

Árangur lungnabrottnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi

Ágrip

**Húnbogi
Porsteinsson^{1,2}**
læknanemi

**Steinn
Jónsson^{1,4}**
lungnalæknir

**Hörður
Alfreðsson²**
hjarta- og lungnaskurðlæknir

**Helgi J.
Ísaksson³**
meinafræðingur

**Tómas
Guðbjartsson^{1,2}**
hjarta- og lungnaskurðlæknir

Lykilorð: lungnakrabbamein,
lungnabrottnám, árangur,
fylgikvillar, lífshorfur, forspárþættir
lífshorfa, fjölbreytugreining.

Tilgangur: Kanna árangur og ábendingar lungnabrottnámsaðgerða (pneumectomy) við lungnakrabbameini á Íslandi.

Efniviður og aðferðir: Afturskyggn rannsókn á sjúklingum sem gengust undir lungnabrottnám vegna lungnakrabbameins á Íslandi 1988-2007. Kannaðar voru ábendingar aðgerðar, TNM-stig, fylgikvillar, lífshorfur og forspárþættir lífshorfa.

Niðurstöður: 77 sjúklingar (meðalaldur 62,3 ár, 64% karlar) gengust undir lungnabrottnám, í 44% tilfella hægra megin. Miðmætisspeglun var gerð í 31% tilfella. Stigun eftir aðgerð sýndi að 41 sjúklingur (54%) var á stigi I+II, 27 (38%) á stigi IIIA/B og 6 á stigi IV. Í 17% tilfella sást krabbamein í skurðbrún. Aðgerðartími var að meðaltali 161 mínúta, blæðing í aðgerð 1,1 L og miðgildi legutíma 11 dagar. Helstu fylgikvillar eftir aðgerð voru gáttatif/flökt (21%), lungnabólga (6,5%), fleiðruholssýking (5,2%) og öndunarbílun (5,2%). Þrjú sjúklingar (3,9%) létust <30 daga frá aðgerð og fimm ára lífshorfur voru 20,7%. Hækkandi aldur, saga um lungnateppu, kirtilmyndandi vefjagerð og hátt TNM-stig höfðu neikvæð áhrif á lífshorfur samkvæmt fjölþáttagreiningu.

Ályktun: Skammtímaárangur lungnabrottnámsaðgerða er góður hér á landi og tíðni alvarlegra fylgikvilla lág. Lífshorfur eru hins vegar lakari en búast mætti við, eða 20,7% eftir fimm ár. Skýring á þessu gæti falist í ófullnægjandi stigun, en aðeins þriðjungur sjúklinga gekkst undir miðmætisspeglun fyrir aðgerð.

Inngangur

Lungnakrabbamein er næstalgengasta krabbamein á Íslandi og það krabbamein sem dregur flesta til dauða.^{1,2} Orsök er tengd reykingum í um það bil 90% tilfella en minnkandi reykingar virðast hafa dregið úr nýgengi sjúkdómsins hér á landi.¹ Einkenni sjúkdómsins eru oft ósértæk og aðeins þriðjungur sjúklinga greinist með skurðtækan sjúkdóm.³ Skurðaðgerð er besta lækning meðferðin við lungnakrabbameini öðru

en smáfrumukrabbameini og er oftast framkvæmt blað nám, en þá er lungnablaðið fjarlægt ásamt eitlum í lungnarót og miðmæti. Í 10-15% skurðtækra tilfella er krabbameinið hins vegar það stórt og/eða miðlægt í lunganu að ekki verður komist fyrir meinið án þess að fjarlægja allt lungað. Lungnabrottnám er stór aðgerð og fylgikvillar umtalsvert tíðari en eftir blað nám eða fleygskurð.⁴

Hér á landi eru ekki til rannsóknir á árangri lungnabrottnámsaðgerða né heldur er þekkt hlutfall þessara aðgerða af heildarfjölda sjúklinga sem greinast með lungnakrabbamein. Tilgangur rannsóknarinnar var að kanna árangur þessara aðgerða með sérstaka áherslu á snemmkomna fylgikvilla og afdrif sjúklinganna.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra sjúklinga sem gengust undir lungnabrottnám vegna lungnakrabbameins á Íslandi frá 1. janúar 1988 til 31. desember 2007. Alls voru framkvæmdar 84 lungnabrottnámsaðgerðir hér á landi á þeim 20 árum og voru 77 (91,7%) þeirra gerðar vegna lungnakrabbameins. Ábendingar hinna aðgerðanna voru meinvörp frá nýrum (n=3), áverkar á lunga (n=2), Swyer-James heilkenni (n=1) og meðfæddur lungnahluti (pulmonary sequestration) (n=1) og voru þessir sjö sjúklingar ekki teknir með í rannsóknina. Ekki voru heldur teknar með átta aðgerðir þar sem fjarlægt var lungnablað/blöð hjá sjúklingi sem áður hafði gengist undir blað nám (rest lobectomy).

Sjúklingar voru fundnir með leit í tveimur aðskildum skrá, annars vegar í aðgerða- og greiningarskrá Landspítala og hins vegar í gagnagrunni rannsóknarstofu Landspítala í meinafræði. Til að kanna hlutfall lungnabrottnámsaðgerða af heildarfjölda greindra tilfella voru fengnar upplýsingar frá Krabbameinsskrá Krabbameinsfélags Íslands um fjölda nýgreindra lungnakrabbameina annarra en

Tafla 1. Fjöldi lungnabrottnámsaðgerða við lungnakrabbameini á Íslandi á fjögurra ára tímabilum frá 1988 til 2007. Að meðaltali gengust 3,9 sjúklingar á ári undir lungnabrottnám, en 7 á einu ári árið 2006 og 4 árið 2007. Einnig er sýnt hlutfall lungnabrottnámsaðgerða af heildarfjölda greindra tilfella af lungnakrabbameini öðru en smáfrumkrabbameini (NSCLC*) á Íslandi á fjögurra ára tímabilum frá 1988 til 2007. Hlutfallið reyndist 3,7% fyrir allt tímabilið.

Tímabil	Heildarfjöldi tilfella (NSCLC*)	Fjöldi lungnabrottnámsaðgerða	Hlutfall lungnabrottnámsaðgerða af öllum greindum tilfellum (%)
1988-91	334	12	3,6
1992-95	401	11	2,7
1996-99	431	14	3,3
2000-03	454	15	3,3
2004-07	477	25	5,4

*NSCLC – non-small cell lung cancer, lungnakrabbamein önnur en smáfrumkrabbamein.

smáfrumkrabbameina á rannsóknartímabilinu.

Klínískar upplýsingar fengust úr sjúkraskrár en einnig var stuðst við meinafræðisvör. Vefjasýni voru ekki skoðuð að nýju. Skráðar voru upplýsingar um einkenni, áhættuþætti og ástand sjúklinga fyrir aðgerð, fylgikvilla í og eftir aðgerð og legutíma. Einnig voru ætlin stíguð samkvæmt nýjustu útgáfu af TNM-stigunarkerfinu og skráð niður mesta þvermál æxlanna, gráða og vefjagerð.⁵ Stigun miðast við upplýsingar sem lágu fyrir eftir vefjaskoðun á sýni úr aðgerð (pTNM) en upplýsingar um klíniska stigun fyrir aðgerð (cTNM) byggðust á aðferðum sem tóku breytingum á 20 ára tímabili og voru því ekki nægilega staðlaðar. Sjúklingar sem greindir voru með fjarmeinvörp innan þriggja mánaða frá aðgerð voru stigaðir á stigi IV. Afdrif sjúklinganna voru könnuð og fengust upplýsingar úr Þjóðskrá um hvort sjúklingarnir væru lífs eða liðnir þann 1. apríl 2009. Einnig voru reiknaðar lífshorfur (sjá síðar) en upplýsingar fengust um afdrif allra sjúklinganna og var meðaleftirlýgdartími 2,4 ár (bil 0,01-14,5 ár). Skurðdauði (operative mortality) var skilgreindur sem andlát innan 30 daga frá aðgerð. Einnig var kannað hversu margir höfðu látist innan 90 daga frá aðgerð.

Skráð var ASA (American Society of Anesthesiologists) áhættuflokkun sjúklinganna ásamt niðurstöðum öndunarmælinga um öndunarrýmd (forced vital capacity, FVC) og flæðishraða á fyrstu sekúndu útöndunar (forced expiratory volume in one second, FEV1).

Stigun fyrir aðgerð var ekki stöðluð en fólst í flestum tilfellum í tölvusneiðmynd (TS) af brjóstholi og efri hluta kviðarhols. Einnig var gerð röntgenmynd af lungum, berkjuspjglun og beinaskann. TS af höfði var fengin ef grunur lék á meinvörpum í heila. Miðmætisspjglun var framkvæmd hjá 24 (31,2%) sjúklingum, þar af í átta tilfellum í sömu svæfingu og lungnabrottnámið og var þá stuðst við frystiskurðarsvar.

Aðgerðirnar voru framkvæmdar af sex skurðlæknum og framkvæmdi einn þeirra 20 aðgerðanna, en hinir á bilinu 5-16 aðgerðir hver. Sjúklingarnir voru svæfðir með tvíþopa berkjurennu sem gerir kleift að fella saman það lunga sem aðgerðin er framkvæmd á. Sjúklingarnir voru oftast hafðir í 90° hliðarlegu og brjóstholið opnað með aftari/hliðar-brjóstholsskurði (posterolateral thoracotomy) undir 4. eða 5. rífi. Á síðari hluta rannsóknartímabilsins var þó í vaxandi mæli notast við fremri/hliðar-brjóstholsskurð (anterolateral thoracotomy) og *latissimus* vöðvanum hlíft. Einnig var á síðari hluta tímabilsins oftast beitt utanbastsdeyfingu sem verkjadeyfingu eftir aðgerðina í stað staðdeyfingar á milli rifja og morfíndælu. Flestir (87,0%) sjúklinga fengu *digitalis* í aðgerðinni og fyrst eftir aðgerðina til að fyrirbyggja hjartsláttaróreglu.

Í aðgerðunum var annaðhvort saumað (n=64) eða heftað (n=13) fyrir blá- og slagæðar til lungans. Í 64 aðgerðanna (83,1%) var berkjustúfurinn heftaður með heftibyssu, annars var saumað fyrir hann. Sjúklingarnir voru vaktir í lok aðgerðar á skurðstofu og lágu að minnsta kosti einn sólarhring á gjörgæslu. Í lok aðgerðanna var komið fyrir brjóstholskera sem hafður var í sólarhring og ekki tengdur við sog.

Við tölfraediúrvinnslu var notast við tölvuforritið Excel og aðferð Kaplan-Meier notuð við útreikninga á lífshorfum. Útreikningar á lífshorfum voru gerðir með tölfraeðiforritinu R og miðuðust við 20. febrúar 2009. Ein- og fjölþáttgreining (Cox proportional hazards regression model) var notuð til að meta forspárþætti lífshorfa og áhættuhlutfall (hazards ratio) í mismunandi hópum borið saman. Fyrst var gerð einþáttgreining, meðal annars á kyni, aldri, hvort ætli greindust fyrir tilviljun, sögu um langvinna lungnateppu (LLT), kransæðasjúkdóm og hjartsláttaróreglu en einnig FEV1<75% og FVC<80% á öndunarprófi, vefjagerð, gráðu, hlið, stigun og ASA-flokkun. Þeir þættir sem reyndust marktækir í einþáttgreiningu eða nálægt því voru síðan bornir saman í fjölþáttgreiningu. Marktækni miðaðist við p-gildi <0,05 og 95% öryggisbil.

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

Niðurstöður

Alls gengust 77 sjúklingar undir lungnabrottnám við lungnakrabbameini á þeim 20 árum sem rannsóknin náði til, 49 karlar (63,6%) og 28 konur (36,4%). Meðalaldur sjúklinga var 62,3 ár ± 9, og var sá yngsti 49 ára og sá elsti 83 ára. Fjöldi

aðgerða á fjögurra ára tímabilum er sýndur í töflu I, en á fyrstu fjórum fjögurra ára tímabilunum voru aðgerðir á bilinu 11-15 talsins en fjölgaði í 25 á því síðasta sem er marktæk aukning ($p < 0,005$).

Á rannsóknartímabilinu greindust samtals 2076 einstaklingar með lungnakrabbamein önnur en smáfrumukrabbamein á Íslandi. Hlutfall lungnabrottnámsaðgerða af heildarfjölda greindra tilfella á fyrrgreindum tímabilum er sýnt í töflu I, en hlutfallið reyndist 3,7% yfir allt tímabilið.

Ýmsir áhættuþættir sem tengdir hafa verið lungnabrottnámi og lýst er í öðrum rannsóknum sjást í töflu II. Í tæpum helmingi tilfella (44,2%) var um hægra lungnabrottnám að ræða og 98,7% sjúklinganna höfðu áður reykt, þar af reyktu 62,5% fram að aðgerð. Tæplega fimmti hver sjúklingur hafði haft langvinna lungnateppu, 10% sjúklinga hjartsláttaröreglu og 20,8% kransæðasjúkdóm. Helmingur sjúklinga var metinn í ASA-flokk 3 og þrír í flokk 4.

Af 77 sjúklingum greindust 10 (13,2%) fyrir tilviljun vegna myndrannsóknna sem gerðar höfðu verið vegna annarra kvilla eða sjúkdóma. Algengustu einkenni sjúklinganna voru hósti (83,3%), blóðugur hráki (28,8%), mæði (31,8%), þyngdartap (30,3%), brjóstverkur (27,3%), lungnabólga (22,7%) og hiti (19,7%).

Aðgerðartími (skin-to-skin) var að meðaltali 161 mínúta (bil 75-360) og blæðing 1100 ml (miðgildi 800 ml, bil 200-10000 ml). Meiriháttar blæðingar (>1 lítri) sáust hjá 22 sjúklingum, oftast frá lungnaslagæð. Í 25 (32,5%) aðgerðanna þurfti að opna gollurhúsið til að komast að æxlinu og í þremur var hluti gollurhússins fjarlægður og Gore-Tex® bót notuð til að loka gatinu. Berkjustúfur var þakinn í 16 (20,8%) aðgerðanna, í 10 tilfellum hægra megin (29,4%) og í sex tilfellum eftir vinstra lungnabrottnám (14%). Í níu tilvikum var notaður flipi úr fleiðru sjúklingsins, azygos-bláæð hjá sex sjúklingum og fita frá gollurhúsi hjá einum.

Algengustu vefjagerðirnar voru flöguþekjukrabbamein (48,1%) og kirtilmyndandi krabbamein (42,9%) en stórfrumukrabbamein greindist í 8% tilvika (tafla III). Eitt æxli reyndist við vefjaskoðun vera smáfrumukrabbamein en það hafði ekki tekist að greina fyrir lungnabrottnámið. Flest voru æxlin illa þroskuð (57,1%) en mörg voru meðalvel þroskuð (39%) og aðeins þrjú reyndust vel þroskuð. Að meðaltali voru æxlin 5,8 cm í mesta þvermál og var minnsta æxlið 0,8 cm en það stærsta 15 cm.

Rúmur helmingur sjúklinga (54%) reyndist við stigun eftir aðgerð vera á stigum I og II, 17% á stigi IIIA en 29% á stigi IIIB eða IV (tafla III). Af sex sjúklingum á stigi IV voru þrír greindir með fjarneinvörp innan þriggja mánaða frá aðgerð,

Tafla II. Upplýsingar um aldur, kyn, og áhættuþætti 77 sjúklinga sem gengust undir lungnabrottnám á Íslandi 1988-2007. Gefinn er upp fjöldi sjúklinga og % í sviga nema annað sé tekið fram.

	n (%)
Fjöldi	77 (100)
Meðalaldur (ár, bil)	62,3 ± 9 (39-83)
Karlkyn	49 (63,6)
Hægra lungnabrottnám	34 (44,2)
Saga um reykingar*	76 (98,7)
Reykir**	45 (62,5)
Pakkaár (miðgildi, bil)	40 (1-80)
Langvinna lungnateppa	14 (18,2)
Kransæðasjúkdómur	16 (20,8)
Hjartsláttaröregla	8 (10,4)
FVC <80% af viðmiðunargildi	28 (36,4)
FEV1 <75% af viðmiðunargildi	25 (32,5)
ASA*** stig:	
1	1 (1,3)
2	34 (44,2)
3	39 (50,6)
4	3 (3,9)

*Nákvæmar upplýsingar um reykingar vantaði hjá fimm sjúklingum. **Saga um reykingar <5 ára fyrir aðgerð. ***American Society of Anesthesiologists.

Tafla III. Vefjagerð, stærð, gráða og stigun sjúklinga sem gengust undir lungnabrottnám vegna lungnakrabbameins á Íslandi 1988-2007. Gefinn er upp fjöldi sjúklinga og % í sviga.

	n (%)
Vefjagerð:	
Flöguþekjukrabbamein	37 (48,1)
Kirtilfrumukrabbamein	33 (42,9)
Stórfrumukrabbamein	6 (7,8)
Smáfrumukrabbamein	1 (1,3)
Gráða:	
1	3 (3,9)
2	30 (39,0)
3	44 (57,1)
Stærð æxlis (cm, bil)	5,8 (0,8-15)
Stigun eftir aðgerð*:	
IA + B	12 (15,8)
IIA + IIB	29 (38,2)
IIIA	13 (17,1)
IIIB	16 (21,1)
IV	6 (7,9)

*Stakt tilfelli af smáfrumukrabbameini er ekki tekið með í útreikningum.

tvíur með æxli í öðru blaði sama lunga og einn með meinvarp í fleiðru. Æxlisvöxtur fannst í skurðbrúnum 13 (17,1%) sjúklinga og voru flestir þeirra meðhöndlaðir af þeim sökum með geislum og/eða krabbameinslyfjameðferð eftir aðgerðina.

Af 53 sjúklingum sem ekki gengust undir miðmætisspeglun fyrir lungnabrottnámsaðgerðina

Tafla IV. Fylgikvillar og dánarhlutfall eftir 77 lungnabrottnámsaðgerðir við lungnakrabbameini á Íslandi 1988-2007. Gefinn er upp fjöldi sjúklinga og % í sviga. Hver sjúklingur getur haft fleiri en einn fylgikvilla.

Fylgikvillar	n (%)
Gáttatíf /flökt	16 (20,8)
Hjartadrep	1 (1,3)
Hjartabilun	0 (0)
Berkjufleiðrúfistill	1 (1,3)
Öndunarbílun (ARDS*)	4 (5,2)
Lungnabólga	5 (6,5)
Fleiðruholssýking (empyema)	4 (5,2)
Blæðing sem þarfnáðist enduraðgerðar	4 (5,2)
Skurðsýking	1 (1,3)
Dánir <30 daga (skurðdauði)	3 (3,9)
Dánir <90 daga	8 (10,4)

*ARDS= Adult respiratory distress syndrome.

greindust 11 (20,8%) með eitilmeinvörp í miðmæti við sýnatöku úr miðmætiseitlum í aðgerð. Til samanburðar greindust þrjár af 23 (13,0%) sem fóru í miðmætisspeglun með eitilmeinvörp í miðmætiseitlum, og er þá tilfellið af smáfrumukrabbameini ekki talið með.

Algengustu fylgikvillar voru gáttatíf/flökt (21%), lungnabólga (6,5%), fleiðruholssýking (5,2%) og öndunarbílun (5,2%) (sjá töflu IV). Gera þurfti enduraðgerð á átta (10,4%) sjúklingum, fjórum vegna blæðingar, þremur vegna fleiðruholssýkingar (empyema) og einum vegna berkjufleiðrúfistils. Miðgildi legutíma var 11 dagar, eða frá sex og upp í 32 daga. Alls lágu 62

Tafla V. Sjúklingar sem létust innan 90 daga frá lungnabrottnámsaðgerð við lungnakrabbameini á Íslandi 1988-2007.

Nr.	Aldur/kyn/hlið	ASA flokkun	Áhættuþættir	Lifun (dagar)	Dánarorsök
1	67 / / Vinstri	3	Krónískt berkjukvef	54	Fjarmeinvörp (útbreidd)
2	66 / / Hægri	2	Krónískt berkjukvef	41	Lungnabólga með blóðsýkingu og fjöllífærabílun
3	72 / / Hægri	3	Krónískt berkjukvef, kransæðasjúkdómur	20	Berkjufleiðrúfistill með blóðsýkingu og fjöllífærabílun
4	69 / / Hægri	3	Kransæðasjúkdómur	64	Fleiðruholssýking
5	39 / / Vinstri	1	0	81	Ekki þekkt
6	71 / / Hægri	2	0	4	Rof á magasári, blóðsýking
7	74 / / Vinstri	3	Kransæðasjúkdómur	16	Lungnabólga með öndunarbílun (ARDS)
8	83 / / Hægri	3	Kransæðasjúkdómur, hjartsláttaróregla	47	Öndunarbílun (ARDS)

*ARDS = Adult respiratory distress syndrome.

sjúklingar (80,5%) styttra en sólarhring á gjörgæslu en 15 sjúklingar lengur, eða lengst í 15 daga.

Átta sjúklingar létust innan 90 daga eftir aðgerð (tafla V) en þrjár þeirra létust innan 30 daga (skurðdauði 3,9%). Fimm af þessum átta voru í ASA-flokki 3 og var hægra lungnabrottnám framkvæmt hjá fimm þeirra. Þessir sjúklingar létust á 4.-81. degi frá aðgerð (miðgildi 44 dagar) og var algengasta dánarorsökin lungnabólga og öndunarbílun.

Samkvæmt fjölpáttagreiningu (tafla VI) voru langvinn lungnateppa (HR 2,85) og hjartsláttartruflun (HR 2,99) fyrir aðgerð marktækt neikvæðir áhrifaþættir á lífshorfur svo og kirtilmýndandi vefjagerð (HR 2,13) og TNM stig IV (HR 14,5). Aðgerð á síðari hluta tímabilsins fylgdu marktækt betri lífshorfur (HR 0,553).

Í lok rannsóknartímabils (20. febrúar 2009) reyndust 60 sjúklinganna látnir en 16 voru á lífi (sjúklingur með smáfrumukrabbamein ekki talinn með). Mynd 1 sýnir Kaplan-Meier graf yfir lífshorfur alls sjúklingahópsins og voru eins, þriggja og fimm ára lífshorfur 61,8% (95% öryggisbil 51,8-73,8%), 32,9% (23,6-48,0%) og 20,7% (12,7-33,6%). Lífshorfur fyrir sjúklinga sem greindust á stigi I-III annars vegar og IIIB og IV hins vegar voru 24,0% og 12,1% eftir fimm ár (mynd 2), en munurinn reyndist marktækur ($p=0,0097$).

Umræður

Þessi rannsókn á lungnabrottnámsaðgerðum á Íslandi á 20 ára tímabili sýnir að dánarhlutfall sjúklinga innan 30 daga er lágt (3,9%, tafla VII) og að tíðni alvarlegra fylgikvilla er lægri en í mörgum sambærilegum rannsóknum erlendis.⁶⁻⁹ Dánarhlutfall innan 90 daga reyndist 10,4% ($n=8$) sem er einnig viðunandi í þessum samanburði.¹⁰⁻¹² Langtímalífshorfur reyndust hins vegar síðri (20,7% eftir fimm ár) en búast mætti við. Líklegasta skýringin er sú að í þessum sjúklingahópi reyndist rúmlega fjórði hver með sjúkdóm á stigi IIIB eða IV samkvæmt stigun eftir aðgerð. Bendir það til þess að bæta þurfi stigun fyrir aðgerð hér á landi með markvissari stigunarrannsóknum og þá sérstaklega aukningu á miðmætisspeglunum sem voru aðeins framkvæmdar hjá tæpum þriðjungi sjúklinga.

Lungnabrottnám er stór aðgerð og fylgikvillar og dánarhlutfall hafa reynst helmingi hærra en eftir blaðnámi.^{4,13} Reykingatengdir sjúkdómar eru oft til staðar en allir sjúklingarnir í þessari rannsókn nema einn höfðu áður reykt. Þetta sést vel á hárra áhættuflokkun sjúklinganna (ASA meðaltal 2,6). Fylgikvillar tengdust oftast öndunarfærum

eða hjarta- og æðakerfi sem auka áhættu við aðgerðina verulega. Þriðjungur sjúklinga mældist fyrir aðgerðina með FEV1 gildi undir 75% af viðmiðunargildi, en skert lungnastarfsemi er einn sterkasti forspárþáttur fyrir lakari útkomu eftir lungnabrottnám.¹⁴ Tíðni fylgikvilla var lág í samanburði við aðrar rannsóknir,⁶⁻⁹ ekki síst hvað varðar alvarlega fylgikvilla, svo sem hjartabilun, hjartadrep, berkjufleiðrufistla og fleiðruholssýkingar.

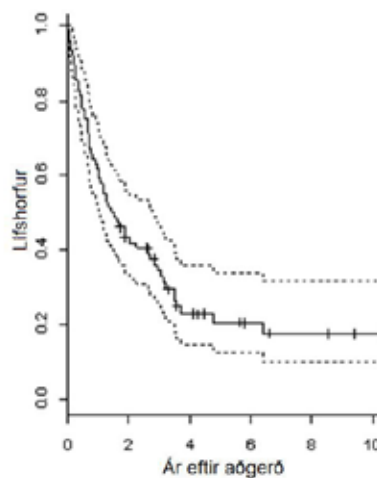
Í fjölþáttgreiningu reyndust lungnateppa og hjartsláttartruflanir fyrir aðgerð hafa marktækt neikvæð áhrif á lífshorfur og sömuleiðis kirtilmyndandi vefjagerð. Auk þess hafði sjúkdómur á stigi IV mjög marktækt slæmar horfur eins og búast má við. Hins vegar voru áhrif aldurs á mörkum þess að vera marktæk. Hægra lungnabrottnám reyndist ekki sjálfstæður áhættuþáttur lífshorfa við fjölbreytugreiningu enda tíðni berkjufleiðrufistla lág. Aðeins greindist eitt slíkt tilfelli og var það 72 ára karl sem greindist nokkrum dögum eftir hægra lungnabrottnám. Lífshorfur bötundu þegar leið á rannsóknartímabilið sem er ánægjuleg þróun.

Þrátt fyrir lágan skurðdauða voru langtíma-lífshorfur aðeins 20,7% sem er síðri árangur en í sambærilegum rannsóknum erlendis.^{4, 15, 16} Athyglisvert er að einungis 58% sjúklinganna reyndust vera á stigi I og II sem eru hin hefðbundnu skurðtæku stig, en 17% voru á stigi IIIA, 21% á stigi IIIB og 8% á stigi IV. Því voru samtals 29% sjúklinga annaðhvort á stigi IIIB (en rúmur helmingur þeirra hafði meinvörp í N2 eitlum (stig TXN2M0)) eða IV með fjarmeinvörp, þar sem hvorki er mælt með blað- eða lungnabrottnámi.¹⁷ Því er verulegur munur á klíniskri stigun fyrir aðgerð og stigun eftir aðgerð í þessum sjúklingahópi. Líklegt má telja að sum tilfellanna á stigi IIIB hefði verið hægt að greina fyrir aðgerð með miðmætisspeglun, til dæmis voru aðeins þrjú af níu sjúklingum sem greindust á stigi IIIB miðmætisspeglaðir og þetta hlutfall var 31% fyrir allan hópinn. Sýnt hefur verið fram á að miðmætisspeglun er hættulítill rannsókn (skurðdauði <0,1%) sem tekur aðeins um 15-20 mínútur í framkvæmd.¹⁸

Miðmætisspeglun er hægt að framkvæma í sömu svæfingu og lungnabrottnámið og er þá notast við frystiskurðarsvar til að greina meinvörp í N2 eða N3 eitlastöðvum. Ekki næst í allar eitlastöðvar með miðmætisspeglun, sérlega eitla meðfram vélinda (stöð 9) eða í ósæðarlungnaslagæðar glugga. Í slíkum tilfellum er hægt að notast við sýnatöku með ástungu í gegnum berkju eða vélinda en þetta eru nýjar aðferðir í örri þróun sem nýlega er farið að nota hér á landi. Einnig er hægt að taka sýni úr miðmætiseitlum

Tafla VI. Forspárþættir lífshorfa 76 sjúklinga sem gengust undir lungnabrottnám 1988-2007 við lungnabrottnám, samkvæmt fjölþáttgreiningu Cox (HR=Hazard ratio, CI=Confidence interval).

Þáttur	HR	95% CI	p-gildi
Hækkandi aldur	1,04	1,00-1,07	0,05
Langvinn lungnateppa	2,85	1,46-5,78	0,002
Hjartsláttaróregla	2,99	1,86-6,23	0,001
Kirtilmyndandi vefjagerð	2,13	1,26-3,44	0,006
Stig IIB (miðað við stig I)	1,67	0,66-4,25	0,28
IIIB (-)	2,36	0,93-6,00	0,07
IV (-)	14,5	4,55-51,7	0,00002
Aðgerð gerð 1998-2007 (miðað við 1986-1997)	0,553	0,32-0,96	0,034



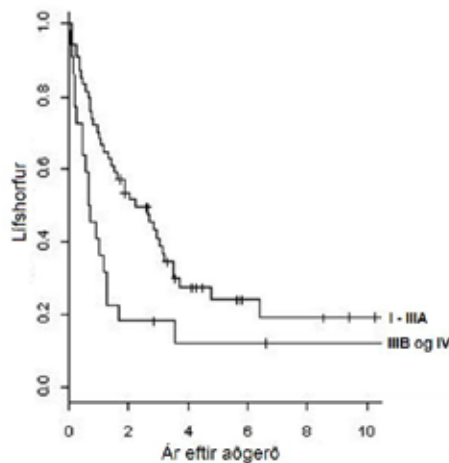
Mynd 1. Lífshorfur (Kaplan-Meier) 76 sjúklinga sem gengust undir lungnabrottnám við lungnabrottnám á Íslandi 1988-2007. Lífshorfur eftir tvö og fimm ár voru 43,3% og 20,7%. Brotnar línur sýna 95% öryggisbil.

með brjóstholsspeglun (VATS, video assisted thoracoscopy). Notkun jáeindaskanna við stigun meinvarpa í miðmæti¹⁹ hefur farið vaxandi erlendis og hefur leitt til meiri nákvæmni í stigun og fækkun aðgerða. Þessi tækni er hins vegar ekki til hér á landi og óvíst hvenær úr því verður bætt. Miðmætisspeglun ásamt sýnatöku í gegnum berkju eða vélinda verða því áfram lykilrannsóknir í stigun sjúklinga með krabbamein í lungum hér á

Tafla VII. Samanburður á skurðdauða (<30 daga frá aðgerð) eftir lungnabrottnám við lungnabrottnám í helstu rannsóknum.

Höfundar (birtingarár)	Fjöldi sjúklinga	Skurðdauði (%)
Ginsberg og fél. (1983) ²⁸	569	6,2
Wahi og fél. (1989) ⁷	197	7,1
Kadri og fél. (1991) ²⁹	191	6,8
Romano og fél. (1992) ⁸	1529	11,6
Silvestri og fél. (1998) ⁹	167	11,8
Alexiou og fél. (2001) ¹⁶	206	6,8
Mýrdal og fél. (2001) ¹³	157	5,7
Joo og fél. (2001) ⁶	105	10,5
Ludwig og fél. (2005) ¹⁵	194	4,6
Ramath og fél. (2007) ³⁰	155	5,8
Guðbjartsson og fél. (2008) ⁴	130	0,8
Þorsteinsson og fél. (2009)	77	3,9

Mynd 2. Lífshorfur sjúklinga á stigum I-III A (efra graf) og IIIB og IV (neðra graf) eftir lungnabrottnámsaðgerð við lungnakrabbameini (NSCLC) á Íslandi 1988-2007. Munurinn á horfum hópanna reyndist marktækur með log-rank prófi ($p=0,0097$).



landi. Á síðari hluta rannsóknartímabilsins fjölgaði miðmætisspeglunum og voru þær framkvæmdar í 35,7% tilfella síðustu fimm árin.

Til að bæta stigun er einnig mikilvægt að stiga miðmætiseitla í sjálfri lungnabrottnámsaðgerðinni, en við lestur aðgerðarlýsinga virðist sem stundum hafi vantað upp á þennan hluta stigunarinnar. Sýnt hefur verið fram á að slík sýnataka er fljótleg og eykur óverulega hættu á fylgikvillum.²⁰ Nákvæmari stigun er mikilvæg, ekki síst til að leggja mat á horfur og ákveða um frekari meðferð eftir aðgerð.²¹

Fleiri þættir en stigun geta skýrt lélegar langtímalífshorfur í þessari rannsókn. Rannsóknin nær tvo áratugi aftur í tímann og áherslur í meðferð hafa breyst töluvert á þessum tíma, til dæmis var krabbameinslyfjameðferð fyrir aðgerð (neoadjuvant) sjaldan beitt á rannsóknartímabilinu, eða í aðeins sex tilfellum. Nýlega hefur verið sýnt fram á að slík meðferð getur bætt lífshorfur ákveðinna sjúklinga á stigi IIIA og svokallaðra T4 sjúklinga á stigi IIIB.^{22,23} Krabbameinslyfjameðferð eftir aðgerð (adjuvant) var einnig sjaldan notuð, eða í 15,6% tilfella. Í dag er slíkri meðferð beitt hér á landi sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum á stigi IB, II, og IIIA, enda hefur verið sýnt fram á bætta langtímaárangur við slíka meðferð.^{24,25}

Annað atriði sem gæti skipt máli er hátt hlutfall sjúklinga með krabbameinsvöxt í skurðbrúnum, eða 17%. Í slíkum tilvikum tekur krabbameinið sig oft upp og voru því margir þessara sjúklinga meðhöndlaðir með geislum eftir aðgerðina. Árangur slíkrar geislameðferðar er umdeildur og er hún talin geta aukið tíðni fylgikvilla, þar á meðal berkjufleiðrúfistla.²⁶ Mikilvægt er að komast fyrir krabbameinið í upphaflegu skurðaðgerðinni, til dæmis er hægt að fjarlægja hluta gollurhúss og var það gert í nokkrum tilfellum.

Á tímabilinu frá 2004 til 2007 sást marktæk aukning í fjölda lungnabrottnámsaðgerða, án þess

að á því sé augljós skýring. Hlutfall sjúklinga með krabbamein í lungum sem fóru í lungnabrottnám var 3,7% fyrir allt tímabilið en 5,4% síðustu fjögur árin. Sennilega hafa því ábendingar um lungnabrottnám breyst og fleiri sjúklingar verið teknir í aðgerð en áður. Á síðasta tímabilinu voru til dæmis teknir í aðgerð nokkrir sjúklingar sem fengið höfðu viðbótarmeðferð fyrir aðgerð (sjá áður) og þess freistað að minnka æxli sem í upphafi voru talin óskurdækt, oftast vegna ífarandi vaxtar í miðmæti (stig T4N0M0). Ekki er ósennilegt að slíkum tilfellum eigi eftir að fjölga í framtíðinni. Engu að síður er viðbótarmeðferð fyrir aðgerð á stigi IIIA á rannsóknarstigi, ekki síst hjá sjúklingum sem þurfa lungnabrottnám.^{4,27}

Skammtímaárangur lungnabrottnámsaðgerða á árunum 1988-2007 var góður hér á landi og tíðni alvarlegra fylgikvilla lág. Langtímalífshorfur voru hins vegar lakari en í sambærilegum rannsóknum og aðeins einn af hverjum fimm sjúklingum á lífi fimm árum eftir aðgerð. Ófullnægjandi stigun sjúklinga fyrir skurðaðgerð er nærtækasta skýringin enda var tæpur þriðjungur sjúklinga á stigi IIIB eða IV við stigun eftir aðgerð. Ljóst er að bæta þarf stigun þessara sjúklinga hér á landi með því að fjölga miðmætisspeglunum og með staðlaðri notkun myndgreiningarrannsókna og nýrri stigunarrannsókna.

Þakkir

Gunnhildur Jóhannsdóttir skrifstofustjóri og Ingibjörg Sigmundsdóttir læknafrófar fá þakkir fyrir hjálp við öflun sjúkraskráa, einnig Heiðar Ingvi Eyjólfsson, Gunnar Stefánsson og sérstaklega Sveinn Friðrik Gunnlaugsson, hjá Tölfræðimiðstöð Háskóla Íslands fyrir aðstoð við tölfræðiúrvinnslu. Einnig fá Njáll V. Smáráson og Ármann Jónsson læknanemar þakkir fyrir yfirlestur og góðar ábendingar.

Heimildir

1. www.krabbameinsskra.is
2. www.hagstofa.is
3. 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: 149S-60S.
4. Guðbjartsson T, Gyllstedt E, Pikwer A, Jónsson 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.
5. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-17.
6. Joo JB, DeBord JR, Montgomery CE, et al. Perioperative factors as predictors of operative mortality and morbidity in pneumonectomy. *Am Surg* 2001; 67: 318-21.
7. Wahi R, McMurtrey MJ, Decaro LF, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 33-7.

8. Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992; 101: 1332-7.
9. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114: 675-80.
10. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: The risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1149-54.
11. Mansour Z, Kochetkova EA, Ducrocq X, et al. Induction chemotherapy does not increase the operative risk of pneumonectomy! *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 181-5.
12. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: An uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 416-25.
13. 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.
14. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 84-8.
15. Ludwig C, Stoelben E, Olschewski M, Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 968-73.
16. Alexiou C, Beggs D, Rogers ML, Beggs L, Asopa S, Salama FD. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: predictors of operative mortality and survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 476-80.
17. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 243S-65S.
18. Park BJ, Flores R, Downey RJ, Bains MS, Rusch VW. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 726-31.
19. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 21-43.
20. Whitson BA, Groth SS, Maddaus MA. Surgical assessment and Intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1059-65.
21. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004699.
22. Rosell R, Gomezcodina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
23. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
24. Pisters KMW, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3270-8.
25. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
26. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 986-9.
27. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
28. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654-8.
29. Kadri MA, Dussek JE. Survival and prognosis following resection of primary non small cell bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 132-6.
30. Ramnath N, Demmy TL, Antun A, et al. Pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1831-6.

Results of pneumonectomy for non-small cell lungcancer in Iceland

Objective: Study the indications, complications and surgical outcome of pneumonectomy for non small cell lung cancer (NSCLC) in Iceland

Material and methods: A retrospective study of all pneumonectomies performed for NSCLC in Iceland from 1988 to 2007. Information was obtained from medical records and data on operative indications, postoperative TNM stage, complications, survival and survival predictors was analysed.

Results: 77 patients (64% males) with mean age of 62.3 yrs. were operated on, 44% on the right side. Mediastinoscopy was performed in 31% of cases. Most patients were stage I or II (58%), but 17 and 21% were

stage III A and IIIB, respectively. Mean operation time was 161 min., bleeding 1.1 L and hospital stay 11 days. Atrial fibrillation (21%), pneumonia (6.5%), empyema (5.5%) and respiratory failure (5%) were the most common complications. Three (3.9%) patients died within 30 days from surgery. Five year survival was 20.7%. Age, history of COPD, adenocarcinoma histology and advanced TNM stage were independent predictors of poor survival.

Conclusions: Pneumonectomies for NSCLC in Iceland have a low rate of complications and operative mortality. However, long term survival is lower than expected, and many patients (27%) were in advanced stages. This is most likely due to inadequate preoperative staging.

Thorsteinsson H, Alfredsson H, Isaksson HJ, Jonsson S, Gudbjartsson T.

Results of pneumonectomy for non-small cell lungcancer in Iceland. *Icel Med J* 2009; 95: 823-9

Key word: Lung cancer, pneumonectomy, results, complications, survival, predictors of survival, multivariate analysis.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson, tomasgud@landspitali.is