

Árangur fleyg- og geiraskurða við lungnakrabbameini á Íslandi

Ásgeir Alexandersson læknanemi¹, Steinn Jónsson lækni^{1,2}, Helgi J. Ísaksson meinafræðingur³, Tómas Guðbjartsson lækni^{1,4}

ÁGRIP

Inngangur: Hefðbundin aðgerð við lungnakrabbameini öðru en smáfrumkrabbameini er blaðnám. Í völdum tilvikum, einkum þegar lungnastarfsemi er mikið skert, er gripið til fleyg- eða geiraskurðar. Markmið þessarar rannsóknar var að kanna árangur þessara aðgerða hér á landi.

Efniviður og aðferðir: Afturskyggn rannsókn á sjúklingum sem gengust undir fleyg- eða geiraskurð vegna lungnakrabbameins af öðrum toga en smáfrumkrabbameini á Íslandi 1994-2008. Kannaðar voru ábendingar aðgerðar, stigun eftir aðgerð, fylgikvillar og heildarlífshorfur. Öll vefjasýni voru endurskoðuð.

Niðurstöður: Alls gengust 44 sjúklingar (52,3% konur) undir samtals 47 fleyg- eða geiraskurði. Meðalaldur var 69,1 ár og greindust 38,3% tilfella fyrir tilviljun. Saga um kransæðasjúkdóm (55,3%) og langvinn lungnateppa (40,4%) voru algengustu áhættuþættirnir og meðal ASA-skor var 2,6. Aðgerðirnar tóku að meðaltali 83 mínútur (bil 30-131) og miðgildi legutíma var 9 dagar (bil 4-24). Helstu fylgikvillar voru lungnabólga (14,9%) og langvarandi loftleki (12,8%). Tveir sjúklingar fengu alvarlegan fylgikvilla en enginn lést innan 30 daga frá aðgerð. Meðalstærð æxlanna var 2,3 cm (bil 0,8-5,0) og var kirtilyndandi krabbamein (66,7%) algengasta vefjagerðin. Stigun eftir aðgerð sýndi að 78,7% tilfella voru á stigi IA/IB, 17,0% á stigi IIA/IIB og tveir á stigi IIIA. Eins árs og 5 ára lífshorfur voru 85,1% og 40,9%.

Ályktun: Lífshorfur eftir fleyg- og geiraskurði á Íslandi eru góðar og tíðni fylgikvilla lág. Þessar niðurstöður eru svipaðar og sést hafa eftir blaðnám hér á landi þótt hátt hlutfall þessara sjúklinga hafi þekkt hjarta- og æðasjúkdóma og skerta lungnastarfsemi.

Inngangur

¹Læknadeild HÍ,
²lungnadeild,
³rannsóknarstofu í
meinafræði, ⁴hjarta-
og lungnaskurðeild
Landspítala.

Fyrirspurnir:
Tómas Guðbjartsson
tomasgud@landspitali.is

Barst: 31. desember 2010,
– samþykkt til birtingar:
9. apríl 2011

Höfundar tiltaka engin
hagsmunatengsl.

Lungnakrabbamein er næstalgengasta krabbameinið á Íslandi og það krabbamein sem dregur flesta til dauða.¹ Skurðaðgerð er helsta læknanandi meðferðin hjá sjúklingum með lungnakrabbamein önnur en smáfrumkrabbamein (ÖES).^{2,3} Hlutfall sjúklinga sem gengst undir aðgerð er aðeins 25-30%⁴ og felst hefðbundin meðferð í blaðnámi þar sem lungnablað er fjarlægt í heild sinni.^{2,5} Í tilvikum þar sem sjúklingar eru ekki taldir þola blaðnám vegna skertrar lungnastarfsemi eða annarra undirliggjandi sjúkdóma er stundum hægt að framkvæma fleyg- eða geiraskurð.² Í fleygskurði er heftibysa notuð til að fjarlægja fleyg úr lungnavefnum. Svipuð tækni er notuð við geiraskurð en þá er lungnageiri fjarlægður í heild sinni.⁶ Fleyg- og geiraskurðir taka styttri tíma, eru tæknilega einfaldari og meira er varðveitt af lungnavef en við blaðnám.^{5,7} Ekki eru til staðlaðar leiðbeiningar um hvenær skuli framkvæma fleyg- og geiraskurði. Þessar aðgerðir eru þó taldir síðri kostir en blaðnám hvað lækningu varðar² þar sem tíðni endurtekens krabbameins er allt að þrefalt hærra eftir fyrrnefndu aðgerðirnar.⁵ Skýringin er talin vera sú að eitlar miðsvæðis í lungnablaðinu (N1-eitlar) eru oftast fjarlægðir við blaðnám en fleyg- eða geiraskurð, en þessir eitlar geta í allt að 15% tilfella innihaldið meinvörp.^{2,8} Í nýlegum rannsóknum hefur þó verið sýnt fram á að við meðferð smárra T1 æxla (<2 cm) eru lífshorfur sambærilegar eftir geiraskurði og blaðnám.^{6,7,9} Fleyg- og geiraskurðir geta einnig átt við þegar lítill æxli hafa svokallað hélu-útlit

(*ground glass opacity*) á tölvusneiðmynd (TS), en slík æxli vaxa sjaldan ífarandi.¹⁰

Á síðustu tveimur árum hafa birst í *Læknablaðinu* tvær greinar um árangur blaðnáms hér á landi^{11,12} og ein um árangur lungnabrottnáms við lungnakrabbameini ÖES.¹³ Árangur fleyg- og geiraskurða hefur hins vegar ekki verið rannsakaður sérstaklega og var markmið þessarar rannsóknar að kanna árangur þessara aðgerða hér á landi. Sérstök áhersla var lögð á að kanna ábendingar aðgerða, fylgikvilla og lífshorfur og að bera niðurstöður saman við hinar íslensku rannsóknirnar.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra sjúklinga á Íslandi sem gengust undir fleyg- eða geiraskurð við lungnakrabbameini ÖES frá 1. janúar 1994 til 31. desember 2008. Rannsóknin náði eingöngu til þeirra sjúklinga þar sem aðgerðin var gerð vegna frumæxlis í læknanandi tilgangi. Sýnatök og aðgerðir framkvæmdar í líknandi skyni voru því ekki hafðar með.

Alls gengust 44 sjúklingar (52,3% konur) undir samtals 47 aðgerðir á tímabilinu; 42 fleygskurði (89,4%) og fimm geiraskurði (10,6%). Þrír sjúklingar gengust undir tvo fleygskurði, og var í öllum tilvikum um aðskilin frumæxli að ræða. Annar sjúklingur greindist með tvö frumæxli í mið- og efra blaði hægra lunga og voru bæði æxlin fjarlægð í sömu aðgerð.

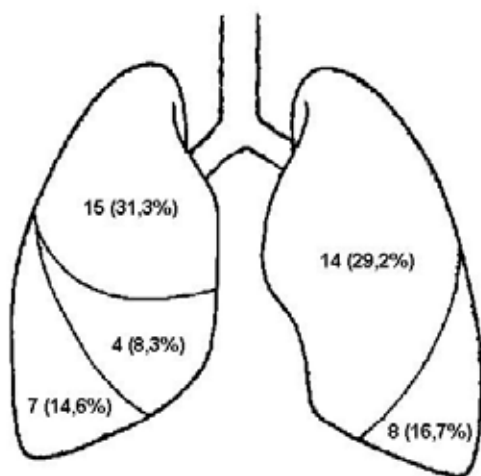
Tafla I. Klínískar upplýsingar um 44 sjúklinga fyrir aðgerð sem gengust undir 47 fleyg- eða geiraskurði við lungnakrabbameini öðru en smáfrumkrabbameini á Íslandi 1994-2008. Gefinn er upp fjöldi tilfella og prósentur í sviga. Prósentutölur miðast við 47 tilfelli en ekki sjúklinga. Öndunarmælingu vantaði í átta tilfellum.

Upplýsingar	n (%)
Saga um reykningar	46 (97,9)
Langvinn lungnateppa	19 (40,4)
FEV ₁ <75% af spáðu	(41,0)
FVC <75% af spáðu	(33,3)
Kransæðasjúkdómur	26 (55,3)
Saga um hjartsláttartruflanir	8 (17,0)
ASA-flokkun:*	
I	2 (4,3)
II	15 (31,9)
III	29 (61,7)
IV	1 (2,1)

*American Society of Anesthesiologists

Sjúklingagögn voru fengin úr tveimur aðskildum skráum, aðgerða- og greiningaskráum Landspítala og úr gagnagrunni rannsóknarstofu Landspítala í meinafræði. Fingnar voru upplýsingar úr Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands um fjölda nýgreindra lungnakrabbameina ÖES á rannsóknartímabilinu og þannig reiknað hlutfall þeirra sem fóru í þessar aðgerðir af öllum greindum tilfellum. Klínískar upplýsingar voru fengnar úr sjúkráskrá og öll vefjasýni skoðuð að nýju af tveimur höfunda (ÁA og HJÍ).

Úr sjúkráskráum voru skráðar rúmlega 80 breytur í tölvuforritið Excel, meðal annars einkenni, áhættuþættir og ástand sjúklinga fyrir aðgerð, fylgikvillar eftir aðgerð og legutími. Skráð var ASA-flokkun (American Society of Anesthesiologists) sjúklinga sem metur heilsufar og klínískt ástand sjúklings fyrir aðgerð¹⁴ auk



Mynd 1. Staðsetning æxla í lungum, sem voru fjarlægð hjá 44 sjúklingum sem gengust undir 47 fleyg- eða geiraskurði við lungnakrabbameini öðru en smáfrumkrabbameini á Íslandi 1994-2008. Alls voru 48 æxli fjarlægð með skurðaðgerð. Gefinn er upp fjöldi æxla og prósentur í sviga. Mynd Ásgeir Alexandersson.

helstu gilda úr öndunarmælingum, sérstaklega fráblástur á fyrstu sekúndu útöndunar (*forced expiratory volume in 1 second, FEV₁*) og heildarfráblástur (*forced vital capacity, FVC*). Einnig voru skráðar ástæðurnar sem skurðlæknir tiltók í aðgerðarlýsingu fyrir því hvers vegna gerður var fleyg- eða geiraskurður í stað stærri aðgerðar.

Úr vefjasvörum meinafræðings (PAD-svar) voru skráð vefjagerð, þroskunargráða æxlis,¹⁵ mesta þvermál æxlis og hvort skurðbrúinir voru án æxlisvaxtar. Við endurskoðun vefjasýna þurfti að meta þroskunargráðuna í sex tilfellum þar sem gráðuna vantaði á upprunalega svárið. Í þremur tilfellum breyttist gráðan við endurskoðun. Allir sjúklingarnir voru stigaðir samkvæmt TNM-stigunarkerfinu (6. útgáfa)¹⁶ og miðast niðurstöður við upplýsingar sem lágu fyrir eftir vefjaskoðun sýnis úr aðgerð (pTNM). Stigun fyrir aðgerð (cTNM-stigun) var ekki stöðluð og var því ekki skráð sérstaklega en fólst aðallega í röntgenmyndatöku af lungum og TS af brjóst- og kviðarholi. Beinaskann og TS af höfði voru gerð ef einkenni þóttu gefa tilefni til. Einnig var gerð berkjuspeglun hjá 28 sjúklingum og ástunga á æxli í gegnum brjósthol í 20 tilfellum. Einn sjúklingur fór í miðmætisspeglun.

Aðgerðirnar framkvæmdu fimm skurðlæknar og framkvæmdu hver þeirra á bilinu 4-19 aðgerðir. Sjúklingar voru svæfðir með tvíopa berkjurennu og það lunga fellt saman sem gerð var aðgerð á. Aðgerðirnar voru yfirleitt framkvæmdar með fremri (55,3%) eða aftari (42,6%) hliðarskurði og æxlið fjarlægð með heftibyssu. Í tveimur tilfellum var reynd aðgerð með brjóstholssjá en í báðum tilvikum þurfti að breyta yfir í opna aðgerð. Hjá einum sjúklingi var aðgerðin gerð í gegnum bringubeinsskurð og í sömu aðgerð gerð kransæðahjáveituaðgerð. Í lok aðgerðanna var komið fyrir einum eða tveimur brjóstholskerum sem hafðir voru í nokkra daga (miðgildi 3, bil 1-21).

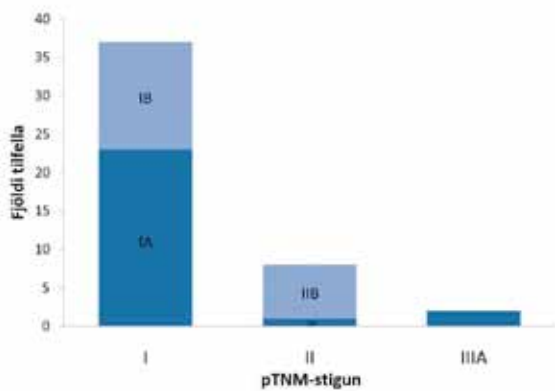
Flestir sjúklinganna dvöldu á vöknunardeild í fjórar til sex klukkustundir eftir aðgerð (63,8%). Í 17 tilfellum (36,2%) þurftu sjúklingar að liggja á gjörgæslu vegna vandamála sem upp komu í aðgerð eða til eftirlits, en 13 (76,5%) þeirra dvöldu þar aðeins eina nótt.

Afdrif sjúklinganna voru könnuð með upplýsingum úr þjóðskrá þar sem meðal annars fengust upplýsingar um hvort sjúklingarnir væru lífs eða liðnir þann 10. janúar 2010. Meðaleftirlifing var 55 mánuðir (bil 0,2-13,7 ár). Skurðdauði (*operative mortality*) var skilgreindur sem andlát innan 30 daga frá aðgerð en einnig var kannað hversu margir höfðu látið innan 90 daga frá aðgerð. Tölvuforritin Excel og R voru notuð við tölfraeðiúrvinnslu. Heildarlífshorfur (*overall survival*) voru reiknaðar með aðferð Kaplan-Meier. Kí-kvaðrat, Fisher exact-próf og t-próf voru notuð til að bera saman tímabil og hópa. Lífshorfur voru bornar saman með log-rank prófi og miðast marktækni við p-gildi <0,05.

Öll tilskilin leyfi frá Persónuvernd, Vísindasiðanefnd og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala lágu fyrir áður en rannsóknin hófst.

Niðurstöður

Af 47 aðgerðum voru 42 fleygskurðir (89,4%) og fimm geiraskurðir (10,6%), en þrjár sjúklingar gengust undir tvær aðgerðir. Annar sjúklingur greindist með tvö frumæxli sem voru fjarlægð í sömu aðgerð og voru því 48 æxli fjarlægð í heildina. Rúmlega helmingur aðgerðanna (55,3%) var framkvæmdur á konum og var meðalaldur



Mynd 2. TNM-stigun tilfella eftir aðgerð hjá 44 sjúklingum sem gengust undir 47 fleyg- eða geiraskurði við lungnakrabbameini öðru en smáfrumukrabbameini á Íslandi 1994-2008.

sjúklinga 69,1 ± 9,9 ár (bil 43-84).

Samkvæmt upplýsingum úr Krabbameinsskrá voru á þessum 15 árum 1568 nýgreind lungnakrabbamein ÖES. Hlutfall fleyg- og geiraskurða af heildarfjölda greindra tilfella var 3,0% fyrir allt tímabilið og breyttist ekki marktækt milli fimm ára tímabila (4,0% 1994-1998, 2,4% 1999-2003 og 2,8% 2004-2008, p=0,31).

Ástand sjúklinga fyrir aðgerð má sjá í töflu I. Allir nema einn höfðu sögu um reykingar, 53,2% höfðu reykt innan fimm ára fyrir aðgerð og fjöldi pakkaára var að meðaltali 42,9. Rúmlega helmingur (55,3%) hafði þekktan kransæðasjúkdóm og 40,4% langvinna lungnateppu. FEV₁ án berkjuvíkkandi lyfjagjafar var að meðaltali 2,1 ± 0,7 lítrar. Um þriðjungur sjúklinga (31,9%) var metinn í ASA-flokk 2 og 61,7% í ASA-flokk 3, en meðal ASA-skor fyrir allan hópinn var 2,6.

Alls greindust 18 sjúklingar (38,3%) fyrir tilviljun vegna myndrannsóknna sem gerðar höfðu verið vegna annarra sjúkdóma. Aðrir höfðu einkenni og var hósti algengastur (58,6%), oftast með uppgangi, en einn sjúklingur hafði blóðhósta. Önnur algeng einkenni voru mæði (51,7%), lungnabólga (37,9%) og hiti (34,5%). Einkenni eins og brjóstverkur (n=6), megrun (n=4) og nætursviti (n=3) voru sjaldgæfari.

Berkjuspjglun var framkvæmd hjá 59,6% sjúklinga en berkjuspjglun gaf vefjagreiðingu í aðeins einu tilfelli. Ástunga með TS var gerð hjá 42,6% sjúklinga og fékkst vefjagreiðing í tveimur þriðju ástunga (65,0%). Hjá 70,2% sjúklinga lá vefjagreiðing ekki fyrir áður en aðgerð var framkvæmd. Ein miðmætisspjglun var framkvæmd fyrir aðgerð og reyndust miðmætiseitlar eðlilegir.

Aðgerðartími (húð til húðar) var að meðaltali 83 mínútur (bil 30-131) og blæðing í aðgerð 260 ml (bil 100-650). Í sex tilfellum (12,8%) var tekið sýni úr miðmætis- eða lungnarótareitlum og greindist æxlisvöxtur í helmingi þeirra. Frystiskurðarsýni sem tekið var í aðgerð var skoðað af meinafræðingi í 24 tilfellum (51,1%).

Algengasta ástæðan sem skurðlæknir gaf upp í aðgerðarlýsingu fyrir því að framkvæma fleyg- eða geiraskurð í stað stærri aðgerðar var skert lungnastarfsemi (n=16, 34%). Í 25,5% tilfella (n=12) voru aðrir undirliggjandi sjúkdómar nefndir, oftast hjarta- og æðasjúkdómar (n=6), og í 21,3% tilfella (n=10) var hár aldur nefndur. Tvisvar var talið erfitt tæknilega að framkvæma blaðnáms. Stundum voru nefndar fleiri en ein ástæða í aðgerðarlýsingu en í 46,8% tilfella (n=22) vantaði upplýsingar um ástæðurnar.

Tafla II. Fylgikvillar eftir aðgerð hjá 44 sjúklingum sem gengust undir 47 fleyg- eða geiraskurði við lungnakrabbameini öðru en smáfrumukrabbameini á Íslandi 1994-2008. Sjúklingar geta haft fleiri en einn fylgikvilla. Gefinn er upp fjöldi tilfella og prósentur í sviga. Prósentur miðast við 47 tilfelli.

Fylgikvillar	n (%)
Minniháttar fylgikvillar	18 (38,3)
Lungnabólga	7 (14,9)
Langvarandi loftleki (>7 dagar)	6 (12,8)
Þvagfærasýking	5 (10,6)
Blæðing í aðgerð >500 ml	4 (8,7)
Sársýking	2 (4,3)
Gáttatif	1 (2,1)
Sýking í slagæðalegg	1 (2,1)
Hjartabilun	1 (2,1)
Alvarlegir fylgikvillar	2 (4,3)
Hjartadrep	1 (2,1)
Heilablóðfall	1 (2,1)
Látnir	
<30 daga	0
<90 daga	1 (2,1)

Flest æxlin, eða 66,7%, voru kirtilmyndandi krabbamein en 22,9% voru flöguþekjukrabbamein, þrjú voru blanda af þessum tveimur og tvö reyndust stórfurukrabbamein. Tæplega helmingur æxlanna, eða 43,8%, voru illa þroskuð, 37,5% voru meðalvel þroskuð og 16,7% voru vel þroskuð, en eitt æxli var óþroskað. Meðalstærð æxlanna var 2,3 ± 1,1 cm og var minnsta æxlið 0,8 cm en það stærsta 5,0 cm. Æxlisvöxtur fannst í skurðbrún í níu (18,8%) tilfellum. Staðsetningar æxlanna eru sýndar á mynd 1. Flest voru staðsett í efri blöðum (60,4%) en 31,3% í þeim neðri og voru 26 í hægra lunga en 22 í því vinstra (p=0,91).

Stigun (pTNM) má sjá á mynd 2. Flest tilfelli (78,7%) reyndust vera á stigi I, en 48,9% voru á stigi IA og 29,8% á stigi IB. Færri voru á stigi II (17,0%), en 2,1% voru á stigi IIA og 14,9% á stigi IIB. Tvö tilfelli reyndust vera á stigi IIIA.

Fylgikvillar eftir aðgerðirnar eru sýndir í töflu II. Alls fengu 18 sjúklingar (38,3%) minniháttar fylgikvilla og var lungnabólga algengust (14,9%). Því næst komu langvarandi loftleki (12,8%), þvagfærasýking (10,6%) og blæðing yfir 500 ml í aðgerð (8,7%). Tveir fengu alvarlegan fylgikvilla þar sem einn sjúklingur fékk hjartadrep og annar heilablóðfall. Enginn þurfti enduraðgerð í tengslum við upprunalegu aðgerðina. Miðgildi legutíma var níu dagar, eða frá fjórum í 24 daga.

Flestir sjúklinganna dvöldu á vöknun eftir aðgerðina en 36,2% þurftu að leggjast inn á gjörgæslu yfir minnst eina nótt. Af þeim lágu 13 (76,5%) yfir eina nótt en lengst lá sjúklingur á gjörgæslu í sjö daga. Tveir sjúklingar voru fluttir á gjörgæslu í öndunarvél og voru því ekki vaktir á skurðstofu. Annar þeirra hafði farið í kransæðahjáveituaðgerð í sömu aðgerð. Enginn sjúklingur lést innan 30 daga en einn innan 90 daga frá aðgerð. Var dánarorsök hans rakin til fylgikvilla eftir aðgerð við vélindakrabbameini.

Fjórir fengu geislameðferð eftir aðgerð, tveir vegna þess að eitlar sem teknir voru við aðgerð reyndust innihalda meinvörp og tveir vegna vaxtar í skurðbrún. Einn sjúklingur hafði fengið lyfjameðferð

Tafla III. Samanburður á niðurstöðum þessarar rannsóknar hjá 44 sjúklingum sem gengust undir 47 fleyg- eða geiraskurði við lungnakrabbameini öðru en smáfrumkrabbameini á Íslandi 1994-2008, og rannsóknar sem skoðaði 213 sjúklinga sem gengust undir blaðnám vegna sama sjúkdóms á Íslandi 1999-2008.^{11, 12} Gefinn er upp fjöldi tilfella og prósentur í sviga, nema fyrir meðaltöl og heildarlífshorfur. Prósentur fyrir fleyg- og geiraskurði miðast við 47 tilfelli.

	Fleyg- og geiraskurðir (Þessi rannsókn)	Blaðnám	P-gildi
Tímabil	1994-2008	1999-2008	
Fjöldi tilfella	47	213	
Hlutfall á stigi I	37 (78,7)	127 (59,6)	<0,02
Meðalaldur (ár)	69,1	66,9	0,17
Meðalstærð æxla (cm)	2,3	3,7	<0,001
Meðal ASA-skor	2,6	2,6	0,74
Kransæðasjúkdómur	26 (55,3)	55 (25,8)	<0,001
Langvinn lungnateppa	19 (40,4)	60 (28,2)	0,12
Meðalaðgerðartími (mín)	83	128	<0,001
Meðalblæðing í aðgerð (ml)	260	580	<0,001
Alvarlegir fylgikvillar	2 (4,3)	16 (7,5)	0,54
Látnir <30 daga (skurðdaði)	0	0	
Heildarlífshorfur			0,93
1 árs	85,1%	82,7%	
5 ára	40,9%	45,1%	

fyrir aðgerð en hann var greindur með brjóstakrabbamein og var talið fyrir aðgerð að um meinvörp væri að ræða í lunganu. Sami einstaklingur fékk einnig lyfjameðferð eftir aðgerð.

Við eftirlit þann 10. janúar 2010 reyndust 29 sjúklingar af 44 látnir en 15 voru á lífi. Á mynd 3 sjást heildarlífshorfur alls sjúklingahópsins þar sem eins, þriggja og fimm ára lífshorfur voru 85,1%, 64,9% og 40,9%. Lífshorfur sjúklinga á stigi I voru 89,2%, 74,6% og 43,5% (eins, þriggja og fimm ára) en ekki var marktækur munur á lífshorfum hjá þessum hópi miðað við þá sem ekki voru á stigi I (p=0,28, log-rank próf).

Tafla III sýnir samanburð á helstu niðurstöðum þessarar rannsóknar sem náði til 47 fleyg- og geiraskurðaáðgerða 1994-2008, og tveggja rannsókna þar sem kannaður var árangur blaðnámsaðgerða hjá 213 sjúklingum með lungnakrabbamein ÖES á Íslandi 1999-2008.¹¹⁻¹² Marktækur munur reyndist á hlutfalli tilfella á stigi I, meðalstærð æxla, aðgerðartíma og blæðingu í aðgerð, fleyg- og geiraskurðum í hag. Hlutfall sjúklinga með kransæðasjúkdóm reyndist hins vegar marktækt lægra hjá sjúklingum sem fóru í blaðnám. Aðrir þættir náðu ekki marktækni, þar með talinn meðalaldur, heildarlífshorfur, tíðni alvarlegra fylgikvilla og hlutfall sjúklinga með langvinna lungnateppu.

Umræða

Þessi rannsókn sýnir að fimm ára lífshorfur eftir fleyg- eða geiraskurð á Íslandi eru góðar (40,9%) og nokkuð sambærilegar við árangur eftir blaðnám (45,1%).^{11, 12} Tíðni skurðdaða og alvarlegra fylgikvilla eftir fleyg- og geiraskurði er lág og ekki reyndist marktækur munur á þessum þáttum borið saman við

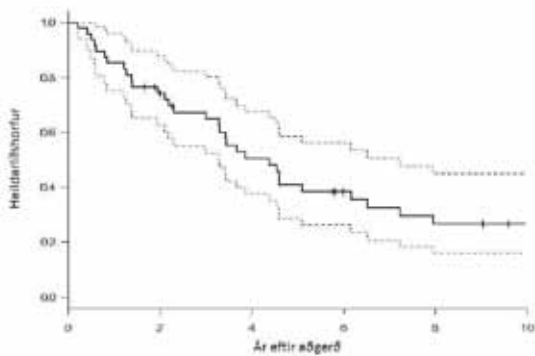
fyrirgreindu rannsóknirnar á blaðnámi.^{11, 12} Skurðdaði var enginn í báðum rannsóknum, sem verður að teljast góður árangur. Þegar tíðni fylgikvilla eftir fleyg- og geiraskurði er borin saman við lungnabrottnámsaðgerðir á Íslandi 1988-2007¹³ er munurinn meiri og er það í samræmi við erlendar rannsóknir.^{17, 19} Þannig reyndist tíðni alvarlegra fylgikvilla eftir lungnabrottnám 15,6% og skurðdaði 3,9%, enda flestir þessara sjúklinga með miðlæg og stór æxli og aðeins 15,8% sjúklinga á stigi I.¹³

Fleiri sjúklingar greindust með sjúkdóm á stigi I eftir fleyg- eða geiraskurð en eftir blaðnám^{11, 12} (p<0,02) sem gæti átt þátt í góðum árangri hvað lífshorfur snertir. Eitlasýni voru ekki tekin í 87,2% fleyg- og geiraskurðaáðgerða hér á landi og aðeins ein miðmætisspeglun var framkvæmd fyrir aðgerð. Því má leiða líkur að því að hluti sjúklingahópsins hafi verið of lágt stigaður, bæði fyrir og eftir aðgerðina. Til þess að bæta stigun þyrfti að framkvæma fleiri miðmætisspeglanir en rannsóknir sýna að þetta er örugg aðgerð sem hægt er að framkvæma í sömu svæfingu og brottnám lungnaæxlisins.²⁰ Sýnatökur úr eitlum í aðgerð myndu einnig bæta stigunina en slíkar sýnatökur eru nú fastur hluti þessara áðgerða á Landspítala. Í erlendum rannsóknum er gjarnan borinn saman árangur fleyg- og geiraskurða og blaðnáms við sjúkdómi á stigi I. Fimm ára lífshorfur í þessum rannsóknum hafa verið á bilinu 33-69%⁹ og okkar niðurstöður (43,5%) því í neðri hluta þessa bils. Skýringin á þessum mun gæti legið í því að í flestum erlendu rannsóknunum voru eitlar rannsakaðir mun ítarlegar og stigun því áreiðanlegri.^{5, 9}

Marktækt fleiri sjúklingar í þessari rannsókn höfðu kransæðasjúkdóm (p<0,001) í samanburði við sjúklingana í áður nefndu rannsóknunum á blaðnámi.^{11, 12} Auk þess voru sjúklingar í þessari rannsókn aðeins eldri og höfðu oftast langvinna lungnateppu þótt hvorugur þessara þátta næði marktækni. Að framanskráðu hefði mátt búast við meiri mun í fimm ára lífshorfum milli hópa. Hafa skal þó í huga að ekki var leiðrétt fyrir aldri í samanburðinum en búast má við hærri tíðni kransæðasjúkdóms í eldri sjúklingum. Sjúklingar í blaðnámsþópi voru líka á marktækt hærri TNM-stigum sem hefur áhrif á horfur.

Fáir fylgikvillar og sambærilegar lífshorfur vekja upp spurningar um hvort verið sé að velja í fleyg- eða geiraskurð þá sem hefðu getað þolað blaðnám. Skert lungnastarfsemi og aðrir undirliggjandi sjúkdómar, oftast hjarta- og æðasjúkdómar, voru helstu ástæður þess að skurðlæknir valdi að gera ekki blaðnám. Nákvæmari rannsóknir á lungna- og hjartastarfsemi fyrir aðgerð gætu gefið mikilvægar vísbendingar um möguleika á blaðnámi eða hvort fleyg- eða geiraskurður sé betri valkostur.²¹ Í sumum tilfellanna var erfitt að vita nákvæmlega hvað lá að baki þeirri ákvörðun að framkvæma fleyg- eða geiraskurð, enda rannsóknin afturskyggn og skráningu í aðgerðarlýsingu stundum ábótavant. Ástæður voru þó betur skráðar á síðasta fimm ára tímabilinu, eða í 70% tilfella miðað við 43% fyrstu 10 árin. Skráning virðist því hafa batnað með árunum.

Með fleyg- eða geiraskurði er valin tæknilega einfaldari aðgerð en blaðnám. Meira er varðveitt af lungnavef og aðgerðartími stytur um 45 mínútur samkvæmt okkar gögnum.^{11, 12} Fleyg- og geiraskurðir hafa verið taldir síðri aðgerðir við lungnakrabbameini, aðallega vegna aukinnar tíðni endurkomins krabbameins.⁵ Nýlegar rannsóknir á smáum æxlum (<2 cm), meðal annars frá Japan, benda þó til þess að þegar um lítill útlæg æxli er að ræða þurfi ekki að gera



Mynd 3. Heildarlífshorfur (Kaplan-Meier) 44 sjúklinga sem gengust undir 47 fleyg-eða geiraskurði við lungnakrabbameini öðru en snáfrumkrabbameini á Íslandi 1994-2008. Brotlínur sýna 95% öryggisbil.

blaðnáam og að heildarlífshorfur séu sambærilegar þegar til langs tíma er litið.^{6,7,9}

Í þessari rannsókn voru um 10% aðgerða geiraskurðir en 90% fleygskurðir sem er lægra hlutfall geiraskurða en í sambærilegum rannsóknum erlendis.^{5, 6, 9, 22} Vegna fæðar sjúklinga reyndist ekki unnt að bera saman árangur geira- og fleygskurðar. Stærri rannsóknir hafa sýnt að tíðni endurkominns krabbameins og lífshorfur eru betri eftir geiraskurði en fleygskurði.^{5, 6, 22} Er skýringin talin vera sú að við geiraskurði eru skurðbrúnir víðari og fleiri eitlar fjarlægðir, enda reynt að fjarlægja geirann í heild sinni.⁶ Geiraskurðirnir þykja hins vegar tæknilega erfðari⁷ og eiga því síður við hjá sjúklingum með flókna undirliggjandi sjúkdóma.

Enn er blaðnáam talin besta aðgerðin við lungnakrabbameini og henni er því beitt í langflestum tilvikum.² Í þessari rannsókn var fleyg- eða geiraskurður framkvæmdur á 3,0% nýgreindra lungnakrabbameina ÖES sem er svipað og í stórra bandarískri rannsókn þar sem hlutfallið var 4,3%.⁴ Á næstu árum gæti vægi umfangsminni aðgerða þó átt eftir að aukast þar sem sífellt fleiri lítil og útlæg lungnakrabbamein greinast vegna framfara í myndrannsóknnum.¹⁷ Með því að framkvæma minni aðgerð aukast líkur á að sjúklingur þoli aðra aðgerð greinist hann með nýtt frumæxli.^{5,7,22}

Allar aðgerðirnar voru framkvæmdar í gegnum brjóstholsskurð og var í rúmunum helmingi tilfella beitt fremri/hliðarskurði sem er minni að umfangi en hefðbundinn brjóstholsskurður. Í tveimur

tilfellum var upphaflega reynt að framkvæma aðgerðina með brjóstholssjá (VATS) en hjá báðum sjúklingunum þurfti að breyta yfir í hefðbundna opna aðgerð. Ástæðan í öðru tilfallinu var að æxlið fannst ekki og í hinu tilfallinu reyndist tæknilega erfitt að fjarlægja æxlið. Erlendar rannsóknir hafa sýnt að lífshorfur og tíðni endurtekens sjúkdóms eftir aðgerð með brjóstholssjá eru sambærilegar og eftir hefðbundna opna aðgerð, auk þess eru fylgikvillar og verkir eftir aðgerð taldir minni.^{2,23} Þessar rannsóknir eru þó fæstar slembaðar og því ekki hægt að útiloka skekkju í vali á sjúklingum.²⁴

Vefjagerð lá ekki fyrir áður en aðgerð var framkvæmd í rúmlega tveimur þriðju tilfella sem verður að teljast hátt hlutfall. Í einungis einu tilfalli fékkst greining fyrir aðgerð með berkjuspjglun en mun oftast með ástungu á brjóstholi með aðstoð TS, eða í 65% ástunga. Langflest æxlanna voru staðsett utarlega í lunganu en slík staðsetning er forsenda þess að hægt sé að framkvæma fleyg-eða geiraskurð. Þetta skýrir einnig hátt hlutfall kirtilymyndandi krabbameina (66,7%) en þau eru oftast staðsett útlægt í lunganu en flögupækjukrabbamein.²⁵

Krabbameinslyfjameðferð eftir aðgerð var einungis beitt í einu tilfalli. Í dag er viðbótarmeðferð í formi krabbameinslyfja yfirleitt beitt hjá sjúklingum á stigi II og IIIA, enda hefur verið sýnt fram á bættan langtímaárangur við slíka meðferð.^{2,3} Fjórir sjúklingar fengu geislameðferð eftir skurðaðgerðina en slík meðferð er ekki talin hafa áhrif á langtímaárangur.^{2,3}

Samantekið er tíðni fylgikvilla eftir fleyg- og geiraskurði lág á Íslandi og virðist svipuð og eftir blaðnáam. Lífshorfur eru einnig sambærilegar og eftir blaðnáam en marktækt fleiri sjúklingar greindust með sjúkdóm á stigi I eftir fleyg- eða geiraskurð. Lág tíðni fylgikvilla eftir fleyg- og geiraskurði kom á óvart, þar sem fleiri sjúklingar höfðu undirliggjandi hjarta- eða lungnasjúkdóma. Ljóst er að bæta þarf stigun þessara sjúklinga með sýnatöku úr eitlum.

Þakkir

Gunnhildur Jóhannsdóttir skrifstofustjóri fær þakkir fyrir aðstoð við leit að sjúkraskrá og Húnbogi Þorsteinsson fyrir yfirlestur og góðar ábendingar. Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítala, Styrktar- og verðlaunarsjóði Bents Scheving Þorsteinsson og Nýsköpunarsjóði námsmanna.

Heimildir

- Jónasson JG, Tryggvadóttir L (ritstj). Krabbamein á Íslandi - Upplýsingar úr Krabbameinskrá fyrir tímabilið 1957-2006. Krabbameinsfélagið, Reykjavík 2008.
- Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 234S-42S.
- Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 243S-65S.
- Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2051-6; discussion 6.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-22; discussion 622-3.
- Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426-35.
- Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 769-75.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 202S-20S.
- El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 408-15; discussion 415-6.
- Nakata M, Sawada S, Saeki H, et al. Prospective study of thoroscopic limited resection for ground-glass opacity selected by computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1601-5; discussion 165-6.
- Óskarsdóttir GN, Skúladóttir R, Ísaksson HJ, Jónsson S, Þorsteinsson H, Guðbjartsson T. Forspárþættir lífshorfa eftir blaðnáam við lungnakrabbameini á Íslandi 1999-2008. *Læknablaðið* 2010; 96: 251-7.
- Skúladóttir R, Óskarsdóttir GN, Ísaksson HJ, Jónsson S, Þorsteinsson H, Guðbjartsson T. Fylgikvillar blaðnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi 1999-2008. *Læknablaðið* 2010; 96: 243-9.
- Þorsteinsson H, Jónsson S, Alfreðsson H, Ísaksson HJ, Guðbjartsson T. Árangur lungnabrottnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi. *Læknablaðið* 2009; 95: 823-9.
- Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961; 178: 261-6.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon 2004.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
- Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 999-1002; discussion 1002-3.

18. Gudbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A, Jonsson P. Early surgical results after pneumonectomy for non-small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 376-82.
19. Myrdal G, Gustafsson G, Lambe M, Horte LG, Stahle E. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 694-9.
20. Park BJ, Flores R, Downey RJ, Bains MS, Rusch VW. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 726-31.
21. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 161S-77S.
22. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 728-34.
23. Endo C, Sagawa M, Sakurada A, Sato M, Kondo T, Fujimura S. Surgical treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 283-9.
24. West D, Rashid S, Dunning J. Does video-assisted thoracoscopic lobectomy produce equal cancer clearance compared to open lobectomy for non-small cell carcinoma of the lung? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 110-6.
25. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 149S-60S.

ENGLISH SUMMARY

Sublobar Resection for Non-Small Cell Lung Cancer in Iceland

Alexandersson A, Jonsson S, Isaksson HJ, Gudbjartsson T

Introduction: A sublobar resection is performed on patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are not candidates for a lobectomy due to reduced pulmonary function or comorbid disease. The aim of this study was to investigate the outcomes of these operations in Iceland.

Material and methods: A retrospective study of all patients with NSCLC who underwent wedge resection or segmentectomy with curative intent during 1994-2008. Data on indication, pathological TNM-stage, complications and overall survival was analyzed. All histological samples were re-evaluated.

Results: Forty four patients underwent 42 wedge and 5 segmental resections (age 69.1 yrs, 55.3% female), with 38.3% of cases detected incidentally. The majority of patients (55.3%) had a history of coronary artery disease and 40.4% had chronic obstructive pulmonary disease. Mean operative time was 83 minutes (range 30-131), mean intraoperative bleeding was 260 ml (range 100-650) and median hospital stay was 9 days (range 4-24). Pneumonia (14.9%) and prolonged air leakage (12.8%) were the most common complications. Two patients had major complications and 36.2% stayed in the intensive care unit overnight. No deaths occurred within 30 days of surgery. Adenocarcinoma was the most common histological type (66.7%). Most cases were stage IA/IB (78.7%), 17.0% were stage IIA/IIB and 4.3% were stage IIIA. One and 5 year survival was 85.1% and 40.9% respectively.

Conclusion: In Iceland, both survival and complication rate after sublobar resection for NSCLC are comparable to results published for lobectomies, even though a higher percentage of patients have underlying cardiopulmonary disease.

Key words: sublobar resection, wedge resection, segmentectomy, NSCLC, complications, survival.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is