno gostoto tkiva, kar omogoča boljše oceno prizadetosti mehkih tkiv. Steno velikih žil je mogoče dobro videti tudi brez kontrastnega sredstva. Prednost pred CT je možnost snemanja v različnih ravninah. Na drugi strani pa ima MRI slabšo prostorsko razporeditev in daljše čase skeniranja. Zato so motnje zaradi dihanja in srčnega utripanja izrazitejše. Prostorska razporeditev je v primerjavi z novjšimi CT nižja za 5- do 10-krat. Zato in ne samo zaradi višje cene preiskave in omejitve zaradi kovinskih tujkov v telesu (ko-

vinske proteze, zobne prevleke, ostanki eksplozivnih teles) – se MRI toraksa uporablja pri pljučnem raku samo v posebnih primerih in ne nadomešča rutinske uporabe CT za oceno odstranljivosti.

Pri oceni vraščanja tumorja v mediastinum je MRI natančnejša glede prizadetosti mediastinalnega maščevja, velikih žil, pljučnih ven, prek katerih tumor vrašča v perikard oz. levi atrij, pa tudi v razcepišče sapnika. Sicer pa so v literaturi navedeni naslednji podatki o natančnosti ocene prizadetosti mediastinalnih struktur: pri MRI 50–93 % in pri CT 56–89 % (49).

Pri oceni prizadetosti torakalne stene sta obe preiskavi približno enako zmogljivi. Izjemo predstavlja Pancoastov tumor, pri katerem MRI natančneje prikaže prizadetost vene in arterije subklavije, brahialnega pleteža in vraščanje tumorja ob živcih v vretence (59). Natančnost ocene je bila pri MRI 94 %, pri CT samo 63 % (60). Proliferacija veziva okoli tumorja, t. i. desmoplastična reakcija, ki se lepo prikaže na MRI, je lahko vzrok, da čezmerno ocenimo razširjenost (61). Natančnost MRI in CT pri oceni metastaz v mediastinalnih in hilusnih bezgavkah je skoraj enaka, občutljivost 48 % oz. 52 %, specifičnost 64 % oz. 69 % (62). MRI pa slabše prikaže kalcinacije v bezgavkah, kar lahko zavede k sklepu, da gre za metastazo, čeprav gre za povečano kalcinirano benigno bezgavko (49).

Pri zamejitvi tumorja s CT in MRI je pomembno tudi subjektivno ocenjevanje posameznih preiskovalcev, kar vpliva na odstotek pravih ocen (63).

Pozitronska emisijska tomografija (PET)

PET je radioizotopna preiskava, ki pokaže umestitev in presnovno dejavnost tumorske spremembe. Kot izotopni označevalec se največkrat uporablja izotop fluor-18, ki je vezan na deoksigrlikozo (fluor-18-deoksigrlikozo), od tod tudi ime FDG oz. FDG-PET. Maligne celice v primerjavi z zdravimi celicami močneje kopičijo glukozo. Pri PET se ugotavlja kopičenje glukoze, pri kateri je -OH skupina zamenjana s fluorjem-18. Ta kratkoživi izotop (njegova razpolovna doba je komaj 110 minut) oddaja elektron s pozitivnim nabojem (pozitron), ki se nevtralizira z negativnim elektronom, pri tem pa se energija sprošča kot dva gama žarka, kar registriramo s posebnim PET skenerjem ali z dvoglavo gama kamero (64). Zaradi tako kratke razpolovne dobe je praktično mogoče izvajati to preiskavo nekako v krogu do 200 km od mesta pridobivanja fluorja-18. Ciklotron, v katerem se ta izotop pridobiva, je draga naprava, kar dodatno poveča stroške preiskave PET. V Sloveniji to preiskavo izvajajo z gama kamero v SB Maribor, pri čemer uporabljajo FDG, pripeljana iz Celovca.

Povečano kopičenje FDG je v sorazmerju z intenzivnostjo rasti tumorja in njegovo agresivnostjo (65). Zato je logično, da pri počasi rastočih pljučnih tumorjih, npr. pri karcinoidu in pri bronhioloalveolarnem karcinomu ta preiskava ni zanesljiva (66, 67).

FDG-PET se največkrat uporablja za oceno prizadetosti mediastinalnih bezgavk in okroglih pljučnih sprememb. Preiskava se je izkazala kot zanesljiva pri spre-

membah, velikih nad 1 cm, kjer sta bili občutljivost in specifičnost okoli 90 %, po nekaterih avtorjih celo 100 % (68), kar je več kot pri preiskavah s CT oz. MRI. Lažno pozitivne rezultate te preiskave lahko povzroči tuberkuloza, sarkoidoza, različne druge granulomatoze, pnevmokonioze, vnetne bolezni (bakterijske, glivične). Ker »slučajne« metastaze v mediastinalnih bezgavkah niso kontraindikacija za resekcijo, v primeru negativne PET mediastinoskopija pred torakotomijo ni potrebna (69).

Manj uporabna je PET pri ocenjevanju primarnega tumorja in prizadetosti plevre. Plevralni izliv je ceneje, enostavnejše in bolj zanesljivo punktirati in/ali opraviti biopsijo plevre ter preiskati mikroskopsko, čeprav so s PET dokaj zanesljivo razlikovali med malignomskim in nemalignomskim izlivom (70, 71).

S PET se sočasno lahko odkrijejo tudi oddaljene metastaze v kosteh, zato običajna scintigrafija skeleta s Tc-99m ni potrebna. PET se je pokazala celo kot bolj natančna preiskava od scintigrafije s Tc-99m (72, 73). Razvili so napravo PET/CT, ki sočasno posname CT in razporeditev FDG. Ugotavljanje prizadetosti področnih bezgavk s PET/CT-jem je bilo boljše kot pri primerjavi CT in PET izvidov (74). S PET se tudi ugotavlja učinek neoadjuvantne kemoterapije in laže izberejo bolniki za nadaljnje zdravljenje (75).

Ultrazvok

Običajna ultrazvočna preiskava je zelo koristna za ocenjevanje trebušnih organov, za ocenjevanje torakalnih organov pri pljučnem raku pa nima odločilne vloge. Izjema je le ugotavljanje navzočnosti plevralnega in perikardialnega izliva in koristnost pri izbiri mesta za punkcijo.

Ultrazvočna preiskava pretoka (Doppler) jugularne, subklavije in aksilarne vene je dopolnilna preiskava prizadetosti zgornje votle vene. Ultrazvočna preiskava skozi požiralnik (transezofagealni ultrazvok, EUZ) spada med invazijske preiskovalne metode. Koristna je pri oceni mediastinalnih bezgavk, ki pri mediastinoskopiji niso dosegljive (76). Uporabna je pri oceni operabilnosti centralnih tumorjev (77) pa tudi drugih bolezenskih procesov, kot so ciste in anevrizme (78, 79).

Bronhoskopija

Bronhoskopija je poleg rentgenskega slikanja najbolj uporabljana preiskava pri pljučnem raku. Spada med obvezne preiskave pred kirurškim zdravljenjem tudi pri periferno ležečih tumorjih, ki jih sicer skozi bronhoskop ni mogoče vselej doseči. Z upogljivim bronhoskopom je mogoč pregled in odvzem biopsije do segmentnih in subsegmentnih bronhijev. Možni so različni načini biopsije skozi steno bronhijev distalno od vidnega polja, pa tudi ocena in igelna biopsija hilusnih in mediastinalnih bezgavk. Za ugotavljanje lege bioptičnega instrumenta uporabljamo diaskopijo in/ali endoskopski ultrazvok.

Bronhoskopska zamejitev primarnega tumorja je naslednja: tumor, omejen na lobarni bronhij, je stadij T1; tumor v glavnem bronhiju več kot 2 cm distalno od karine je T2; če je v glavnem bronhiju manj kot

2 cm od karine, vendar same karine ne zajema, je T3; tumor, ki zajema karino, pa je T4. Stadij T3 je običajno še odstranljiv, T4 pa je le izjemoma odstranljiv in ima malo možnosti za daljše preživetje.

Punkcija skozi bronhialno steno (perbronhialna punkcija, angl. transbronchial needle aspiration, TBNA) ima večje možnosti za uporaben punkt, če se opravi po opravljeni CT, ki pokaže, katere bezgavke so povečane oziroma, kje natančno leži pljučni ali mediastinalni tumor. Če so vidni znaki pritiska na stene bronhijev ali če so razširjena njihova razcepišča, je TBNA potrebna pri vseh bolnikih, pri katerih je predvidena operacija (80). Punkt TBNA mora vsebovati limfocite, sicer ga ne moremo šteti za uporabnega in negativnega (81). Za TBNA so dosegljive mediastinalne bezgavke ob traheji obojestransko in pod karino. S TBNA je tako mogoče povečati občutljivost bronhoskopije v diagnostiki pljučnega raka (82) kot tudi izboljšati zamejitev stadija N (83).

Boljše rezultate TBNA je mogoče doseči z dodatno ultrazvočno preiskavo, ki se imenuje endobronhialni ultrazvok (EBUZ). Z njim je mogoče ocenjevati steno bronhijev pa tudi pljuča in mediastinum do približno 5 cm okoli bronhijev. Pri tem niti bolnik niti zdravnik, ki EBUZ izvaja, nista izpostavljena ionizirajočim žarkom, kot se to dogaja pri diaskopski ali CT kontroli bronhoskopije oz. biopsije. Primerjava običajne TBNA in EBUZ TBNA je pokazala značilno večjo uspešnost ugotavljanja metastaz v bezgavkah vseh področij mediastinuma, razen v subkarinalnem področju (84). EBUZ se je pokazal približno tako zanesljiv kot EUZ. Kombinacija obeh preiskav je dala podobne rezultate kot mediastinoskopija (85). Velika pomanjkljivost EBUZ-a pa je dejstvo, da je potrebno veliko vaje, preden preiskovalec doseže potrebno izurjenost (86).

Pertorakalna igelna biopsija

Punkcija tumorskih sprememb skozi steno prsnega koša se izvaja takrat, kadar te niso dosegljive bronhoskopski biopsiji, krtačenju ali TBNA. Za zamejitev ugotovljenega pljučnega raka jo naredimo v primeru, ko hočemo ugotoviti, ali je sprememba zunaj primarnega tumorja zasevek, tumor druge vrste ali pa je netumorskega izvora.

Mediastinoskopija, mediastinotomija, torakoskopija

Cervikalno mediastinoskopijo skozi zarezo rano nad jugulumom sestavlja digitalna eksploracija v dosegu preiskovalčevega prsta in nato ogled pretrahealnega področja skozi mediastinoskop do odcepa obeh zgornjih (od glavnih) bronhijev. Biopsija mediastinalnih bezgavk je možna obojestransko v področju 1 (visoke mediastinalne), 2 (zgornje paratrahealne), 4 (spodnje paratrahealne), 7 (subkarinalne), včasih tudi 3 (prevaskularne in retrotrahealne), na desni strani tudi 10 (hilarne). Pri razširjeni vratni mediastinoskopiji (extended cervical mediastinoscopy) je mogoče pregledati še subaortno področje (87). Za ugotavljanje stanja v subaortnem področju se lahko naredi paraster-

nalna mediastinotomija (88). Področja mediastinalnih bezgavk, ki so obojestransko dosegljiva z VATS-om, so: 7 (subkarinalne), 8 (paraefozagealne), 9 (ob pulmonalnem ligamentu) in 10 (hilarne). Na desni strani so praviloma bezgavke dosegljive v področju 2 (zgornje paratrahealne), 3 (prevaskularne in retrotrahealne) in 4 (spodnje paratrahealne). Praviloma so na levi strani z VATS-om dosegljiva področja 5 (subaortne) in 6 (paraaortne), le včasih tudi 2 (zgornje paratrahealne), 3 (prevaskularne in retrotrahealne) in 4 (spodnje paratrahealne) (89).

Nobena od invazivskih preiskav ni 100-odstotno občutljiva (90). Zato se lahko kljub opravljenim ustreznim preiskavam dogodi, da tumor ni radikalno odstranljiv. Dilema, ki se pojavlja pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom, je predvsem v tem, kako daleč se spuščati v zaporedje naštetih preiskav in s tem izgubljeni čas pred napotitvijo bolnika na operacijo. V naših razmerah, ko v Bolnišnici Golnik nimamo kirurga in ne izvajamo mediastinoskopije in VATS, ampak navadno torakoskopijo, se odločitev za nadaljnje invazivne preiskave sprejme na timskem konziliju.

Eksplorativna torakotomija

Eksplorativna torakotomija je skrajna možnost za dokončno ugotovitev, da ima bolnik dejansko maligni tumor. Pri vseh možnostih za diagnostiko in biopsijo je to danes potrebno redkokdaj. Če ni nobene možnosti za ustrezno zdravljenje, je eksplorativna torakotomija kar (pre)velika cena za dokaz tumorja. Za bolnika je bistvenega pomena, ali se bo po ugotovljeni diagnozi drugače zdravil. Če je vprašanje drobno- ali nedrobnocelični rak, ki ju zdravimo različno tako glede sestave kemoterapije kot glede zaporedja, načina in odmerka obsevanja, je torakotomija za diagnostiko še nekako upravičena. Če pa je bolnik v takem splošnem stanju, da v vsakem primeru specifično onkološko zdravljenje ni mogoče oz. smiselno, je upravičenost odločitve za diagnostično torakotomijo vprašljiva. Res je, da omogoči dokončno ugotovitev tumorja in njegove razširitve v prsnem košu, sočasno pa izpostavlja bolnika zapletom zaradi splošne anestezije in torakotomije, povzroči bolečine, poveča možnosti vaskularnih zapletov (tromboze in embolije) zaradi ležanja po operaciji in zastojne pljučnice. Tak bolnik od eksplorativne torakotomije nima koristi, ker bo ne glede na izvid operacije deležen samo simptomatskega zdravljenja. Zdravniki, ki pri odločitvi in izvedbi take operacije sodelujejo, pa imajo v najboljšem primeru zavest, da so bolezen »dokončno obdelali« in zmanjšali delež neverificiranih pljučnih tumorjev.

Drugače je v primeru, ko je tumor mikroskopsko potrjen, vendar ni zanesljivo, da je (ne)odstranljiv. V takih primerih, ko obstaja možnost resekcije tumorja, najpogostejše pride do eksplorativne torakotomije. Različne slikovne in invazivske preiskave pomagajo pri oceni (ne)odstranljivosti, vendar je ocena odvisna tudi od preiskovalca, od njegovih izkušenj pa tudi od njegove prepričljivosti oz. jasnosti napisanega izvida ali osebne interpretacije. Če je npr. napisano »vračanja tumorja v aorto ni mogoče izključiti«, je operater-

ju prepuščeno, ali se mu bo zdelo verjetneje, da je proces odstranljiv ali da ni odstranljiv. Da bi bila odločitev za zdravljenje čim bolj objektivna in vsestransko pretehtana, se to praviloma sprejme na multidisciplinarnem konziliju.

Odkrivanje oddaljenih zasevkov

Pljučni rak zgodaj in pogosto zaseva po krvi v druge organe. Zato ne preseneča ugotovitev, da ima že ob ugotovitvi bolezni polovica bolnikov oddaljene zasevke (5). Že pri običajnem rentgenskem slikanju pljuč lahko poleg zasevkov v bezgavkah odkrijemo tudi zasevke na pljučih, plevri in v kosteh prsnega koša. Pri UZ pregledu in CT trebuha je mogoče ugotoviti zasevke v jetrih, nadledvičnicah, trebušni slinavki, ledvicah in abdominalnih bezgavkah. Pri skrbnem kliničnem pregledu je mogoče odkriti zasevke v perifernih bezgavkah, koži in podkožju.

Biokemične preiskave krvi, predvsem jetrni testi (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza) pomagajo pri odkrivanju jetrnih zasevkov. Vendar je zanesljivost biokemičnih sprememb razmeroma majhna, zato je potrebno sum na zasevke potrditi še s slikovnimi preiskavami, če je potrebno, tudi s citološko punkcijo.

Zasevki v kosteh prizadenejo kostnino ali/in kostni mozeg, kar se klinično pokaže kot bolečina, v skrajnem primeru celo patološki zlom, ali/in prizadetost krvne slike (anemija, trombocitopenija). Kostne zasevke potrdimo z rentgenskim slikanjem, scintigrafijo skeleta in/ali biopsijo kostnega mozga.

Zasevki v centralnem živčnem sistemu lahko povzročajo nevrološke simptome, odvisno od njihove umestitve, lahko pa so asimptomatski in jih odkrije šele CT ali MRI glave.

Pri iskanju zasevkov je treba upoštevati, da nobena negativna preiskava zasevkov ne izključuje. Zato se lahko že nekaj tednov ali mesecev po radikalni resekciji pljučnega tumorja pojavijo klinični znaki zasevkov, ki so bili že pred operacijo, a niso bili odkriti.

Ugotovitev oddaljenih zasevkov pomeni stadij M1 oz. stadij IV. To pa je odločilno za nadaljnje zdravljenje raka. Praviloma resekcija pljučnega raka stadija IV ni umestna. Izjemoma pride v poštev v primeru odstranljivega solitarnega zasevka v možganih, nadledvičnici ali istem pljučnem krilu. Sicer bolnike tega stadija zdravimo s kemoterapijo ali/in lokalnim obsevanjem.

Tumorski označevalci (markerji) pri pljučnem raku nimajo uporabne vrednosti, niti pri odkrivanju, niti pri zamejitvi, niti pri spremljanju bolezni. Še najpogostejše je pri žleznem raku povišan karcinoembrionični antigen (CEA). Povišane vrednosti CEA do 10 ng/ml so lahko posledica kajenja in kroničnega bronhitisa, oboje pa je pri bolnikih s pljučnim rakom zelo pogosto.

Sklep

Poznavanje zmogljivosti in zanesljivosti posameznih preiskav in njihovo smiselno zaporedje omogoča natančno zamejitev tumorja. Ta pa je pogoj za izbor najbolj primerne načina zdravljenja pljučnega raka.

Diagnostični postopek mora biti racionalen in za bolnika čim manj obremenilen, izbrani način zdravljenja pa koristen v smislu ozdravitve, podaljšanja preživetja ali vsaj olajšanja težav.

Literatura

- Ginsberg RJ, Vokes EE, Raben A. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 858-911.
- Karrer K, Ulsperger E. Surgery for cure followed by chemotherapy in small cell carcinoma of the lung. *Acta Oncol* 1995; 34: 899-906.
- Vidmar S, Pljuča. In: Smrkolj V, ed. *Kirurgija*. Ljubljana: Sledi d.o.o.; 1995. p. 246-57.
- Shepherd FA, Carney DN. Treatment of NSCLC: Chemotherapy. In: Hansen HH, ed. *IASLC Textbook of lung cancer*. London: M Dunitz; 2000. p. 213-22.
- Korst RJ, Tsuchiya R. Treatment of NSCLC: Surgery. In: Hansen HH, ed. *IASLC Textbook of lung cancer*. London: M Dunitz; 2000. p. 185-200.
- Debevec L, Debeljak A, Eržen J, Kovač V, Kern I. Characterisation of lung cancer patients, their actual treatment and survival: experience in Slovenia. *Radiol Oncol* 2005; 39: 115-21.
- Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM classification of malignant tumors*. New York: Wiley-Liss; 1997.
- Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata T, Tsuchiya R, et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2005; 50: 227-34.
- MacManus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with non-small cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92: 886-95.
- Shields TW. The significance of ipsilateral mediastinal lymph node metastasis (N2 disease) in non-small cell carcinoma of the lung. A commentary. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 48-53.
- Debevec M, Bitenc M, Vidmar S, Rott T, Orel J, Strojanc P, et al. Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* 1996; 14: 99-107.
- Goldstrow P. Staging, classification and prognosis. In: Hansen HH, ed. *IASLC Textbook of lung cancer*. London: M Dunitz; 2000. p. 163-84.
- Bradley JD, Ieumwananonthachai N, Purdy JA, Wassermann TH, Lockett MA, Graham MV, et al. Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 49-57.
- Ball D, Smith J, Wirth A, MacManus M. Failure of T stage to predict survival in patients with non-small-cell lung cancer treated by radiotherapy with or without concomitant chemotherapy. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1007-13.
- Orel J. Multidisciplinarno zdravljenje pljučnega raka. *Zdrav Var* 1986; 25: 456-9.
- Debevec M. Pljučni rak - smernice za zdravstvene storitve. *Zdrav Var* 1992; 31: 166-9.
- Debevec M, Eržen J, Debeljak A. Racionalna obravnava bolnikov s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 65-9.
- Debeljak A, Triller N, Kecelj P, Pompe-Kirn V, Rott T, Osolnik K, et al. Strokovna izhodišča za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 385-90.
- Olson EJ, Jett JR. Clinical diagnosis and basic evaluation. In: Hansen HH, ed. *IASLC Textbook of lung cancer*. London: M Dunitz; 2000. p. 141-61.
- Capawell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. The Edinburgh Lung Cancer Group. *Thorax* 1990; 54: 951-6.
- Maestu I, Pastor M, Gomez-Codina J, Aparicio J, Oltara A, Herranz C, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: a new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 547-53.
- Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, et al. Prognostic Factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89: 523-33.
- Byrne A, Carney DN. Lung cancer in the elderly. In: Carney DN, ed. *Lung cancer*. London: Arnold; 1995. p. 267-73.
- Carney DN, Shepherd FA. Treatment of SCLC: Chemotherapy. In: Hansen HH, ed. *IASLC Textbook of lung cancer*. London: M Dunitz; 2000. p. 261-72.
- Sherman S, Guidot CE. The feasibility of thoracotomy for lung cancer in the elderly. *JAMA* 1987; 259: 927-30.
- Langer CJ. Non-small cell lung cancer in the elderly: current treatment paradigms. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 600-13.
- Balducci L. Cancer chemotherapy in elderly cancer patients. *J Oncol Manag* 2005; 14: 35-8.
- Shepherd FA, Bezjak A. Treatment of small cell lung cancer in the elderly patient. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 692-703.
- Gridelli C. Chemotherapy in elderly patients. *Lung Cancer* 2005; 49 Suppl 3: S42-3.
- Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 453-71.
- De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 221-9.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in the longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
- Birim O, Maat AP, Kappetein AP, van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Bogers AJ. Validation of the Charlton comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 30-4.
- Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 2003; 103: 792-802.
- Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1047-57.
- Lin J, Martinez FJ, Iannettoni MD. The medical evaluation and management of the lung cancer patient pre-treatment. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 400-25.
- Marshall MC, Olsen GN. The physiologic evaluation of the lung resection candidate. *Clin Chest Med* 1993; 14: 305-20.
- Bollinger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 11: 198-212.
- Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 275-81.
- Miller JL. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 347-51.
- Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1975; 57: 39-45.
- Kristersson S, Lindell SE, Svanberg L. Prediction of pulmonary function loss due to pneumonectomy using 133Xe-radiospirometry. *Chest* 1972; 62: 694-8.
- Olsen GN, Block AJ, Tobias JA. Prediction of postpneumonectomy pulmonary function using quantitative macroaggregate lung scanning. *Chest* 1974; 66: 13-6.
- Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Pre-operative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1494-500.
- Armstrong P. Neoplasms of the lungs, airways and pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell, eds. *Imaging of diseases of the chest*. London: Mosby; 2000. p. 305-404.
- Shirakusa T, Kawahara K, Iwasaki A, Okabayashi K, Shiraishi T, Yoneda S, et al. Extended operation for T4 lung carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4: 110-8.

47. Glaser HS, Kaiser LR, Anderson DJ, Molina PL, Emami B, Ropper CL, et al. Indeterminate mediastinal invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1989; 173: 37–42.
48. Herman SJ, Winton TL, Weisbrod GL, Towers MJ, Mentzer SJ. Mediastinal invasion by bronchogenic carcinoma: CT signs. *Radiology* 1994; 190: 841–6.
49. Quint LE, Francis IR, Gross BH. Conventional imaging of non-small cell lung cancer. In: Pass HL, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrissi AT, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 315–44.
50. Choe DH, Lee JH, Lee BH, Kim KH, Chin SY, Zo JI, et al. Obliteration of the pulmonary vein in lung cancer: significance in assessing local extent with CT. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 587–91.
51. Ratto GB, Piacenza G, Frola C, Musante F, Serrano I, Giua R, et al. Chest wall involvement by lung cancer: computed tomographic detection and results of operation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 182–8.
52. Glaser HS, Duncan-Meyer J, Aronberg DJ. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1985; 157: 191–4.
53. Ingram CE, Belli AM, Lewars MD, Reznick RH, Husband JE. Normal lymph node size in the mediastinum: a retrospective study in two patient groups. *Clin Radiol* 1989; 40: 35–9.
54. Glaser GM, Gross BH, Quint LE, Francis IR, Bookstein FL, Orringer MB. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 261–5.
55. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, Walker WS, Douglas NJ. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax* 1992; 47: 337–41.
56. Libshitz HI, McKenna RJ. Mediastinal lymph node size in lung cancer. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 715–8.
57. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319–23.
58. Daly BD, Faling LJ, Bite G, Gale ME, Bankoff MS, Jung-Legg Y, et al. Mediastinal lymph node evaluation by computed tomography in lung cancer. An analysis of 345 patients grouped by TNM staging, tumor size, and tumor location. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 664–72.
59. McCloud TC, Filion RB, Edelman RR, Shepard JA. MR imaging of superior sulcus carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 233–9.
60. Heelan RT, Demas BE, Caravelli JF, Martini N, Bains MS, McCormack PM, et al. Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 170: 637–41.
61. Haberkorn U, Schoenberg SO. Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET. *Lung Cancer* 2001; 34: S13–23.
62. Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991; 178: 705–13.
63. Webb WR, Sarin M, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Gatsonis C. Interobserver variability in CT and MR staging of lung cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 841–6.
64. Vansteenkiste JF, Stroobants SG. Positron emission tomography in the management of non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 269–88.
65. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1348–52.
66. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Coleman RE, Ahuja V, Goodman PC. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1369–73.
67. Heyneman LE, Patz EF. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer* 2002; 38: 261–6.
68. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914–24.
69. Jett JR. How to optimize staging in early non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38: S13–S16.
70. Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Rigo P, Radermecker MF. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: preliminary report. *Thorax* 1997; 52: 187–9.
71. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, Goodman PC, Coleman RE, Patz EF. FDG PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 245–9.
72. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1244–7.
73. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002; 49: 267–71.
74. Antoch G, Stattauss J, Nemat AT, Martinz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229: 526–33.
75. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Hoekstra OS, Vansteenkiste J, Biesma B, Schramel FJ, et al. The value of [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for combined modality treatment. *Lung Cancer* 2003; 39: 151–7.
76. Kondo D, Imaizumi M, Abe Z, Naruke T, Suemasu K. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 1990; 98: 526–7.
77. Muller LC, Glaser K, Salzer GM, Aufschneider M. Transesophageal sonography in central bronchial carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 226–8.
78. Page JE, Wilson AG, de Belder MA. The value of transesophageal ultrasonography in the management of a mediastinal foregut cyst. *Br J Radiol* 1989; 62: 986–8.
79. Lestuzzi C, Nicolosi GL, Mimo R, Pavan D, Zanuttini D. Usefulness of transesophageal echocardiography in evaluation of paracardiac neoplastic masses. *Am J Cardiol* 1992; 70: 247–51.
80. Shure D, Fedullo PF. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 693–6.
81. Baker JJ, Solanki PH, Schenk DA, Van Pelt C, Ramzy I. Transbronchial fine needle aspiration of the mediastinum. Importance of lymphocytes as an indicators of specimen adequacy. *Acta Cytol* 1990; 34: 517–23.
82. Bhat N, Bhagat P, Pearlman ES, Kane G, Fiqueroa W, Kannan V, et al. Transbronchial needle aspiration biopsy in the diagnosis of pulmonary neoplasms. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 14–7.
83. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1983; 84: 571–6.
84. Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs. endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004; 125: 322–5.
85. Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am. J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1164–7.
86. Pastis NJ, Silvestri GA. Tissue procurement: bronchoscopic techniques. In: Pass HL, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrissi AT, eds. *Lung cancer. Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 358–71.
87. Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. *Chest Surg Clin N Am* 1996; 6: 21–30.
88. Olak J. Parasternal mediastinotomy (Chamberlain procedure). *Chest Surg Clin N Am* 1996; 6: 31–40.
89. Hoffmann H. Invasive staging of lung cancer by mediastinoscopy and video-assisted thoracoscopy. *Lung Cancer* 2001; 34: S3–S5.
90. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of current evidence. *Chest* 2003; 123 Suppl 1: 157S–166S.