

Adam Sternau

**WYNIKI LECZENIA CHIRURGICZNEGO
CHORYCH NA RAKOWIAKA PŁUCA**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

Akademia Medyczna w Gdańsku

Promotor: Prof. dr hab. med. Jan Skokowski

Gdańsk 2006

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	2
1.1 Wprowadzenie	2
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Rys historyczny	3
1.4 Etiopatogeneza	3
1.5 Histopatologia rakowiaka	4
1.6 Objawy kliniczne rakowiaka płuca	7
1.7 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	9
1.8 Leczenie	14
2. Cel i założenia pracy	17
3. Materiał i metody	18
3.1 Charakterystyka kliniczna badanej grupy chorych	18
3.1.1 Płeć i wiek	18
3.1.2 Przedoperacyjna ocena stanu ogólnego chorych	19
3.1.3 Objawy choroby i rozpoznanie przedoperacyjne	20
3.1.4 Lokalizacja, histopatologia i zaawansowanie nowotworu	22
3.1.5 Wskazania do leczenia chirurgicznego i charakterystyka operacji	27
3.1.6 Leczenie uzupełniające	30
3.2 Technika operacyjna	30
3.3 Metody	35
3.3.1 Metody statystyczne	35
4. Wyniki	37
4.1 Wyniki wczesne	37
4.2 Wyniki odległe	39
4.2.1 Wznowa rakowiaka i zgony późne	39
4.2.2 Analiza wyników odległych	41
4.3 Analiza wybranych czynników rokowniczych	51
4.4 Wybrane czynniki rokownicze - analiza wieloczynnikowa	51
5. Omówienie wyników i dyskusja	53
6. Wnioski	68
7. Streszczenie	69
8. Piśmiennictwo	71

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Rakowiak jest rzadkim nowotworem układu oddechowego o charakterze złośliwym. Należy on do neuroendokrynnych nowotworów płuc stanowiących heterogenną grupę, której wspólną cechą jest zdolność do różnicowania endokrynnego na poziomie komórkowym i produkcja związków o działaniu hormonalnym. Nowotwory te wywodzą się z komórek neuroendokrynnych rozproszonych w całym organizmie człowieka, występujących w obrębie układu oddechowego jako pojedyncze komórki lub ich skupiska – tak zwane ciała neuroepitelialne [56, 92]. W grupie tych nowotworów wyróżnia się dwie postacie rakowiaka – typową i atypową, różniące się między sobą obrazem morfologicznym i klinicznym. Rakowiak, w porównaniu do raka płuca, charakteryzuje się niższym stopniem złośliwości oraz powolnym, niekiedy wieloletnim wzrostem [4, 34, 43].

1.2 Epidemiologia

Rozproszenie komórek neuroepitelialnych powoduje, że rakowiaki mogą występować niemal w całym organizmie. Najczęściej lokalizują się w przewodzie pokarmowym (74-85%), rzadziej w obrębie układu oddechowego (15-25%), gdzie stanowią 2-5% wszystkich nowotworów pierwotnych płuca [70, 79, 123]. U ludzi wszystkie rakowiaki pojawiają się z częstością około 1,2-2,1 na 100 000 mieszkańców na rok, natomiast rakowiaki płuca odpowiednio 0,34-1 [32, 77]. Na podstawie wyników badania obejmującego 8305 chorych na ten nowotwór, opublikowanych w 1997 roku, stwierdzono, że w ciągu ostatnich 40 lat obserwuje się spadek zachorowań na rakowiaka przewodu pokarmowego (89,2 → 66,3%), natomiast zdecydowany wzrost liczby zachorowań na rakowiaka układu oddechowego (10,2 → 32,7%) [70]. Nowotwór ten występuje nieco częściej w populacji afroamerykańskiej, u czarnoskórych mężczyzn oraz białych kobiet [70]. W Polsce, w badaniu przeprowadzonym u 239 chorych na rakowiaka płuca leczonych w latach 1986-2000 stosunek zachorowań kobiet do mężczyzn wyniósł

1,4 : 1 [90]. W porównaniu z rakiem płuca rakowiak występuje u osób młodszych; średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi około 50 lat [90]. Rakowiak płuca występuje również u dzieci, u których jest najczęstszym spośród pierwotnych nowotworów płuc [22, 117].

1.3 Rys historyczny

W 1838 roku Merling opisał przypadek pierwotnego nowotworu wyrostka robaczkowego, który uznaje się za pierwszy opis rakowiaka [wg 59, 67]. Obserwacje dotyczące małego nowotworu, wykrytego podczas autopsji pacjenta zmarłego na gruźlicę w 1867 roku, opisał patolog Langhans [wg 46]. Guz ten był okrągły, dość twardy i obejmował wszystkie warstwy ściany jelita cienkiego. Autor nazwał tę zmianę „Drüsenpolyp”. W 1882 roku Beger szczegółowo opisał obraz mikroskopowy raka gruczołowego wyrostka robaczkowego, który retrospektywnie uznano za opis rakowiaka [wg 59]. Pierwszy opis guza wewnątrzoskrzelowego, najprawdopodobniej rakowiaka, opublikował w 1831 roku Laennec [53]. W 1882 roku Müller wprowadził nazwę *bronchial adenoma*, określającą tego typu zmiany w świetle oskrzela [wg 119]. W 1907 roku Oberndorfer po raz pierwszy, przedstawiając wyniki badań 6 przypadków wieloogniskowych guzów jelita cienkiego, użył nazwy *Karzinoid* [75]. Opublikowana w 1972 roku praca Arrigioniego i wsp. pozwoliła na określenie rakowiaka o większym stopniu złośliwości, który nazwano „rakowiakiem atypowym” [5]. Zmodyfikowane kryteria rozpoznania rakowiaków płuca w 1998 roku opublikowali Travis i wsp., które Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1999 roku uznała za obowiązujące [111, 112].

1.4 Etiopatogeneza

Etiopatogeneza tego nowotworu nie jest znana. Nie potwierdzono wpływu palenia tytoniu czy innych karcynogenów jako czynników powodujących wzrost zachorowań na rakowiaka [18]. Istnieją jednak doniesienia sugerujące związek palenia tytoniu z występowaniem rakowiaka atypowego [15, 27, 64]. Nowotwór ten występuje najczęściej jako guz incydentalny, rzadko jako choroba dziedziczna

występująca w skojarzeniu z uwarunkowaną genetycznie wieloogniskową gruczolakowatością (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia*) [6, 35, 41, 116]. Przyczyną powstania zespołu MEN 1 są nieprawidłowości w obrębie długiego ramienia chromosomu 11(11q13) [41]. Zespół ten dziedziczy się w sposób dominujący i wiąże z utratą funkcji genu supresorowego zlokalizowanego w tym miejscu [28, 116, 124]. W piśmiennictwie opisywano również incydentalne występowanie rodzinne rakowiaka, co potwierdza pewne znaczenie czynników genetycznych w etiopatogenezie tego nowotworu [6, 48].

1.5 Histopatologia rakowiaka

Odkrycie w 1949 roku przez Freytera układu komórek neuroendokrynych zapoczątkowało istotny postęp w dziedzinie patologii guzów neuroendokrynych [29, wg 62]. Udowodniono, że komórki te wywodzą się z macierzystej multipotencjalnej komórki nabłonkowej, która pod wpływem licznych substancji biologicznie czynnych ulega dalszemu różnicowaniu [62].

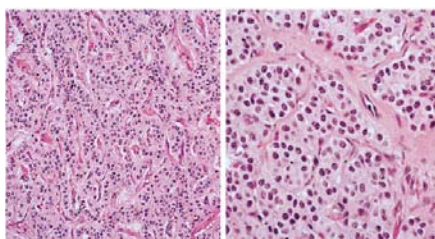
W badaniu histologicznym komórki neuroendokryne, oraz komórki rakowiaka charakteryzują się: barwieniem solami srebra metodą Grimeliusa i widocznymi w mikroskopii elektronowej ziarnistościami w obrębie cytoplazmy, zawierającymi aminy biogenne. Swoistymi markerami tych komórek są chromogranina A – marker ziarnistości neuroendokrynych, specyficzna enolaza neuronalna (NSE) – marker cytosolu, oraz synaptofizyna – marker pęcherzyków przypominających pęcherzyki presynaptyczne [62]. Podkreśla się znaczenie silnie dodatniego odczynu w badaniu immunohistochemicznym chromograniny A jako czulej metody rozpoznawania rakowiaka [8]. Wprowadzenie badań immunohistochemicznych do rutynowej oceny mikroskopowej, pozwoliło z większą precyzją ustalać rozpoznanie, a dzięki temu ograniczyć do minimum mylne rozpoznania raka drobnokomórkowego [55, 63]. Podobieństwo histologiczne obu tych nowotworów oraz zdolność do wytwarzania amin biogennych mogą być źródłem pomyłek diagnostycznych, a w konsekwencji złego leczenia [42, 82, 85, 125, 126].

Rakowiak jest nowotworem złośliwym o powolnym wzroście, lecz o dużym potencjale złośliwości. Jest on niekiedy hormonalnie czynny, może syntetyzować serotoninę, bradykininę, ACTH, gastrynę, histaminę i wiele innych amin

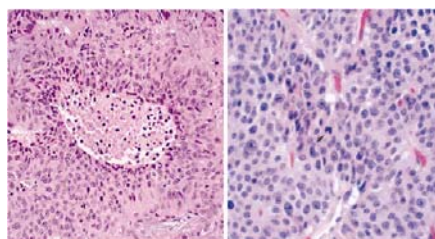
biogennych. Według klasyfikacji nowotworów płuca WHO, rakowiaki stanowią osobną grupę nowotworów. Powszechnie przyjęto podział guzów neuroendokrynnych płuc (**tabela 1**), w którym wyróżniono rakowiaka typowego i atypowego [13, 111, 112]. Podział ten ma duże znaczenie kliniczne i prognostyczne. Przeżycia 5-letnie w grupie chorych z rakowiakiem typowym mieszczą się w granicach 87-100%, a w grupie chorych z rakowiakiem atypowym wynoszą 37-71% [36]. Najważniejszymi kryteriami odróżniającymi rakowiaka typowego i atypowego są: liczba mitoz przypadających na 2 mm² oraz występowanie lub brak punktowych pól martwicy w preparacie histologicznym. Rakowiaka typowego rozpoznaje się, gdy liczba mitoz jest mniejsza niż 2 na 2 mm², oraz gdy nie stwierdza się ognisk martwicy; natomiast rakowiaka atypowego, gdy liczba mitoz mieści się w zakresie 2-9 na 2 mm² i stwierdza się punktowe ogniska martwicy (**ryciny 1, 2**). Inne podziały mają mniejsze znaczenie kliniczne w przypadku rakowiaka płuca. Ze względu na rozwój układu oddechowego i pokarmowego w okresie zarodkowym, Williams i Sandler [121] zaproponowali podział na 3 grupy: guzy wywodzące się z jelita przedniego (*foregut*), środkowego (*midgut*) oraz tylnego (*hindgut*) (**tabela 2**). Biorąc pod uwagę budowę histologiczną, rakowiaki podzielono na typy A, B, C, D oraz typ mieszany [wg 98].

Tab. 1. Klasyfikacja guzów neuroendokrynych płuc według Trávisa i wsp. [112]

I. Nowotwory z cechami neuroendokrynymi widocznymi w mikroskopii świetlnej
A. Rakowiak (<i>typical carcinoid</i>)
B. Rakowiak atypowy (<i>atypical carcinoid</i>)
C. Wielkokomórkowy rak neuroendokryny (<i>large cell neuroendocrine carcinoma</i>)
D. Drobnokomórkowy rak płuca (<i>small cell lung carcinoma</i>)
II. Raki niedrobnokomórkowe z cechami neuroendokrynymi niewidocznymi w mikroskopii świetlnej, ale stwierdzonymi immunohistochemicznie lub ultrastrukturalnie
A. Rak płaskonabłonkowy (<i>squamous cell carcinoma</i>)
B. Gruczolakorak (<i>adenocarcinoma</i>)
C. Rak wielkokomórkowy (<i>large cell carcinoma</i>)
III. Rzadkie pierwotne nowotwory neuroendokryne płuc
A. Guzy amfikryne (<i>amphicrine neoplasms</i>)
B. Guzy blastemiczne z ogniskowym różnicowaniem neuroendokrynym (<i>blastomas with focal neuroendocrine differentiation</i>)
C. Prymitywne guzy neuroepitelialne (<i>primitive neuroepithelial tumors</i>)
D. Pierwotny płucny zwojak przywspółczulny (<i>primary pulmonary paraganglioma</i>)



Ryc. 1. Obraz mikroskopowy rakowiaka typowego [wg 84]



Ryc. 2. Obraz mikroskopowy rakowiaka atypowego [wg 84]

Tab. 2. Klasyfikacja według Williamsa i Sandlera [121]

Punkt wyjścia rakowiaka z pierwotnej cewy jelitowej	Ostateczna lokalizacja rakowiaka	Charakterystyka
Przedni odcinek cewy jelitowej (<i>foregut</i>)	Płuca, żołądek, opuszka dwunastnicy, trzustka	Ziarnistości wydzielnicze zawierają najczęściej kilka hormonów
Środkowy odcinek cewy jelitowej (<i>midgut</i>)	Dalsza część dwunastnicy, jelito czcze, jelito kręte, okrężnica, jajniki	Jednolita budowa, ziarnistości zawierają jeden rodzaj przekaźnika
Tyłny odcinek cewy jelitowej (<i>hindgut</i>)	Esica, odbytnica	Ziarnistości wydzielnicze często zawierają kilka hormonów

1.6 Objawy kliniczne rakowiaka płuca

Obraz kliniczny, zwłaszcza w początkowej fazie rozwoju rakowiaka płuca, zależy od lokalizacji guza. Nowotwory wywodzące się z oskrzeli subsegmentarnych i większych, nazywamy guzami centralnymi lub wnękowymi. Drugą grupę stanowią guzy obwodowe, powstające w małych obwodowych oskrzelikach. Objawy rakowiaków zlokalizowanych centralnie (62-80%) [42, 90] występują wcześniej z uwagi na zwężenie światła oskrzela i utrudnione wykrztuszanie wydzieliny oskrzelowej. U chorych pojawia się uporczywy kaszel a następnie nawracające zapalenie mięszu płuca położonego obwodowo w stosunku do nowotworu. Powyższym objawom niekiedy towarzyszy krwioplucie związane z bogatym unaczynieniem guzów rakowiakowych. Zmiany wtórne o charakterze niedodmy i zapalenia płuca oraz niekiedy wysięku opłucnowego powodują duszność wysiłkową lub spoczynkową. Przyczyną bólu jest naciekanie opłucnej ściennej lub śródpiersia. Objaw ten występuje rzadko w tego typu nowotworach. Rakowiaki obwodowe (15-38%) [42, 90], w przeciwieństwie do centralnych, są skąpoobjawowe, najczęściej wykrywane przypadkowo, o nieco odmiennym obrazie histologicznym [24, 94]. Zmiany te częściej mogą być mnogie [2, 44, 94], prawdopodobnie ze względu na towarzyszącą oskrzelową uogólnioną hiperplazję komórek neuroendokrynnych [10, 92]. Zmiany te, w stosunku do rakowiaków centralnych, częściej występują u osób starszych (średnia wieku 57 lat) [94].

„Zespół rakowiaka” jest charakterystycznym zespołem objawów występującym u chorych na ten nowotwór. Objawy są wynikiem wydzielania do

krwiobiegów hormonów i enzymów produkowanych przez komórki guza. Nagłe zaczerwienienia twarzy, napadowe pocenie się oraz gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego krwi są najczęściej występującymi objawami ze strony układu vegetatywnego. U około 50% chorych, z zespołem rakowiaka występują zmiany w obrębie serca (zespół Hedingera) [38] w postaci włóknistego zgrubienia zastawek, zwłaszcza trójdzielnej i pnia płucnego oraz ich włókien ścięgniastych. Zgrubienie to jest wynikiem rozrastania się tkanki włóknistej, powodującego najczęściej niedomykalność zastawki trójdzielnej, zwężenie ujścia tętnicy płucnej lub rzadziej niedomykalność zastawki tętnicy płucnej [21]. Patologia w obrębie serca jest spowodowana działaniem serotoniny, kinin oraz brakiem witaminy PP na skutek wzmożonego metabolizmu tryptofanu. W zespole rakowiaka mogą również występować objawy żołądkowo-jelitowe w postaci nudności, wymiotów, biegunek i bólów brzucha oraz objawy ze strony układu oddechowego, jak stridor i skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko występują objawy skórne w postaci pelagry i sklerodermii oraz zaburzenia psychiczne o charakterze otępienia. Występowanie zespołu rakowiaka wiąże się z lokalizacją, wymiarem guza oraz zaawansowaniem choroby (obecność przerzutów odległych). U większości chorych z tym zespołem stwierdza się liczne zmiany przerzutowe w wątrobie. Rakowiaki zlokalizowane w obrębie układu oddechowego nie powodują zespołu rakowiaka tak często jak rakowiaki przewodu pokarmowego. Wynika to z faktu rzadszego wydzielania substancji bioaktywnych przez rakowiaki płuca, wysokiego poziomu oksydazy monoaminowej, która bierze udział w metabolizmie serotoniny oraz z typowego dla guzów przedniej części przjelita niedoboru enzymu dekarboksylazy, niezbędnej w syntezie serotoniny z 5-hydroksytryptofanu [1, 32, 86]. Niezwykle rzadko u chorych z rakowiakiem może wystąpić zespół Cushinga, jako wynik ektopowego wydzielania ACTH [3, 47, 77].

W **tabeli 3** przedstawiono objawy kliniczne u 300 chorych na rakowiaka płuca zebrany na podstawie piśmiennictwa [30, 33, 51, 83, 96, 109].

Przerzuty rakowiaka płuca występują najczęściej w okolicznych węzłach chłonnych wnęki płuca lub śródpiersia. Występowanie przerzutów odległych opisywane jest sporadycznie i stwierdza się je najczęściej w opłucnej, płucach, wątrobie i kościach [1, 45].

Tab. 3. Objawy rakowiaka płuca n = 300 [30, 33, 51, 83, 96, 109]

Objawy kliniczne	Liczba pacjentów	%
Kaszel	157	52
Zapalenie płuca	139	46
Krwioplucie	87	29
Duszność	59	19
Ból w klatce piersiowej	29	9
Zespół rakowiaka	6	2
Bezobjawowo	56	19

1.7 Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie opiera się głównie na klasycznym badaniu radiologicznym i tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz bronchofiberoskopii. W klasycznym badaniu radiologicznym zmiany zlokalizowane centralnie rozpoznaje się na podstawie poszerzenia wnęki płuca, niedodmy i zapalenia mięszu płuca wentylowanego obturowanym przez guz oskrzelem. Natomiast guzy obwodowe, jako regularne, dobrze wysyczone bez tzw. wypustek cienie okrągłe (**ryciny 3, 4**) [106]. Tomografia komputerowa jest podstawowym badaniem stosowanym w diagnostyce nowotworów płuca i pozwala ocenić stopień zaawansowania nowotworu (położenia i wielkości guza, oceny wielkości węzłów chłonnych, wykluczenia obecności ognisk wtórnych) oraz zaplanować leczenie operacyjne (**ryciny 5, 6**).



Ryc. 3. Obraz radiologiczny rakowiaka obwodowego



Ryc. 4. Obraz radiologiczny rakowiaka centralnego



Ryc. 5. Obraz tomokomputerowy rakowiaka położonego obwodowo w płacie środkowym płuca prawego

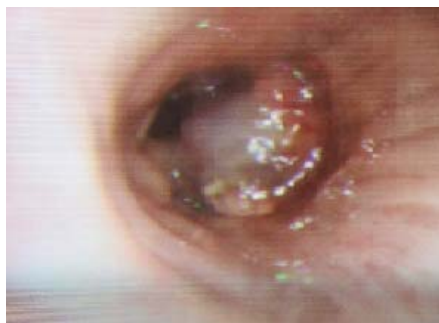


Ryc. 6. Obraz tomokomputerowy rakowiaka położonego centralnie, zamykającego ujście oskrzela górnopłatowego płuca lewego

Aby zaplanować leczenie operacyjne, należy ustalić rozpoznanie histopatologiczne guza. Wartość badania cytologicznego popłuczyn oskrzelowych, wymazów szczoteczkowych lub biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guza płuca w przypadku rakowiaka jest bardzo niska [119]. Badaniem śródoperacyjnym skrawków mrożonych tylko u 60% pacjentów można odróżnić rakowiaka od raka [64].

Ważnym elementem w rozpoznaniu rakowiaka płuca jest bronchofiberoskopia. Badanie pozwala zarówno na pobranie wycinków z guza w celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego, jak i zaplanowanie odpowiedniego zakresu operacji. W badaniu bronchofiberoskopowym, w przypadku guza obwodowego, najczęściej nie stwierdza się zmian

patologicznych. Natomiast w guzach zlokalizowanych centralnie (62-80%) najczęściej widoczny jest dość charakterystyczny obraz gładkiego, bogato unaczynionego guza barwy siniofioletowej, rosnącego egzofitycznie do światła oskrzela (**rycina 7**). Błona śluzowa oskrzela w okolicy rosnącego guza jest najczęściej gładka i nie wykazuje patologii [119]. Rakowiak bardzo łatwo krwawi przy dotyku fiberoskopem, a po pobraniu wycinków może wystąpić krwotok (25%), prowadzący do konieczności przetoczenia preparatów krwiopochodnych a nawet torakotomii [119].



**Ryc. 7. Obraz bronchofiberoskopowy rakowiaka
w oskrzelu pośrednim**

W diagnostyce tego nowotworu, a przede wszystkim w monitoringu po zastosowanym leczeniu, istotne znaczenie ma badanie stężenia kwasu 5-hydroksyindoloocetowego w moczu, jako metabolitu przemiany serotoniny [66]. Rzadko, zwłaszcza w przypadku występowania zespołu rakowiaka i MEN, oznacza się w surowicy krwi stężenia chromograniny A, tryptofanu, gastryny i ACTH. Niekiedy stosuje się test pentagastrynowy, który w przypadku zespołu rakowiaka wywołuje zaczerwienienie twarzy. W ostatnich latach wprowadzono wysoce swoiste badanie scyntygraficzne – Octreoscan, ze znakowanym radioaktywnym indem 111 oktreatydem, które pozwala ustalić położenie ogniska pierwotnego lub przerzutowego w przypadku gdy dominują objawy zespołu rakowiaka, a w wykonanych badaniach dodatkowych nie znaleziono masy guza [49, 52, 54]. Czulość tego badania wynosi około 85% [wg 49]. Stosuje się również scyntygrafię przy użyciu 131 I-metajodobenzylguanidyny, która jest jednak mniej swoistym badaniem niż Octreoscan.

Wszystkie nowotwory złośliwe płuca (również rakowiak) wymagają dokładnego określenia stopnia zaawansowania w celu wybrania właściwego sposobu leczenia i oceny jego odległych wyników.

W 1946 roku Denoix, zaproponował system opisu stopnia zaawansowania nowotworu, którego podstawą są trzy składowe: guz pierwotny (*tumor* – T), przerzuty w węzłach chłonnych (*noduli* – N) i przerzuty odległe (*metastases* – M) [19]. Mountain w 1997 roku opublikował zmodyfikowany system TNM, który jest obecnie stosowany [71, 72].

Klasyfikacja TNM [71]

Cecha T – guz pierwotny

TX – obecność guza udowodniona na podstawie występowania komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej. Guz niewidoczny w badaniu radiologicznym lub/i bronchoskopowym

T0 – brak objawów guza pierwotnego

T1 – guz, którego największy wymiar nie przekracza 3 cm, otoczony przez miąższ płuca lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela płatowego

T2 – guz, którego największy wymiar przekracza 3 cm lub guz każdej wielkości naciekający opłucną trzewną bądź guz z towarzyszącą mu niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc dochodzącym do wnęki płuca; bronchoskopowo guz proksymalnie nie może sięgać poza oskrzele płatowe lub bliżej niż 2 cm od ostrogi głównej; niedodma lub stan zapalny nie mogą obejmować całego płuca

T3 – guz każdej wielkości, przechodzący przez ciągłość na ścianę klatki piersiowej (włącznie z guzem szczytu płuca), przeponę, opłucną śródpiersiową lub osierdzie, bez naciekania serca, wielkich naczyń, tchawicy, przełyku, trzonu kręgu lub guz umiejscowiony bliżej niż 2 cm od rozdwojenia tchawicy, ale jej nie naciekający, bądź z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca

T4 – guz każdej wielkości, naciekający śródpiersie, serce, wielkie naczynia, tchawicę, przełyk, trzon kręgu lub rozdwojenie tchawicy, występowanie komórek nowotworowych w płynie opłucnowym lub guza satelitarnego w tym samym płacie, w którym umiejscowiony jest guz pierwotny

Cecha N – węzły chłonne

NX – nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych

N0 – okoliczne węzły chłonne bez cech przerzutów

N1 – przerzuty do węzłów chłonnych okołoskrzelowych i/lub węzłów okolicy wnęki po stronie guza, z naciekaniem tych węzłów włącznie

N2 – przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersiowych po stronie guza lub węzłów rozdwojenia tchawicy

N3 – przerzuty do przeciwległych węzłów chłonnych śródpiersiowych lub wnękowych, bądź przerzuty do węzłów chłonnych głębokich szyi i węzłów nadobojczykowych

Cecha M – przerzuty odległe

MX – nie można ocenić obecności przerzutów odległych

M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych

M1 – obecne przerzuty odległe (w tym guzek satelitarny w innym płacie tego samego płuca)

Według systemu TNM wyróżnia się następujące klasyfikacje zaawansowania nowotworu:

cTNM – klasyfikacja kliniczna

sTNM – klasyfikacja śródoperacyjna

pTNM – klasyfikacja patologiczna lub pooperacyjna

rTNM – klasyfikacja przed powtórny leczeniem

aTNM – klasyfikacja po przeprowadzonej sekcji zwłok

W skali TNM z grup o podobnym rokowaniu utworzono stopnie zaawansowania:

IA – T1N0M0

IB – T2N0M0

IIA – T1N1M0

IIB – T2N1M0, T3N0M0

IIIA – T3N1M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0

IIIB – T4N0/1/2/3M0, T1/2/3N3M0

IV – każde T, każde N, M1

1.8 Leczenie

Najskuteczniejszym leczeniem rakowiaka płuca jest jego doszczętne wycięcie z marginesem zdrowej tkanki, a jednocześnie z maksymalnym zachowaniem zdrowego mięszu płuca. Ze względu na powolny charakter wzrostu, niski stopień naciekania i lokalizację rakowiaków, częściej niż w raku płuca wykonuje się operacje oszczędzające mięsz, czyli mankietowe wycięcia oskrzela, mankietowe wycięcia płata i mankietowe wycięcia segmentu [23, 40, 87, 107, 108]. Dopuszczalny margines linii cięcia oskrzela w przypadku resekcji z powodu rakowiaka wynosi 5 mm [32, 96]. Operacje mankietowe są alternatywą dla wycięcia całego płuca (pneumonektomii) obciążonego dużą liczbą poważnych powikłań pooperacyjnych [110].

W leczeniu chirurgicznym rakowiaka płuca stosuje się głównie operacje anatomiczne, polegające na wycięciu mięszu wraz z guzem w obrębie zaopatrywanym przez jednoimienną tętnicę żyłę i oskrzele. Jednostkami anatomicznymi są segment, płat lub całe płuco. Najczęściej wykonywaną operacją jest wycięcie płata (63%), rzadziej wycięcie płuca (12,6%) oraz wycięcie segmentu (4,2%) [90].

Według części autorów, przy zachowaniu określonych warunków (rakowiak typowy obwodowy do 3 cm bez przerzutów w węzłach chłonnych) możliwe jest wykonywanie tak zwanych oszczędzających resekcji, czyli wycięcia klinowego, segmentektomii nieanatomicznej lub prostego wycięcia guza przez bronchotomię [25, 45, 51, 64, 99, 113]. W innych sytuacjach operacje te, powinno się

wykonywać jedynie przy znacznych ograniczeniach oddechowych lub innych istotnych przeciwwskazaniach do resekcji anatomicznej [7, 64, 95].

Operacja rakowiaka, jako operacja nowotworu złośliwego, musi spełniać wszystkie wymagania chirurgii onkologicznej, a więc powinna również obejmować wycięcie węzłów chłonnych [69]. Nie zaleca się rutynowego wykonywania mediastinoskopii w przypadku rozpoznanego przedoperacyjnie rakowiaka, ponieważ przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych w przypadku tego nowotworu stwierdza się jedynie u około 10% (5-18%) chorych [60, 119].

W ostatnich latach coraz częściej stosuje się małoinwazyjne metody operacji, czyli wycięcia mięszu płucnego na drodze wideotorakoskopii. Wskazania to tego typu zabiegów są jednak kontrowersyjne [16, 97, 118]. Uważa się, że tego typu operację można wykonać u chorych z ustalonym przedoperacyjnie rozpoznaniem rakowiaka typowego, bez powiększonych węzłów chłonnych w obrębie wnęki płuca i śródpiersia oraz u chorych, którzy nie kwalifikują się do operacji bronchoplastycznych oszczędzających miąższ płuca. Podkreśla się zalety tego typu zabiegów – znacznie niższy poziom bólu pooperacyjnego, mniejszą redukcję wentylacji pooperacyjnej, względy estetyczne oraz prawdopodobnie mniejszą depresję układu immunologicznego [57, 65, 97].

W leczeniu rakowiaka płuca stosuje się również techniki wewnątrzoskrzelowe. Na drodze bronchoskopii za pomocą lasera, energii fotodynamicznej lub elektrokoagulacji oraz mechanicznie usuwa się guzy wewnątrzoskrzelowe. Metody te stosuje się jako postępowanie wstępne przed radykalną operacją (w celu udroźnienia drzewa oskrzelowego), leczenie paliatywne u chorych, którzy nie kwalifikują się do operacji ze względu na stan ogólny, oraz jako leczenie radykalne w wyselekcjonowanej grupie pacjentów [17, 73, 105, 114, 115].

W leczeniu postaci uogólnionych rakowiaka płuca próbuje się stosować chemioterapię (deksorubicyna, docetaxel, cisplatyna, paklitaxel, 5-fluorouracyl, cyklofosfamid), jednak bez istotnych sukcesów terapeutycznych [45, 122]. Część autorów uważa że radioterapia jest bardziej skuteczna zarówno w leczeniu paliatywnym, jak i w leczeniu uzupełniającym zabieg operacyjny [11, 74, 80].

W ciągu ostatnich lat wprowadzono kilka nowych metod leczenia zaawansowanych postaci rakowiaka. Główną rolę w leczeniu paliatywnym odgrywają analogi somatostatyny, zwłaszcza u chorych z zespołem rakowiaka [1,

39, 50]. Somatostatyna ma działanie antyproliferacyjne, hamuje wydzielanie wielu peptydów przewodu pokarmowego oraz czynność wydzielniczą komórek rakowiaka. W przypadku licznych zmian metastatycznych w wątrobie, oprócz analogów somatostatyny, stosuje się embolizację tętnicy wątrobowej, krioterapię. W ostatnim okresie pojawiły się również doniesienia o skuteczności transplantacji wątroby [1, 14, 58, 89].

Leczeniem z wyboru w rakowiaku płuca jest radykalne wycięcie chirurgiczne. Ścisłego określenia wymaga miejsce i znaczenie wykonywania resekcji oszczędzających miąższ płuca oraz wykonywanie radykalnej limfadenektomii śródpiersia w leczeniu chorych na rakowiaka płuca. Pozostaje również do określenia rola i miejsce endoskopowego usuwania rakowiaków wewnątrzoskrzelowych. Wyżej wymienione wątpliwości oraz bogaty materiał kliniczny skłoniły mnie do retrospektywnego zbadania wyników chirurgicznego leczenia rakowiaka płuca u chorych leczonych w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku.

2. Cel i założenia pracy

Wzrastającą liczbą zachorowań na rakowiaka płuca [23, 36, 70, 90], długoletni i trudny do przewidzenia przebieg choroby oraz dość zróżnicowane wyniki leczenia, skłoniły mnie do dokonania retrospektywnej analizy danych dotyczących rozpoznania i chirurgicznego leczenia chorych na ten nowotwór w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku.

Cele pracy:

1. Ocena wczesnych wyników chirurgicznego leczenia chorych na rakowiaka płuca w zależności od zakresu operacji.
2. Ocena odległych wyników chirurgicznego leczenia chorych na rakowiaka płuca w zależności od wybranych czynników rokowniczych.

3. Materiał i metody

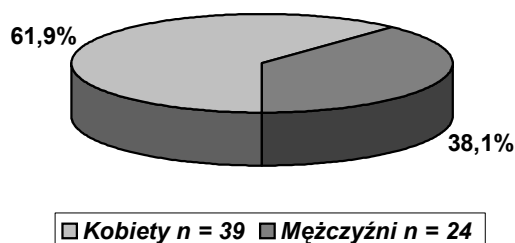
3.1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy chorych

W Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Akademii Medycznej w Gdańsku od 01 stycznia 1988 roku do 31 grudnia 2002 roku operowano 67 chorych na rakowiaka płuca, co stanowiło 1,87% wykonanych w tym czasie operacji z powodu wszystkich nowotworów złośliwych płuca.

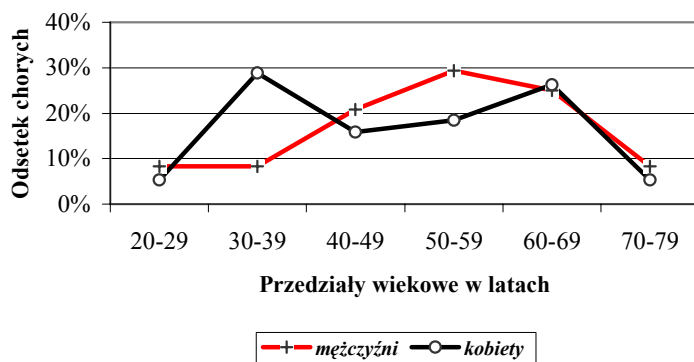
Analizą objęto 63 chorych na rakowiaka płuca poddanych radykalnej operacji chirurgicznej. Wykluczono chorych, u których wykonano operację nieradykalną (1) lub śródoperacyjnie stwierdzono cechy nieoperacyjności guza (2) oraz chorego z wątpliwym histopatologicznym rozpoznaniem rakowiaka.

3.1.1. Płeć i wiek

W badanej grupie było 39 kobiet, w wieku 22-75 lat (mediana 48) oraz 24 mężczyzn, w wieku 24-70 lat (mediana 55) (**rycina 8**). Stosunek liczbowy kobiet do mężczyzn w całej badanej grupie wyniósł 1,63 : 1. Średnia wieku ogółu chorych wynosiła 50 (zakres: 22-75); mediana 52 lata. Odsetek chorych w poszczególnych grupach wiekowych przedstawia **rycina 9**.



Ryc. 8. Płeć chorych leczonych na rakowiaka płuca



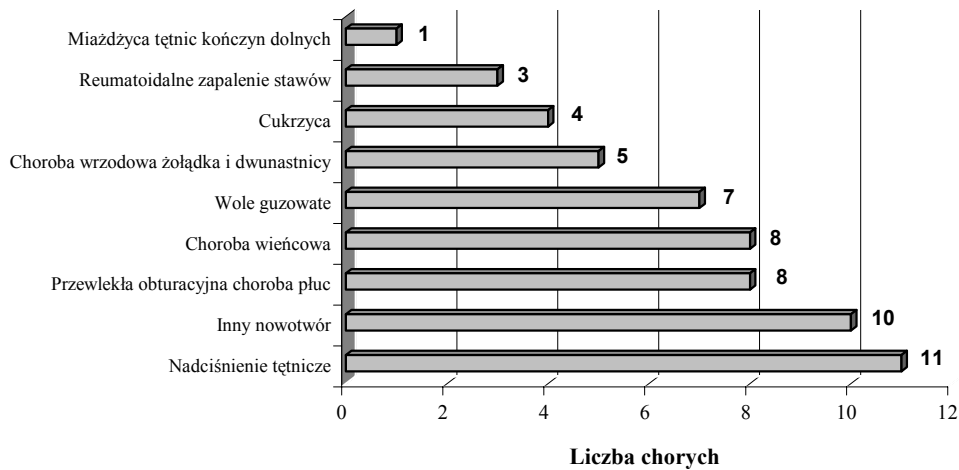
Ryc. 9. Odsetek chorych w kolejnych grupach wiekowych u kobiet i mężczyzn

3.1.2. Przedoperacyjna ocena stanu ogólnego chorych

U wszystkich chorych, po przyjęciu do Kliniki wykonano badania podmiotowe, przedmiotowe oraz badania dodatkowe: laboratoryjne (morfologia krwi z rozmazem, OB, grupa krwi, układ krzepnięcia, profil nerkowy, profil wątrobowy, elektrolity), radiologiczne (klasyczne badanie klatki piersiowej w projekcji P–A i bocznej, tomografię komputerową klatki piersiowej), elektrokardiografię, spirometrię oraz badanie bronchoskopowe lub bronchofiberoskopowe.

Przed operacją stan sprawności chorych oceniano według skali WHO (0 do 4). Wszyscy chorzy byli w dobrym stanie sprawności (0, 1), pozwalającym na leczenie chirurgiczne.

Choroby współistniejące występowały u 40 chorych (63,5%). Były to najczęściej: nadciśnienie tętnicze (11), choroba wieńcowa (8), przewlekła obturacyjna choroba płuc (8). Pięciu chorych (7,9%) było leczonych wcześniej z powodu innego nowotworu – 2 z powodu raka płuca, 1 z powodu złośliwego nowotworu jądra (androblastoma), 1 z powodu raka jajnika oraz 1 z powodu gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej. W okresie kilku lat po operacji z powodu rakowiaka u kolejnych 5 chorych (7,9%) rozpoznano inną chorobę nowotworową – raka jasnokomórkowego nerki, raka trzustki, raka płuca, raka żołądka oraz mięsaka jelita cienkiego. Szczegółowo choroby współistniejące przedstawiono na **rycynie 10**.



Ryc. 10. Choroby współistniejące

3.1.3. Objawy choroby i rozpoznanie przedoperacyjne

Objawy chorobowe, które występowały u 38 pacjentów (60,3%), przedstawiono w **tabeli 4**. Czas ich trwania wahał się w granicach 1-84 miesięcy (średnio 12,0 miesięcy). Guz wykryto przypadkowo podczas badań kontrolnych u 24 chorych (38,1%). Ponad połowę badanej grupy stanowiły osoby palące papierosy – 34 chorych (54,0%).

Tab. 4. Objawy chorobowe u chorych na rakowiaka płuca

Objawy chorobowe	n (%)
Kaszel	33 (52,4)
Nawracające infekcje dróg oddechowych	23 (36,5)
Ból w klatce piersiowej	13 (20,6)
Krwioplucie	11 (17,5)
Duszność	11 (17,5)
Zespół rakowiaka	1 (1,6)
Brak objawów klinicznych	25 (39,7)

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej, najczęściej stwierdzano obwodowy cień okrągły lub powiększenie wnęki płuca – 47 chorych (74,6%). Szczegółowo, objawy radiologiczne przedstawiono w **tabeli 5**. Na klasycznych radiogramach klatki piersiowej w 3 przypadkach (4,8%) nie stwierdzono zmian patologicznych.

Tab. 5. Objawy radiologiczne rakowiaka płuca

Rodzaj zmian w obrazie radiologicznym	n (%)
Cień okrągły płuca	24 (38,1)
Powiększenie wnęki płuca/guz przywnękowy	23 (36,5)
Niedodma	19 (30,2)
Zmiany zapalne miąższu płuca	10 (15,9)
Płyn w jamie opłucnej	2 (3,2)
Bez zmian patologicznych	3 (4,8)

Dodatkowo, u 3 chorych wykonano badanie poziomu kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) oraz u 3 chorych po operacji Octreoscan. Tylko u chorej z zespołem rakowiaka stwierdzono nieco podwyższony (19 mg/d., przy normie do 10 mg/d.) poziom wydalania 5-HIAA. Badanie Octreoscanem nie wykazało ognisk wzmożonego wychwytu znacznika.

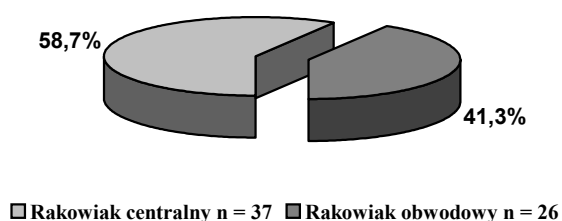
Przed operacją u 57 chorych (90,5%) wykonano badanie endoskopowe, w tym u 3 bronchoskopem sztywnym, a u pozostałych 54 bronchofiberoskopem. Patologię w postaci charakterystycznego dla rakowiaka kulistego, egzofitycznego guza wewnątrzoskrzelowego stwierdzono u 25 pacjentów (43,9%). Naciek wewnątrzoskrzelowy stwierdzono u 12 chorych (21,1%), a u 20 (35,0%) nie wykazano zmian patologicznych. W trakcie pobierania wycinków z guza nie odnotowano żadnego przypadku obfitego krwawienia czy krwotoku wewnątrzoskrzelowego. Na podstawie badania bronchofiberoskopowego u 12 chorych zaplanowano operację bronchoplastyczną, którą następnie wykonano.

Badanie mikroskopowe pozwoliło na ustalenie rozpoznania rakowiaka przed operacją u 15 chorych (23,8%): u 14 na podstawie wycinka pobranego w

broncho- lub bronchofiberoskopii, u 1 z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC). Przed operacją błędnie rozpoznano raka płuca u 10 chorych (15,9%). U 2 chorych rozpoznano drobnokomórkowego, a u 8 niedrobnokomórkowego raka płuca. Pięć błędnych rozpoznań ustalono na podstawie BAC, a 5 na podstawie wycinka pobranego podczas bronchoskopii. U 38 chorych (60,3%) nie udało się ustalić rozpoznania histopatologicznego przed operacją. Wykonano 26 śródoperacyjnych badań histopatologicznych fragmentu lub wyciętych doszczętnie guzów płuca, z których w 18 (69,2%) ustalono prawidłowe a w 8 (30,8%) nieprawidłowe rozpoznanie. Błędnie rozpoznano raka drobnokomórkowego (3), guz mezenchymalny (1), gruczolakoraka (1), odpryskowiaka (1) oraz guz bez cech nowotworu (1). W jednym przypadku histopatolog nie był w stanie ocenić natury guza płuca w badaniu śródoperacyjnym.

3.1.4. Lokalizacja, histopatologia i zaawansowanie nowotworu

U wszystkich osób z rozpoznaniem rakowiakiem guz płuca był pojedynczy. Guz o lokalizacji centralnej stwierdzono u 37, a obwodowy – u 26 chorych (**rycina 11**). Objawy kliniczne występowały u 34 chorych (91,9%) z guzem centralnym i jedynie u 7 (26,9%) chorych z guzem obwodowym. Zależność pomiędzy lokalizacją guza a typem histologicznym nowotworu przedstawia **tabela 6**.

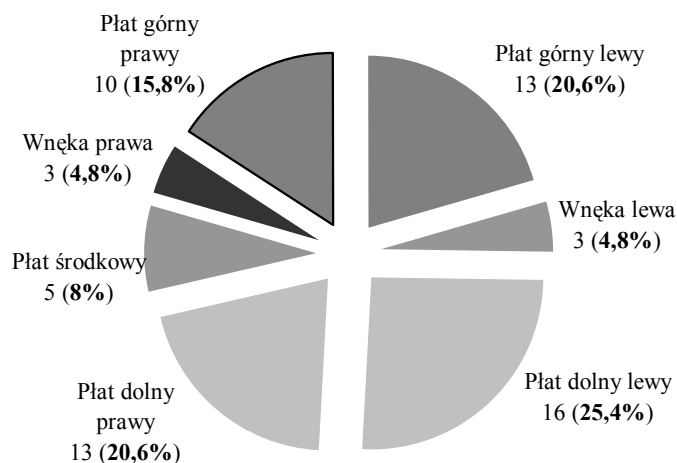


Ryc. 11. Lokalizacja rakowiaka

Tab. 6. Lokalizacja a typ histologiczny rakowiaka

Lokalizacja guza	Rakowiak typowy	Rakowiak atypowy	Razem
Guz centralny	27 (73,0%)	10 (27,0%)	37 (100%)
Guz obwodowy	20 (76,9%)	6 (23,1%)	26 (100%)
Ogółem	47	16	63

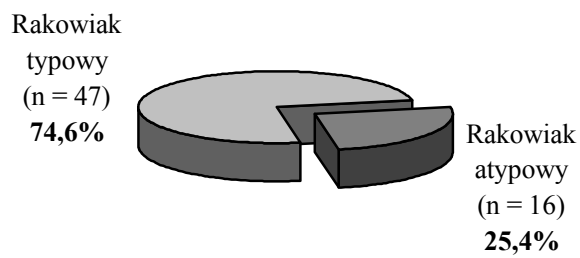
Rakowiak był najczęściej zlokalizowany w płacie dolnym lewym (16), następnie płacie dolnym prawym i górnym lewym (po 13) oraz górnym prawym (10). Szczegółowo rozmieszczenie przedstawiono na **rycynie 12**.



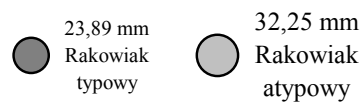
Ryc. 12. Lokalizacja anatomiczna rakowiaka

n = 63, po stronie prawej – 31, lewej - 32

W ostatecznym badaniu histopatologicznym w 47 przypadkach rozpoznano rakowiaka typowego, a w 16 atypowego (**rycina 13**). Wymiar guza wynosił średnio 26,02 mm (5-70) i był nieco większy dla rakowiaka atypowego (**rycina 14**).



Ryc. 13. Typy histologiczne rakowiaka



Ryc. 14. Średnia wielkość guza a typ histologiczny

W **tabeli 7** porównano wybrane dane kliniczne dotyczące chorych na rakowiaka typowego i atypowego.

Tab. 7. Rakowiak typowy i atypowy – porównanie wybranych danych klinicznych

Typ histologiczny rakowiaka	Rakowiak typowy	Rakowiak atypowy
Wybrane dane kliniczne		
Wiek średni/mediana (lat)	49,34/50,09	53,12/53,56
mężczyźni/kobiety	17/30	7/9
palacze papierosów n (%)	22(46,8%)	11(68,75%)
Strona (prawa/lewa)	25/22	6/10

Kliniczne zaawansowanie nowotworu oceniono na podstawie badania przedmiotowego i badań dodatkowych (klasyczne badanie radiologiczne P-A i boczne oraz tomogramy, tomokomputer klatki piersiowej, bronchoskopia, ultrasonografia jamy brzusznej) wykonanych przed operacją. Stopień patologicznego zaawansowania nowotworu określano, uwzględniając ocenę śródoperacyjną dokonaną przez operatora oraz wynik badania histopatologicznego preparatu pooperacyjnego. Do 2001 roku preparaty oceniał zespół pracowników Zakładu Patomorfologii Akademii Medycznej w Gdańsku pod kierownictwem prof. dr hab. med. A. Roszkiewicza, a po 2001 roku — pod kierownictwem prof. dr hab. med. K. Jaśkiewicza. Wszystkie preparaty zostały ponownie ocenione przez jednego histopatologa w celu weryfikacji rozpoznania. Przy ponownej ocenie histopatolog kierował się kryteriami zalecanymi przez WHO z 1999 roku [111]. Pełnej oceny stopnia zaawansowania patologicznego nie dokonano u 8 chorych (12,7%), u których nie usunięto węzłów chłonnych śródpiersia. Liczbę i odsetek pacjentów z poszczególnymi stopniami zaawansowania przedstawiono w **tabelach 8-10**.

**Tab. 8. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego (cTNM)
rakowiaka płuca u 63 chorych**

Stopień zaawansowania	n (%)
I a	27 (42,9%)
I b	21 (33,3%)
II a	0
II b	7 (11,1%)
III a	8 (12,7%)
III b	0
IV	0

Tab. 9. Ocena stopnia zaawansowania patologicznego (pTNM) rakowiaka płuca w poszczególnych typach histologicznych

Stopień zaawansowania	Ogółem	Rakowiak typowy	Rakowiak atypowy
I a	19 (34,5%)	16 (39,0%)	3 (21,5%)
I b	25 (45,5%)	21 (51,3%)	4 (28,6%)
II a	1 (1,8%)	0	1 (7,1%)
II b	4 (7,3%)	2 (4,9%)	2 (14,3%)
III a	3 (5,5%)	1 (2,4%)	2 (14,3%)
III b	2 (3,6%)	1 (2,4%)	1 (7,1%)
IV	1 (1,8%)	0	1 (7,1%)
Razem	55 (100%)	41 (100%)	14 (100%)

Tab. 10. Zaawansowanie nowotworu w zależności od typu histologicznego i lokalizacji guza (z uwzględnieniem klasyfikacji pTNM)

Stopień zaawansowania	Rakowiak typowy	Rakowiak atypowy	Rakowiak centralny	Rakowiak obwodowy
I°	37 (90,2%)	7 (50,0%)	26 (74,3%)	18 (90,0%)
II-IV°	4 (9,8%)	7 (50,0%)	9 (25,7%)	2 (10,0%)
Razem	41 (100%)	14 (100%)	35 (100%)	20 (100%)

U 6 chorych (10,91%) rozpoznano przerzuty w okolicznych węzłach chłonnych, w tym u 4 (7,27%) w węzłach chłonnych śródpiersiowych. Przerzuty do węzłów chłonnych w 5 przypadkach dotyczyły rakowiaka atypowego i w 1 typowego (tabela 11).

Tab. 11. Ocena przerzutów w węzłach chłonnych w zależności od typu histologicznego nowotworu (z uwzględnieniem klasyfikacji pTNM)

Typ histologiczny rakowiaka	Cecha N			Razem
	N 0	N 1	N 2	
Typowy	40 (97,6%)	0 (0%)	1 (2,4%)	41 (100%)
Atypowy	9 (64,3%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	14 (100%)
Ogółem	49 (89,1%)	2 (3,6%)	4 (7,3%)	55 (100%)

3.1.5. Wskazania do leczenia chirurgicznego i charakterystyka operacji

Wskazaniem do operacji u 38 (60,3%) chorych był guz płuca o nieustalonym przedoperacyjnie rozpoznaniu histopatologicznym, u 15 (23,8%) – guz o ustalonym rozpoznaniu rakowiaka oraz u 10 (15,9%) – rozpoznany wstępnie jako rak płuca.

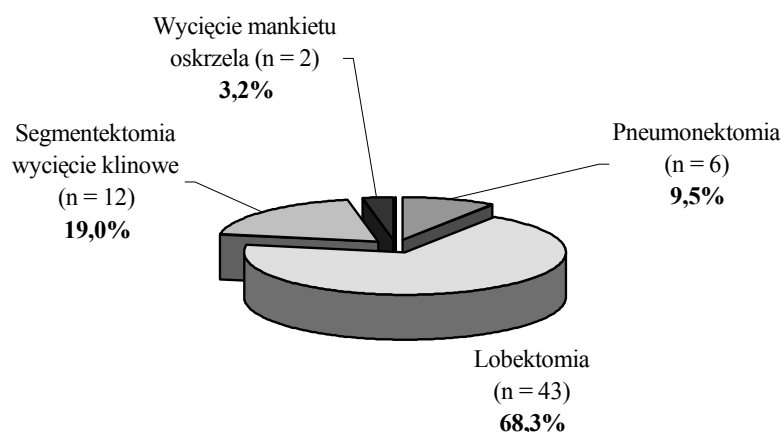
Wszyscy chorzy byli operowani w trybie planowym, po uprzednim standardowym przygotowaniu (premedykacja anestetyczna, kąpiel z dodatkiem środka antyseptycznego, lewatywa, golenie okolicy cięcia chirurgicznego). Wszyscy chorzy bezpośrednio przed operacją otrzymali profilaktyczną dawkę antybiotyku, a 25 (39,7%) – profilaktyczną dawkę heparyny drobnocząsteczkowej.

Chorych operowano w znieczuleniu ogólnym dotchawicznym (4 intubowano rurką dwukanałową). U jednej chorej założono dodatkowo cewnik do prowadzenia ciągłego znieczulenia zewnątrzoponowego.

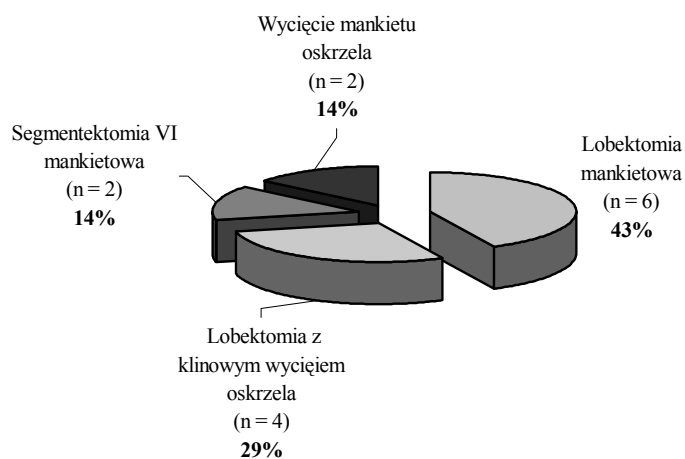
U 59 chorych (93,7%) zastosowano operacyjny dostęp przez torakotomię tylnoboczną, w ułożeniu na boku przeciwnym do strony operowanej, u 4

chorych (6,3%) operowanych w ciągu ostatnich 3 lat badań przez torakotomię przednio-boczną w ułożeniu na boku przeciwnym do strony operowanej lub na plecach, z wyłączeniem wentylacji płuca operowanego. U jednego chorego wykonano torakotomię tylnoboczną bez przecięcia mięśnia najszerzego grzbietu, a jedynie z jego szerokim odwarstwieniem. U jednej chorej podjęto próbę usunięcia obwodowego rakowiaka płuca o lokalizacji podopłucnowej na drodze wideoskopii. Próba ta zakończyła się konwersją na metodę otwartą, z powodu masywnych zrostów w obrębie jamy opłucnej.

Ostatecznie wykonano wycięcie płuca u 6 chorych, wycięcie płata płuca – u 43 (w tym 4 bilobektomie), wycięcie klinowe lub segmentektomię – u 12 oraz jedynie mankiety oskrzela z guzem – u 2 chorych (**rycina 15**). Przeprowadzono 14 operacji (22,2%) z plastyką oskrzeli (**rycina 16**). Wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia wykonano u 55 chorych (87,3%). Z powodu wznowy miejscowej u 2 chorych po 6 i 9 latach od pierwotnego zabiegu wykonano pneumonektomię resztkową.

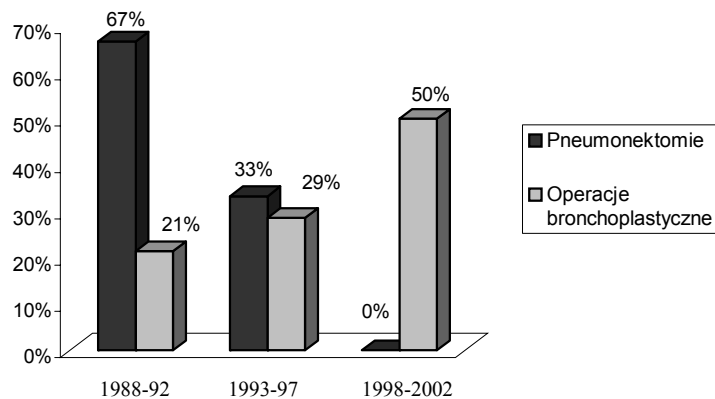


Ryc. 15. Operacje wykonane u chorych na rakowiaka (n = 63)



Ryc. 16. Operacje bronchoplastyczne wykonane u 14 chorych na rakowiaka

Na **rycynie 17** przedstawiono, jak w kolejnych pięcioleciach zmieniał się odsetek ogółu wykonanych operacji wycięcia płuca i operacji bronchoplastycznych.



Ryc. 17. Pneumonektomie i operacje bronchoplastyczne w kolejnych pięcioleciach

Nieco odmiennie przedstawiały się proporcje liczb poszczególnych operacji w grupie chorych na rakowiaka typowego i atypowego (**tabela 12**).

Tab. 12. Operacje resekcji płuca wykonane u chorych w zależności od typu histologicznego rakowiaka

Typ histologiczny rakowiaka \ Rodzaj operacji	Rakowiak typowy n (%)	Rakowiak atypowy n (%)
Wycięcie klinowe, segmentektomia	8 (17,0)	4 (25,0)
Lobektomia	36 (76,6)	7 (43,8)
Pneumonektomia	2 (4,6)	4 (25,0)
Wycięcie mankietu oskrzela	1 (2,1)	1 (6,2)
W tym operacje bronchoplastyczne	11 (23,4)	3 (18,8)
Ogółem	47	16

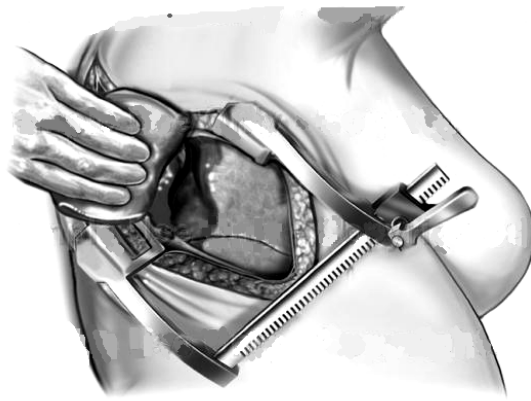
3.1.6. Leczenie uzupełniające

W okresie przedoperacyjnym u 2 chorych zastosowano po 3 cykle chemioterapii z powodu błędnego rozpoznania raka drobnokomórkowego. Wobec braku odpowiedzi na terapię oraz ograniczoną formę guza zdecydowano o leczeniu operacyjnym.

U chorych po operacjach radykalnych na rakowiaka płuca, niezależnie od stopnia zaawansowania, nie stosowano leczenia uzupełniającego.

3.2. Technika operacyjna

Klasycznym i najczęściej stosowanym w Klinice dostępem operacyjnym była torakotomia tylna-boczna (**rycina 18**). W celu uzyskania szerokiego dostępu operacyjnego i uniknięcia złamań, żebro przecinano w odcinku przykręgosłupowym.

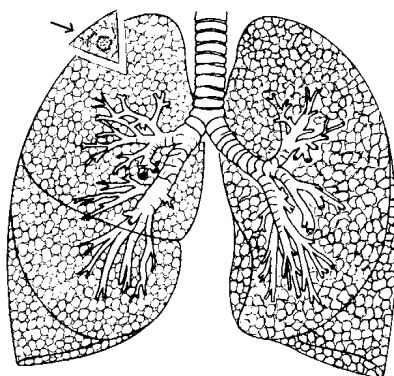


Ryc. 18. Torakotomia tylno-boczna

Torakotomię przednio-boczną, ze względu na nieco gorszy dostęp, zwłaszcza do płatów dolnych obu płuc i węzłów chłonnych śródpiersia, stosowano rzadko. Klatkę piersiową otwierano przez V przestrzeń międzyżebrową po górnym brzegu żebra VI. Warunkiem umożliwiającym wykonanie radykalnej resekcji anatomicznej płuca z tego dostępu jest intubacja rurką dwukanałową i możliwość wyłączenia wentylacji płuca po stronie operowanej.

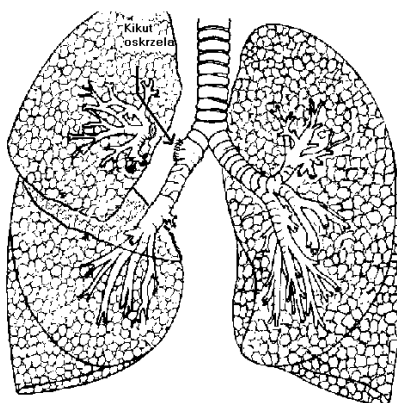
Po otwarciu klatki piersiowej uwalniano płuco ze zrostów i odsłaniano wnękę. W przypadku rakowiaków o średnicy do 3 cm położonych obwodowo, najczęściej wykonywano wycięcie klinowe lub segmentektomię. W przypadku zmian położonych centralnie oraz większych niż 3 cm wykonywano resekcje anatomiczne – lobektomię, pneumonektomię lub wycięcie tylko mankietu oskrzela bez mięszu płuca.

Wycięcie klinowe (**rycina 19**) rakowiaka wykonywano po założeniu pod kątem 2 zacisków poniżej ogniska tak, aby stykały się one końcami. Po wycięciu zmiany w granicach zdrowego mięszu płuca ponad zaciskami ranę zszywano dwuwarstwowo szwem ciągłym, monofilamentowym, wchłanialnym o grubości 2-0 lub 3-0. Niekiedy zamiast klasycznej metody szycia stosowano szew mechaniczny, co skracało czas operacji.



Ryc. 19. Wycięcie klinowe miąższu płuca

Segmentektomię wykonywano po wypreparowaniu, podwiązaniu szwem niewchłaniałym i przecięciu naczyń resekowanego segmentu oraz wypreparowaniu i odcięciu oskrzela, którego kikut proksymalny zaszywano szwem ciągłym monofilamentowym o przedłużonej wchłaniałości. Zmieniony chorobowo segment oddzielano od pozostałego miąższu płuca, odcinając na granicy niedodmy lub delikatnie pociągając za kikut obwodowy odciętego oskrzela i preparując na tępo w płaszczyźnie międzysegmentarnej.

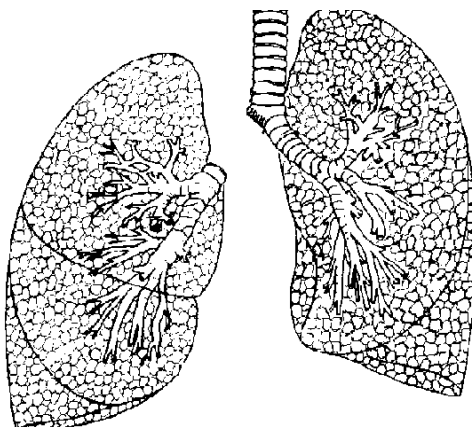


Ryc. 20. Wycięcie płata płuca (lobektomia)

Lobektomię wykonywano po rozdzieleniu szczelin międzypłatowych, wypreparowaniu, podwiązaniu i przecięciu naczyń żylnych i tętniczych do resekowanego płata oraz wypreparowaniu i odcięciu oskrzela do tego płata (**rycina 20**). Kikut proksymalny oskrzela zaszywano szwem ciągłym powrotnym monofilamentowym o przedłużonej wchłaniałości i grubości 3-0 lub szwem

mechanicznym. W przypadku lobektomii mankietowej (wycięcia ujścia oskrzela z fragmentem oskrzela głównego oraz kariną małą) kikuty oskrzeli zespalano szwem ciągłym jednowarstwowym, obejmującym całą grubość ściany oskrzeli. Stosowano szew monofilamentowy o przedłużonej wchłanialności i grubości 3-0. W ten sam sposób zespalano kikuty oskrzeli koniec do końca, po wycięciu jedynie patologicznie zmienionego fragmentu (mankietu) oskrzela, z oszczędzeniem mięszu płuca.

Pneumonektomię (**rycina 21**) wykonywano po wypreparowaniu żył płucnych (dolnej i górnej) oraz tętnicy płucnej. Wszystkie naczynia kolejno zaciskano klemem naczyniowym, odcinano, a kikuty proksymalne zaszywano szwem naczyniowym niewchłanialnym o grubości 3-0 lub 4-0. Do zaszycia tętnicy stosowano szew monofilamentowy, natomiast do żył płucnych – pleciony. Po chirurgicznym zaopatrzeniu naczyń krwionośnych odcinano oskrzele główne poniżej rozwidlenia tchawicy, a kikut proksymalny zaszywano szwem ciągłym monofilamentowym o przedłużonej wchłanialności i grubości 3-0. U 2 chorych do zaszycia kikuta oskrzela zastosowano szew mechaniczny.

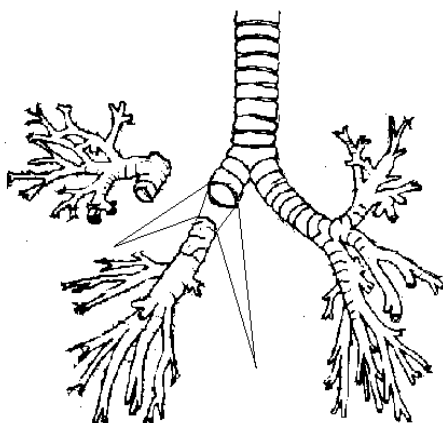


Ryc. 21. Wycięcie płuca (pneumonektomia)

Wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia wykonywano po resekcji płuca. Węzły chłonne usuwano w bloku, wraz z otaczającą je tkanką tłuszczową. Po prawej stronie wycinano węzły chłonne przytchawicze górne i dolne oraz węzły rozwidlenia tchawicy i więzadła płucnego. Po lewej stronie wycinano węzły chłonne okienka aortalno-płucnego, rozwidlenia tchawicy i więzadła płucnego. W

pojedynczych przypadkach wykonywano jedynie próbkowanie odpowiednich grup węzłów chłonnych (*sampling*).

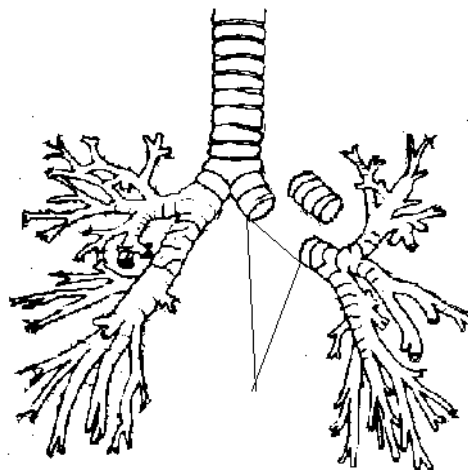
Najczęściej wykonywaną operacją bronchoplastyczną była lobektomia mankietowa lub lobektomia z klinowym wycięciem oskrzela. Różnica pomiędzy lobektomią klasyczną a mankietową polega na odmiennym sposobie odcięcia i zaopatrzenia kikuta oskrzela. Ujście oskrzela płatowego wycinano wraz z fragmentem oskrzela głównego, a następnie wykonywano zespolenie koniec do końca oskrzela głównego z oskrzelem pozostawionego płata (**rycina 22**). W resekcji mankietowej wycinano fragment oskrzela głównego o pełnym świetle, w odróżnieniu od operacji z klinowym wycięciem oskrzela, gdzie wycinano klinowo tylko część obwodu ściany oskrzela, z częściowym zachowaniem jego ciągłości i ukrwienia. Zespolenia dokonywano za pomocą 2 półciągłych szwów monofilamentowych grubości 3-0 lub 4-0 o przedłużonym okresie wchłaniania. Miejsce zespolenia dodatkowo obszywano fragmentem opłucnej ściennej lub worka osierdziowego, aby zabezpieczyć przed wystąpieniem przetoki. W celu zmniejszenia napięcia w linii zespolenia uwalniano wnękę płuca, przez nacięcie worka osierdziowego w kształcie litery U, wokół żyły płucnej dolnej.



Ryc. 22. Mankietowe wycięcie płata płuca

Podobnie, jak mankietowe wycięcie płata płuca wykonywano również mankietowe wycięcie segmentu VI. W czasie tej operacji po chirurgicznym zaopatrzeniu segmentarnych naczyń krwionośnych, wycinano ujście oskrzela tego segmentu z fragmentem oskrzela pośredniego lub płatowego, a następnie zespalano pozostałe kikuty oskrzeli koniec do końca.

Podobną technikę odtworzenia ciągłości drzewa oskrzelowego stosowano podczas operacji mankietowego wycięcia oskrzela, bez wycięcia mięszu płuca. Wstępnie wykonywano bronchotomię (otwarcie światła oskrzela), lokalizując położenie zmiany patologicznej, następnie w granicach zdrowych tkanek (posługując się śródoperacyjnym badaniem histopatologicznym) wycinano mankiet oskrzela wraz z guzem (**rycina 23**).



Ryc. 23. Mankietowe wycięcie oskrzela

3.3. Metody

Analizie poddano dane dotyczące 63 chorych na rakowiaka płuca operowanych w latach 1988-2002. Obserwację zakończono 10 czerwca 2003 roku. Czas obserwacji wynosił od 6 do 184 miesięcy. Dane zebrano na podstawie dokumentacji chorych znajdującej się w archiwum Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej oraz Poradni Chirurgii Klatki Piersiowej SPSK nr 1 ACK AM w Gdańsku, w Biurze Ewidencji Ludności i bezpośrednio od chorych lub od ich rodzin.

3.3.1 Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego STATISTICA 7,1 (Statsoft, Tulsa, USA). Wyniki przedstawiono

jako wartości średnie i/lub medianę, zakres, liczbę badanych osób lub jako odsetek liczebności badanej grupy.

Rozkład czasu przeżycia nie był zbliżony do rozkładu normalnego. W celu jego przedstawienia wybrano metodę Kaplana-Meiera, która w założeniach nie wymaga normalności rozkładu czasów przeżycia i pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia, z uwzględnieniem obserwacji niezakończonych zgonem. Dane prezentowane w skali nominalnej porównywano z wykorzystaniem testu χ^2 .

W celu ustalenia czynników ryzyka wystąpienia zgonu, przeprowadzono analizę metodą regresji logistycznej wykorzystując metodę estymacji quasi – Newtona. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę jednoczynnikową, na podstawie której dla wartości wykazujących istotność statystyczną stworzono model wieloczynnikowy włączając i wyłączając dane metodą analizy krokowej wstecznej. Do przedstawienia wyników użyto wartości p , jednostkowego ilorazu szans oraz 95% przedziałów ufności dla ilorazów szans.

Za poziom istotności przyjęto wartość $p \leq 0,05$.

4. Wyniki

4.1 Wyniki wczesne

Nie stwierdzono zgonów okołoperacyjnych. Czas trwania operacji wynosił od 60 do 300 minut (mediana 160). Wszystkie operacje były doszczętne onkologicznie. Okołooperacyjna utrata krwi mierzona ilością przetoczeń w trakcie i po operacji przedstawiała się następująco: 42 chorych (67,7%) nie wymagało przetaczania koncentratu krwinek czerwonych (k.k.cz.), 4 chorym (6,5%) przetoczono 1 j. k.k.cz., 14 chorym (22,6%) przetoczono 2 j. oraz 2 chorym (3,2%) przetoczono 3 j. Liczbę chorych, u których w okresie śród- i pooperacyjnym przetaczano k.k.cz. w zależności od rodzaju operacji przedstawiono w **tabeli 13**. Nikt z chorych w okresie pooperacyjnym nie wymagał retorakotomii z powodu krwawienia lub krwotoku. W okresie pooperacyjnym u 21 chorych (33,9%) wystąpiły wczesne powikłania, które przedstawiono w **tabeli 14**.

Tab. 13. Liczba pacjentów z wczesnymi powikłaniami oraz wymagających przetoczenia krwi w zależności od wykonanej operacji

Grupa pacjentów Rodzaj operacji	Liczba i odsetek pacjentów z powikłaniami pooperacyjnymi n (%)	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie pooperacyjnym przetaczano k.k.cz. n (%)
Wycięcie klinowe, segmentektomia n = 12	1 (8,3)	1(8,3)
Lobektomia n = 43	16 (37,2)	14(32,6)
Pneumonektomia n = 6	3 (50,0)	5(83,3)
Wycięcie mankietu oskrzela n = 2	1 (50,0)	0(0)
Operacje z limfadenektomią śródpiersia n = 55	21 (38,2)	20(36,4)
Operacje bronchoplastyczne n = 14	6 (42,9)	3(21,4)

Tab. 14. Wczesne powikłania pooperacyjne

Wczesne powikłania pooperacyjne	Leczenie	n(%)
Zapalenie płuc	Antybiotykoterapia celowana bronchofiberoaspiracja	10 (16,1%)
Reszkowa komora odmowa	Drenaż opłucnej	8 (12,9%)
Gorączka	Antybiotykoterapia empiryczna i leczenie objawowe	8 (12,9%)
Zaleganie wydzieliny w drzewie oskrzelowym	Bronchofiberoaspiracja	6 (9,7%)
Zaburzenia rytmu serca	Preparaty naparstnicy lub Amiodaron	5 (8,1%)

Wczesne powikłania pooperacyjne w zależności od wykonanej operacji przedstawiono w **tabeli 13**.

Okres hospitalizacji po operacji wynosił od 5 do 23 dni (mediana 10). Liczba dni pobytu po wszystkich wykonanych operacjach niezależnie od rozległości resekcji była podobna (**tabela 15**).

Tab. 15. Dni hospitalizacji pooperacyjnej w zależności od rozległości operacji

	Średnia liczba dni hospitalizacji po wykonanej operacji (zakres)
Wycięcie klinowe, segmentektomia	9 (6-15)
Lobektomia	12 (5-28)
Pneumonektomia	14 (9-27)
Wycięcie mankietu oskrzela	15(10 i 20)
Operacje bronchoplastyczne	12 (5-23)

4.2 Wyniki odległe

Czas obserwacji chorych wynosił od 6 – 177 miesięcy (mediana 92). Wyniki odległe oraz analiza statystyczna czasu przeżycia uwzględnia 63 chorych po operacjach radykalnych z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem rakowiaka.

4.2.1 Wznowa rakowiaka i zgony późne

W czasie 74 i 110 miesięcy po radykalnej onkologicznie pierwotnej operacji z powodu rakowiaka, u 2 chorych (3,2%) stwierdzono wznowę miejscową w obrębie kikuta oskrzela. Po pierwotnej operacji, u chorej ze wznową po 74 miesiącach, rozpoznano rakowiaka typowego bez przerzutów w węzłach chłonnych a u chorej ze wznową po 110 miesiącach, rakowiaka atypowego z przerzutami w węzłach chłonnych śródpiersia. U obu chorych ze wznową po zastosowanym leczeniu – resztkowym wycięciu płuca, patologicznie rozpoznano ten sam typ histologiczny rakowiaka jak po operacji pierwotnej. Po drugiej operacji, u żadnej chorej nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych. Obydwie chore nadal pozostają w obserwacji klinicznej w okresach odpowiednio 35 i 46 miesięcy po drugiej operacji.

Spośród 63, w czasie obserwacji zmarło 14 chorych (22,2%) w okresie od 3 do 141 miesięcy po operacji (średnio 48,9 mies.). Pozostałych 49 chorych (77,8%) żyje bez objawów wznowy choroby nowotworowej. Przyczyny zgonów późnych przedstawia **tabela 16**.

Tab. 16. Przyczyny zgonów późnych

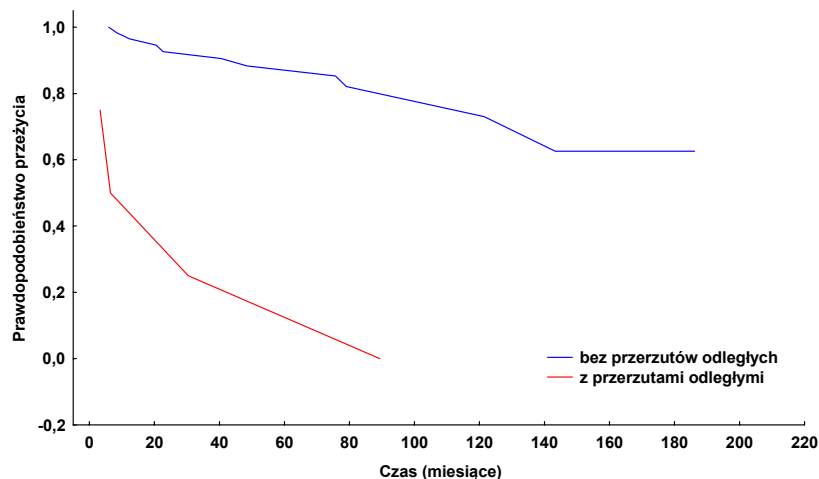
Przyczyna zgonu	n (%)
Inna choroba nowotworowa	6 (9,5%)
Przerzuty odległe rakowiaka	4 (6,3%)
Zapalenie płuca (u chorych po wycięciu płuca)	2 (3,2%)
Zawał mięśnia sercowego	1 (1,6%)
Nieznana	1 (1,6%)
Ogółem	14 (22,2%)

Najczęstszą przyczyną zgonów późnych (43% zmarłych chorych) były zachorowania na inne choroby nowotworowe tj. raka płuca, raka zarodkowego jądra, raka nerki, raka trzustki, mięsaka jelita cienkiego i raka żołądka. Drugą co do częstości przyczyną śmierci były przerzuty rakowiaka do kości, płuc i opłucnej (29% zmarłych chorych). Dwoje chorych po pneumonektomii zmarło z powodu zapalenia jednego płuca (14% zmarłych). Zawał serca był przyczyną śmierci chorej obciążonej przewlekłą chorobą wieńcową (7% zmarłych). Nie udało się ustalić przyczyny śmierci chorego, który zmarł w domu (7%).

U wszystkich chorych zmarłych z powodu przerzutów rakowiaka, potwierdzono histologicznie rozsiew choroby. U 3 z tej grupy, po operacji rozpoznano histologicznie rakowiaka atypowego z przerzutami w węzłach chłonnych wnęki płuca lub śródpiersia, natomiast u 1 chorej rozpoznano rakowiaka typowego bez przerzutów w węzłach chłonnych (**tabela 17**). Mediana czasu przeżycia chorych zmarłych z powodu przerzutów rakowiaka wyniosła 18,47 miesiąca (**rycina 23**). Różnica w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy grupą chorych, u których nie stwierdzono przerzutów odległych i grupą z przerzutami odległymi jest znamienna statystycznie ($p = 0,00009$).

Tab. 17. Przerzuty odległe w zależności od typu histologicznego rakowiaka

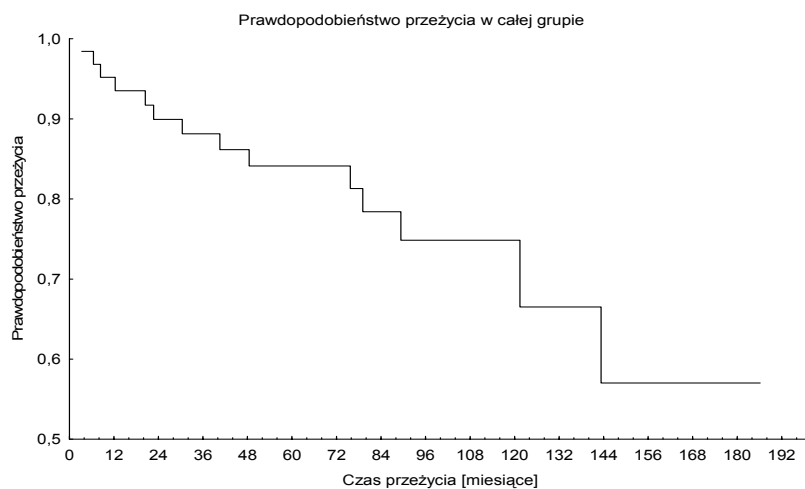
Typ histologiczny	Przerzuty nieobecne	Przerzuty obecne
Rakowiak typowy n=47	46 (97,9%)	1 (2,1%)
Rakowiak atypowy n=16	13 (81,25%)	3 (18,75%)
Razem n=63	59(93,65%)	4(6,35%)



Ryc. 23. Czas przeżycia chorych z przerzutami odległymi

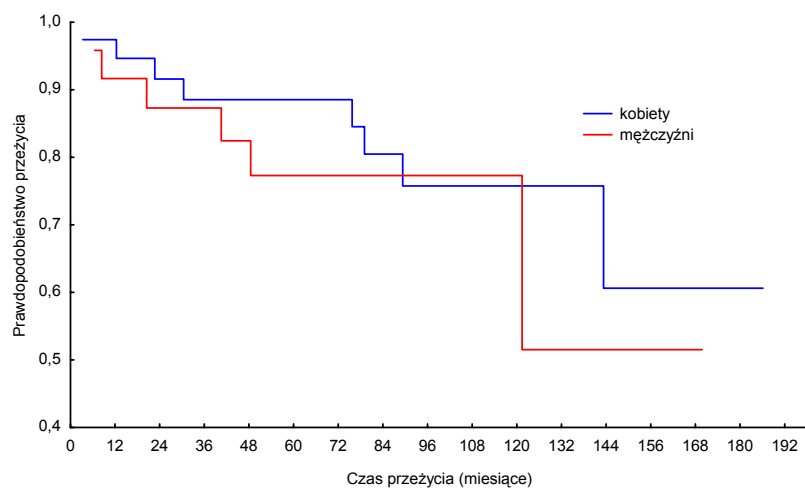
4.2.2. Analiza wyników odległych

Mediana czasu przeżycia dla całej grupy chorych wyniosła 68,57 miesiąca, a dla grupy 59 chorych, u których nie stwierdzono przerzutów rakowiaka 74,6 miesiąca. Udział przeżyć rocznych, dwuletnich, pięcioletnich i dziesięcioletnich w całej grupie leczonych chorych wyniósł odpowiednio – 95,19%, 89,92%, 84,11% i 74,84% (rycina 24).

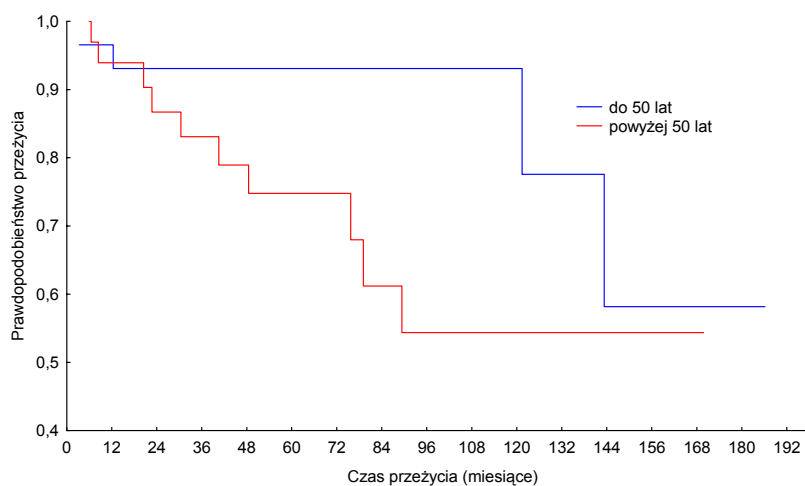


Ryc. 24. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych na rakowiaka płuca po radykalnej operacji chirurgicznej

Analiza statystyczna czasu przeżycia kobiet i mężczyzn nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami chorych ($p = 0,53$). Mediana przeżycia kobiet wyniosła 80,23 a mężczyzn 62,97 miesiąca (**rycina 25**). Stwierdzono, znamiennej statystycznie różnicę w czasie przeżycia pomiędzy grupą chorych do 50 roku życia (mediana 84,70 miesiąca) oraz powyżej tego wieku (mediana 56,40 miesiąca), $p = 0,04$ (**rycina 26**). Odsetek przeżyć 1, 5 i 10 letnich w grupie chorych do 50 roku życia wyniósł odpowiednio 96,55%, 93,10% i 77,59% a w grupie chorych powyżej 50 roku życia 93,94%, 74,79% i 54,39%.

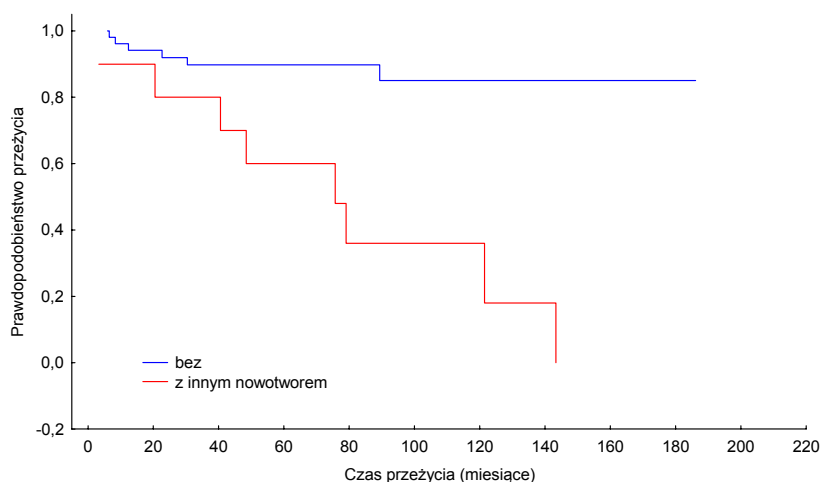


Ryc. 25. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od płci



Ryc. 26. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wieku

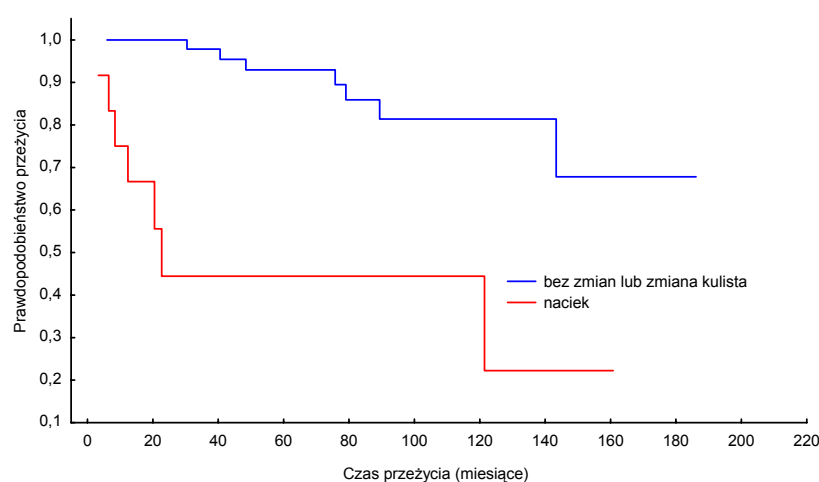
Porównując grupę chorych, którzy chorowali na inne choroby oraz tych, którzy wcześniej nie chorowali stwierdzono, że odsetek przeżyć po 2 latach jest podobny (79,2% vs. 78,9%), natomiast po 5 różnica jest większa (75,0% vs. 50,0%), chociaż statystycznie nieznamienne ($p = 0,36$). Istotnie wyróżnia się grupa 10 chorych, u których w okresie obserwacji rozpoznano inną chorobę nowotworową. Mediana przeżycia w tej grupie pacjentów wyniosła 69,47 miesięcy, a odsetek przeżyć 1, 2, 5 i 10 – letnich odpowiednio 90,0%, 80,0%, 60,0% i 36,0% (dla porównania w grupie pozostałych 53 pacjentów 96,15%, 91,96%, 89,77% i 85,04%) (rycina 27).



Ryc. 27 Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od współlistnienia innej choroby nowotworowej

Porównując przeżycia chorych, u których rozpoznano chorobę na podstawie występujących objawów klinicznych, oraz u których patologię wykryto przypadkowo podczas badań okresowych, nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy przeżyć w tych grupach chorych ($p = 0,3$). Nie stwierdzono również wpływu palenia tytoniu na przeżycia odległe chorych na rakowiaka płuca ($p = 0,6$). W całej grupie chorych nie stwierdzono zależności pomiędzy paleniem papierosów i zachorowaniem na rakowiaka płuca ($p = 0,68$), jednak odsetek palaczy w grupie chorych na rakowiaka atypowego w porównaniu z typowym jest znacząco wyższy (68,8% vs. 46,8%) chociaż statystycznie nieznamienne ($p = 0,33$).

Analizując przeżycie w zależności od zmian w badaniu bronchoskopowym, stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy chorymi ze zmianami o charakterze naciekowym oraz pozostałymi ($p = 0,00042$). Średnia i mediana przeżycia w grupie chorych z obecnością zmian o charakterze naciekowym, z egzofitycznym kulistym guzkiem oraz grupy bez zmian w badaniu bronchoskopowym wyniosły odpowiednio 45,94 i 19,87, 83,77 i 87,32 oraz 68,55 i 72,69 miesiąca (**rycina 28**).

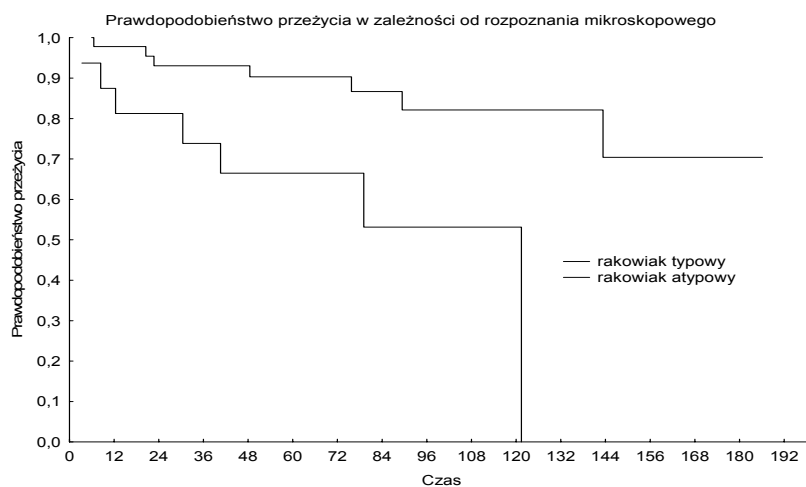


Ryc. 28 *Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stwierdzanych zmian w bronchofiberoskopii*

Stwierdzono, że przeżycie osób z guzem po stronie prawej nie różniło się od osób z guzem po stronie lewej ($p = 0,29$). Podobnie nie różniły się przeżycia chorych z guzem o lokalizacji centralnej od chorych z guzem o lokalizacji obwodowej ($p = 0,78$).

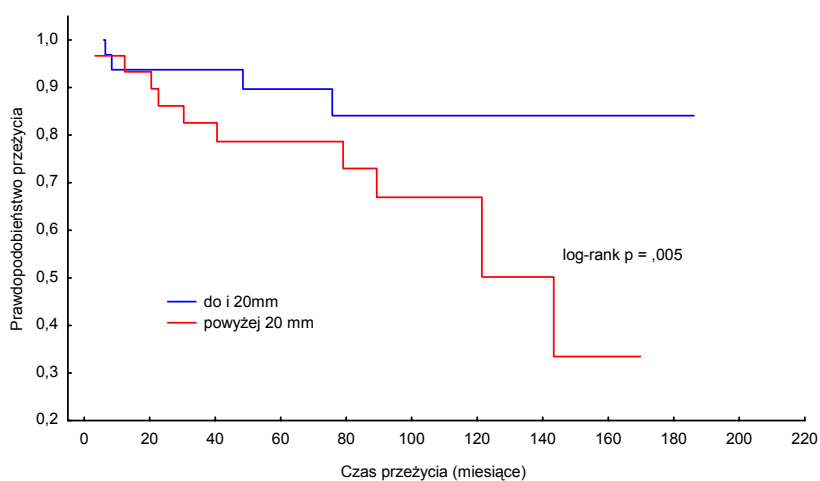
Uwzględniając typ histologiczny nowotworu, stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę w czasie przeżycia pomiędzy grupą chorych na rakowiaka typowego i atypowego, $p = 0,006$ (**rycina 29**). Średnia i mediana przeżycia dla grupy chorych na rakowiaka typowego wyniosły odpowiednio 80,39 i 76,57 miesiąca, a rakowiaka atypowego 52,88 i 51,38 miesiąca. Odsetek przeżyć 1, 2, 5,

10 – letnich wyniósł odpowiednio dla rakowiaka typowego 97,82%, 93,05%, 90,31% i 82,14% oraz dla rakowiaka atypowego 87,50%, 81,25%, 66,47% i 53,18%.



Ryc. 29 *Prawdopodobieństwo przeżycia chorych w zależności od typu histologicznego*

Statystycznie znamienne różnice w czasie przeżycia stwierdzono w grupach chorych z guzem o średnicy poniżej i powyżej 20 mm (**rycina 30**). Odsetki przeżyć w tych 2 grupach chorych przedstawiono w **tabeli 18**.



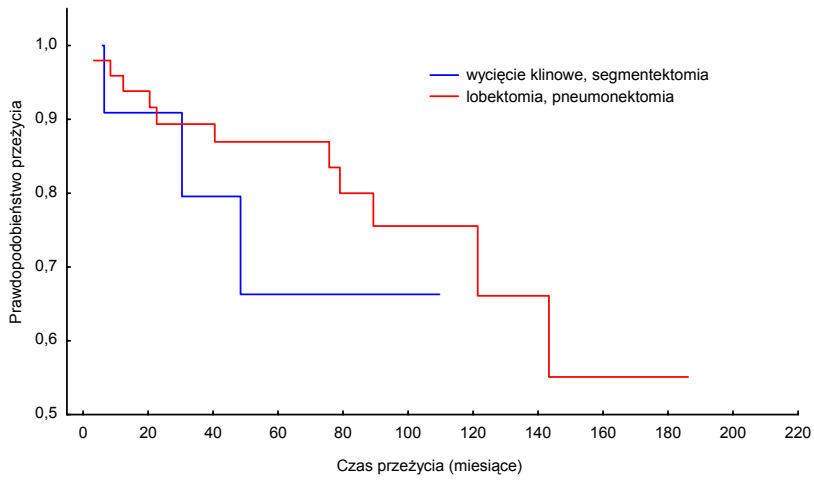
Ryc. 30. *Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od średnicy guza*

Tab. 18. Odsetek przeżyć odległych w zależności od średnica guza

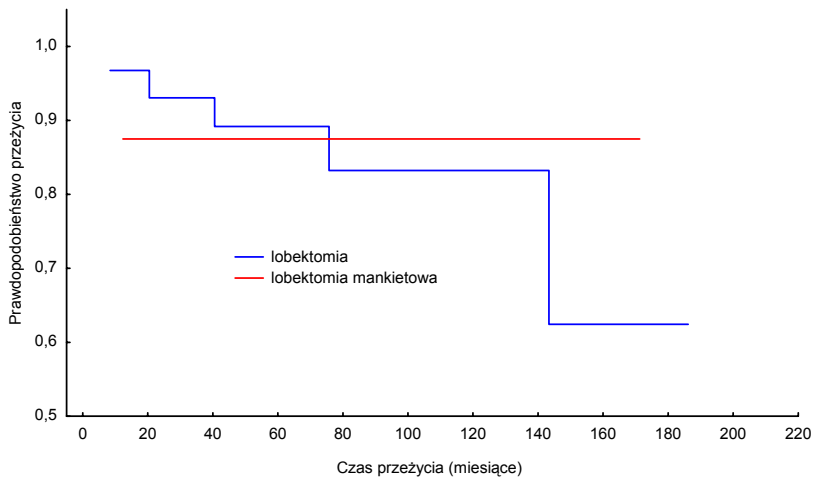
Czas przeżycia	Średnica guza < 20 mm	Średnica guza >20 mm
1 rok	93,8%	96,7%
2 lata	93,8%	86,2%
5 lat	89,7%	78,6%
10 lat	84,1%	50,2%

Nie stwierdzono wpływu na przeżycie odległe takich czynników jak czas operacji poniżej i powyżej 150 minut ($p = 0,13$) oraz śród- i pooperacyjne przetaczanie preparatów krwiopochodnych ($p = 0,2$).

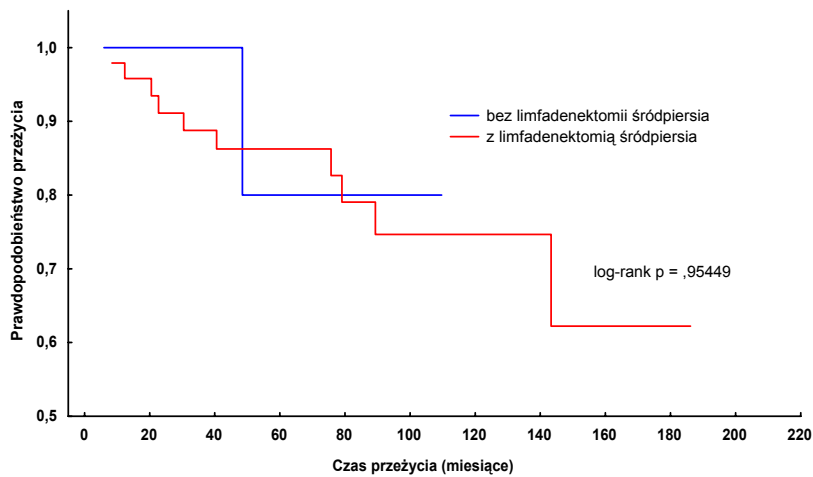
Nie stwierdzono znamienych różnic w czasie przeżycia pomiędzy grupą chorych, u których wykonano lobektomię lub pneumonektomię a chorymi po segmentektomii lub wycięciu klinowym ($p = 0,338$) (**rycina 31**). Porównano również przeżycia u chorych po operacjach bronchoplastycznych i pozostałych ($p = 0,113$) oraz lobektomii klasycznej i mankietowej ($p = 0,876$), które nie wykazały statystycznie znamienych różnic (**rycina 32**). Wykonana limfadenektomia śródpiersia nie miała istotnego statystycznie wpływu na przeżycia odległe chorych (**rycina 33**). Występujące powikłania pooperacyjne ($p = 0,708$) oraz przedłużający się ponad 10 dni po operacji czas hospitalizacji ($p = 0,229$), również nie miały wpływu na przeżycie odległe operowanych chorych.



Ryc. 31. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od rozległości resekcji miąższu płuca

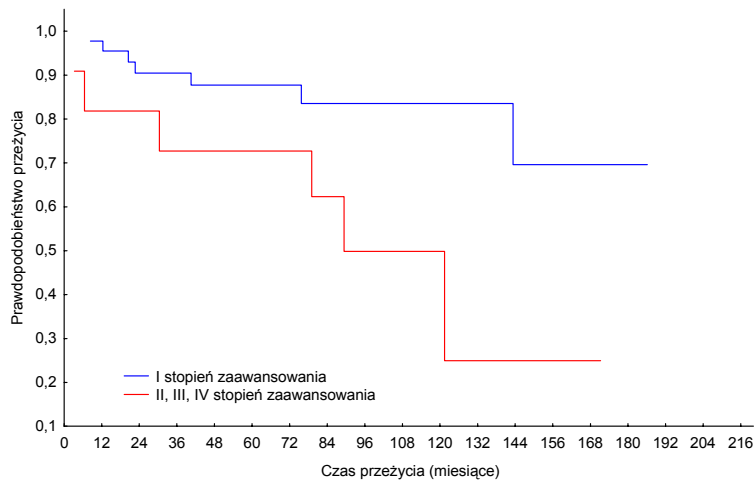


Ryc. 32. Prawdopodobieństwo przeżycia u chorych po lobektomii klasycznej i mankietowej



Ryc. 33. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wykonanej limfadenektomią śródpiersia u chorych w I i II stopniu zaawansowania nowotworu

Dokonano analizy przeżycia w odniesieniu do stopnia zaawansowania patologicznego. Porównano przeżycie chorych w I° zaawansowania patologicznego z pozostałymi (II°, III°, IV°). Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę ($p = 0,01$) w przeżyciu pomiędzy tymi grupami (**rycina 34**). Szczegółowe dane dotyczące przeżycia w tych grupach chorych przedstawiono w **tabeli 19**.

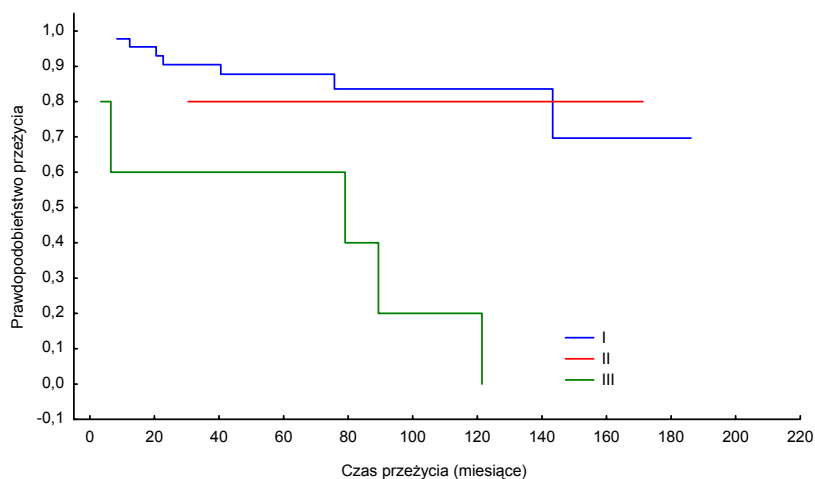


Ryc. 34. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania patologicznego

Tab. 19. Przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania patologicznego

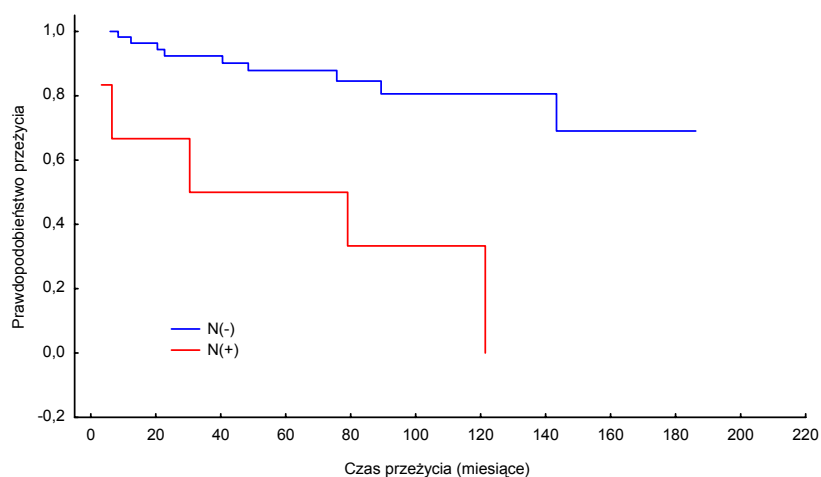
Przeżycie	I° zaawansowania	II,III,IV° zaawansowania
Średnia	76,46 mies.	76,51 mies.
Mediana	68,57 mies.	84,70 mies.
1 rok	97,8%	81,8%
2 lata	90,5%	81,8%
5 lat	87,8%	72,7%
10 lat	83,6%	49,9%

Na **rycynie 35** przedstawiono graficznie przeżycie w I, II i III stopniu zaawansowania patologicznego chorych na rakowiaka płuca. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy przeżyciem chorych w I i II stopniu zaawansowania ($p = 0,99$). Bliska istotności jest różnica w przeżyciach pomiędzy chorymi w II i III stopniu zaawansowania ($p = 0,054$). Znamiennej różnicę w przeżyciu, stwierdzono pomiędzy grupą w I i III stopniu zaawansowania ($p < 0,001$).



Ryc. 35. Prawdopodobieństwo przeżycia w I, II i III stopniu zaawansowania patologicznego

Obecność przerzutów w węzłach chłonnych wnęki płuca i/lub śródpiersia po stronie guza (N+), ma istotny wpływ na odległe przeżycie chorych leczonych z powodu rakowiaka płuca (**rycina 36**). Mediana przeżycia tej grupy chorych wyniosła 54,75 miesiąca. Dla porównania w grupie chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych (N-), mediana przeżycia wyniosła 75,17 miesiąca ($p = 0,00028$). Przeżycie 1, 2, 5 i 10- letnie w tych grupach przedstawiono w **tabeli 20**.



Ryc. 36. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych bez i z przerzutami w węzłach chłonnych wnęki i/lub śródpiersia

Tab. 20. Przeżycia w zależności od obecności przerzutów w węzłach chłonnych

Przeżycie	N -	N+
1 rok	98,0%	66,67%
2 lata	91,49%	66,67%
5 lat	89,09%	50,0%
10 lat	81,24%	33,33%

4.3 Analiza wybranych czynników rokowniczych

Poddane analizie wybrane czynniki rokownicze oraz wyniki przedstawiono w **tabeli 21**. Znamienne różnice czasu przeżycia stwierdzono w zależności od : obecności zmian w badaniu bronchofiberoskopowym (Bfs), typu histologicznego, obecności przerzutów w węzłach chłonnych oraz współistnienia innego nowotworu. Pozostałe czynniki nie wykazała istotnego wpływu na czas przeżycia chorych w badanej grupie.

Tab. 21. Wybrane czynniki rokownicze – analiza jednoczynnikowa

Badany parametr	p	Jednostkowy iloraz szans	95% przedział ufności
Płeć	0,679	1,29	-
Wiek	0,150	2,60	-
Choroby współistniejące	0,732	1,24	-
Objawy kliniczne	0,377	0,58	-
Lokalizacja	0,630	0,74	-
Strona	0,260	2,03	-
Bfs zmiana kulista egzofityczna	0,045	0,19	0,04-0,96
Bfs zmiana naciekowa	0,003	8,80	2,11-36,60
Resekcja oszczędzająca	0,790	1,21	-
Lobektomia/bilobektomia	0,029	0,24	0,07-0,86
Pneumonektomia	0,006	26,66	2,65-268,09
Operacja bronchoplasyczna	0,133	0,19	-
Powikłania pooperacyjne	0,397	1,70	-
Typ histologiczny	0,025	4,44	1,21-16,29
Średnica guza	0,055	3,63	-
Węzły (+)	0,006	26,66	2,65-268,09
Papierosy	0,687	1,28	-
Czas operacji	0,261	2,03	-
Inny nowotwór	0,0003	31,33	5,16-190,13
Wycięcie węzłów chłonnych	0,491	2,17	-

4.4 Wybrane czynniki rokownicze - analiza wieloczynnikowa

Analizie wieloczynnikowej poddano czynniki rokownicze, które w analizie jednoczynnikowej znamienne wpływały na przeżycie chorych leczonych z powodu rakowiaka płuca. W wyniku przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej wyłoniono dwa wzajemnie niezależne i znamienne czynniki rokownicze, to jest: współistnienie innego nowotworu złośliwego oraz zmiana o charakterze naciekowym w badaniu bronchofiberoskopowym (**tabela 22**).

Tab. 22. Wybrane czynniki rokownicze – analiza wieloczynnikowa

Badany parametr	p	Jednostkowy iloraz szans	95% przedział ufności
Bfs zmiana naciekowa	0,007	15,28	2,11-110,69
Inny nowotwór	0,0006	50,37	5,69-445,76

5. Omówienie wyników i dyskusja

Rakowiak płuca jest rzadkim nowotworem występującym z częstością 0,24-1/100 000 mieszkańców na rok [32, 77, 91]. Z tego względu przeprowadzenie prospektywnych badań jest utrudnione, a opracowanie standardów postępowania w określonych sytuacjach klinicznych jak dotąd niemożliwe.

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że w ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się niewielki wzrost zachorowalności na rakowiaka płuca [70, 91], co prawdopodobnie wiąże się z dynamicznym rozwojem oraz szerszą dostępnością nowych metod diagnostycznych (tomografii komputerowej, bronchofiberoskopii, badań immunohistochemicznych).

W latach 1988-2002 w ośrodku gdańskim zanotowano 67 zachorowań na rakowiaka płuca. Sześćdziesięciu trzech chorych (94%) poddano radykalnej resekcji chirurgicznej. Odsetek resekcyjności z powodu rakowiaka płuca jest bardzo wysoki w porównaniu z odsetkiem resekcyjności wśród chorych na raka płuca (20%) [78, 110]. Operacje z powodu rakowiaka płuca stanowiły 2,1% (63 z 2968) wszystkich radykalnych operacji wykonanych z powodu nowotworów złośliwych płuca w tym okresie w ośrodku gdańskim, co zgodne jest z wynikami podawanymi przez innych autorów (2-3,8%) [83, 88, 100].

Struktura wieku i płci opisywanej grupy pacjentów jest dość charakterystyczna dla tego nowotworu, z przewagą zachorowań wśród kobiet (1,6:1) oraz średnią wieku zachorowań około 10 lat niższą w porównaniu z chorymi na raka płuca (rakowiak – 50,1 roku; rak płuca – 59 lat) [12, 27]. W piśmiennictwie podkreśla się pewną odmienność rakowiaka atypowego, który występuje nieco częściej u mężczyzn, w starszym wieku, co również potwierdziło się w naszym badaniu [23, 26, 36, 51, 76].

U większości chorych na rakowiaka płuca występują objawy kliniczne (52-78%) [26, 37, 61, 81]. Najczęstsze z nich, takie jak: kaszel, nawracające infekcje dróg oddechowych, krwiotłucie, duszność oraz ból w klatce piersiowej, nie są charakterystyczne i występują również w przebiegu wielu innych chorób płuc. Opisywana w wielu wcześniejszych pracach zwiększona częstość krwiotłucia u chorych na rakowiaka płuca nie potwierdza się i występuje rzadziej niż w raku płuca (18-35% vs. 20-50%) [78, 81, 83, 102, 103]. W naszej grupie chorych

krwiopłucie występowało u 17,5% chorych. Jedynym charakterystycznym dla rakowiaka, chociaż niezwykle rzadkim, zespołem objawów jest tak zwany zespół rakowiaka. Dotyczy on 0-3% chorych [26, 61]. Rozpoznanie tego zespołu na podstawie objawów klinicznych jest trudne. W badanej grupie jedyna z tym zespołem chora, mimo ewidentnych objawów, była długotrwale diagnozowana przed operacją.

Objawy kliniczne, ze względu na obturację oskrzela przez guz, zdecydowanie częściej występowały u chorych z centralną lokalizacją nowotworu niż u chorych z guzami obwodowymi (91,9% vs. 26,9%). Dziewięćdziesiąt procent rakowiaków obwodowych w pooperacyjnej ocenie patologicznej znajdowała się w I stopniu zaawansowania (w przypadku postaci centralnej 74,3%), chociaż teoretycznie ze względu na częsty brak objawów klinicznych, powinny być rozpoznane w późniejszych stadiach choroby. Świadczy to o pewnej odmienności postaci obwodowej tego nowotworu, co potwierdzają w swoich publikacjach zarówno klinicyści, jak i patomorfologowie [2, 24, 44, 94].

Interesującym, a jednocześnie niewyjaśnionym problemem u chorych na rakowiaka jest zwiększona zachorowalność na inne nowotwory. W badanej grupie u 10 chorych (15,9%) 5 lat przed i 5 lat po rozpoznaniu rakowiaka wykryto inną chorobę nowotworową. Fakt ten może potwierdzać występowanie tego nowotworu u chorych z zaburzeniami genetycznymi [28, 41, 116, 124]. Kaplan i wsp. również potwierdzają tę prawidłowość, szczególnie przy lokalizacji rakowiaka w obrębie przewodu pokarmowego [6, 45, 120]. W badaniu własnym, stwierdzono, że najczęstszą przyczyną zgonów (43%) były inne choroby nowotworowe. Dlatego też chorzy na rakowiaka, powinni być objęci jako grupa ryzyka, programem przesiewowym w kierunku wczesnego wykrywania chorób nowotworowych.

Wpływ palenia tytoniu na rozwój rakowiaka płuca jest przedmiotem dyskusji. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie udowodniono zależności między paleniem tytoniu a zwiększoną zachorowalnością na ten nowotwór [9, 37, 88]. Wykazano natomiast, że wraz ze wzrostem złośliwości w grupie neuroendokrynnych nowotworów płuc wzrasta odsetek palących (z 46% w rakowiaku typowym do blisko 100% w neuroendokrynnym raku drobnokomórkowym) [17]. W badanej grupie spośród 63 chorych 33 (52,4%) paliło nałogowo tytoń. Jednak w grupie chorych na bardziej złośliwą formę –

rakowiaka atypowego — odsetek ten wynosił 68,8%. W badaniach innych autorów, odsetek palaczy w grupie chorych na rakowiaka atypowego waha się od 60% do 80% [17, 27, 36]. Nie wszyscy potwierdzają tę zależność. W badaniu Schreversa, które objęło 67 pacjentów oraz badaniu Fergusona, które objęło 139 pacjentów, wykazano, że odsetek osób palących w grupie chorych rakowiaka typowego i atypowego wynosił odpowiednio 42% i 25% oraz 48,6% i 48% [25, 88]. Niestety, wszystkie publikacje dotyczą małych grup chorych, zwłaszcza w odniesieniu do rakowiaka atypowego. Być może wielośrodkowe badanie obejmujące większą liczbę pacjentów pozwoliłoby wyciągnąć obiektywne wnioski na temat wpływu palenia tytoniu na rozwój rakowiaka płuca.

Diagnostyka przedoperacyjna rakowiaka płuca nie odbiega w istotny sposób od diagnostyki innych nowotworów płuca. Bardzo ważnym elementem diagnostyki przedoperacyjnej rakowiaka o lokalizacji centralnej, oprócz tomografii komputerowej klatki piersiowej, jest bronchofiberoskopia. Pozwala ona na określenie charakteru morfologicznego i lokalizacji guza, pobranie wycinków oraz zaplanowanie operacji. W naszym materiale nie potwierdziliśmy częstego występowania obfitych krwawień lub krwotoków do drzewa oskrzelowego po pobraniu wycinków z guza [119]. Na podstawie bronchofiberoskopii u 12 chorych zaplanowano precyzyjnie operację bronchoplastyczną. Skala trudności tego typu zabiegów jest dużo wyższa w porównaniu z klasyczną resekcją anatomiczną i wymaga przygotowania doświadczonego zespołu operacyjnego w celu uniknięcia błędów technicznych i poważnych powikłań pooperacyjnych.

Odrębnym zagadnieniem wymagającym omówienia jest badanie histopatologiczne nowotworów neuroendokrynych płuc. Rozpoznanie ustalone przed zabiegiem na podstawie badania cytologicznego lub drobnych wycinków, w ostatecznym badaniu po operacji często ulega zmianie [55]. Ocena materiału cytologicznego – zawiesiny komórek – uzyskanego za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, płukania lub szczoteczkowania drzewa oskrzelowego w dużej mierze zależy od jakości preparatów, czyli od techniki ich pobrania i utrwalenia [55]. W przypadku nowotworów neuroendokrynych do ustalenia właściwego rozpoznania konieczne jest przeprowadzenie wielu badań immunohistochemicznych, których wykonanie nie jest możliwe z tak niewielkiej

ilości materiału [55]. Duże znaczenie w ustaleniu rozpoznania mikroskopowego odgrywają liczba i jakość wycinków pobranych w czasie bronchofiberoskopii. Materiał ilościowo niewielki, często zmiądzony, może być przyczyną pomyłek diagnostycznych, co potwierdziło się również w opisywanym badaniu [55]. Może to prowadzić do niewłaściwego i nieskutecznego postępowania terapeutycznego u chorego na rakowiaka płuca.

W naszym materiale najczęstszą lokalizacją nowotworu były obustronne płaty dolne – prawy i lewy (odpowiednio 20,6% i 25,4%). U chorych poddanych obserwacji nie potwierdzono częstszego występowania rakowiaka po prawej stronie, a zwłaszcza w płacie środkowym, o czym donoszą inni autorzy [36]. Podobnie jak w badaniach Cardillo, Filloso, Finka oraz Schrevensa rakowiak częściej lokalizował się centralnie (58,7%) w obrębie oskrzeli głównych płatowych i segmentarnych, rzadziej natomiast występowały zmiany obwodowe (41,3%) [9, 26, 27, 88]. Nie stwierdzono zależności między typem histologicznym a lokalizacją centralną lub obwodową nowotworu.

Stan ogólny, wiek, kliniczna ocena zaawansowania choroby i schorzenia współistniejące nie wpłynęły na decyzję o odstąpieniu od leczenia operacyjnego (wszystkich chorych zakwalifikowano do leczenia operacyjnego). Widoczna jest tutaj znaczna odmienność w porównaniu z rakiem płuca, gdzie po uwzględnieniu wyżej wymienionych kryteriów tylko około 20% chorych kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego [78]. Biorąc pod uwagę przyczyny, jakie mogą wpływać na tak dużą różnicę, najistotniejsze są dynamika rozwoju choroby nowotworowej (stopień zaawansowania w momencie rozpoznania) oraz znacznie młodszy wiek pacjentów, u których występuje rakowiak.

Na podstawie badania histopatologicznego potwierdzono dość typową dystrybucję w zakresie typu histologicznego rakowiaka ze znaczną przewagą rakowiaka typowego (74,6%) w stosunku do atypowego (25,4%). Nie stwierdzono zależności między typem histologicznym a lokalizacją centralną lub obwodową guza nowotworowego.

Wielkość rakowiaka atypowego jest większa od rakowiaka typowego w momencie rozpoznania, co potwierdza szybszy wzrost, a w konsekwencji szybszy rozwój choroby nowotworowej w rakowiaku atypowym. Spostrzeżenie to potwierdza również El Jamal i wsp. [93].

Liczba chorych w poszczególnych stopniach zaawansowania potwierdza ogólnie niski stopień złośliwości guzów rakowiakowych. W całej badanej grupie 80% chorych znajdowało się w I stopniu zaawansowania. Należy zwrócić uwagę na wysoką zgodność oceny zaawansowania klinicznego i patologicznego, co najprawdopodobniej wiąże się z małą dynamiką rozwoju tego nowotworu. Widoczne są istotne różnice pomiędzy rakowiakiem typowym i atypowym, zwłaszcza pod względem liczebności grup chorych w I stopniu zaawansowania oraz pozostałych (II-IV). W przypadku rakowiaka typowego ponad 90% chorych znajdowało się w I stopniu zaawansowania w odróżnieniu od atypowego, gdzie odsetek ten wynosił tylko 50%. Wyższy stopień złośliwości rakowiaka atypowego w stosunku do typowego potwierdza wyższy odsetek przerzutów w węzłach chłonnych (35,7% vs. 2,4%). W całej badanej grupie przerzuty w węzłach chłonnych stwierdzono u 10,9 % chorych, co zgodne jest z obserwacjami Cardillo i wsp., Hage i wsp. oraz Słodkowskiej i wsp. [9, 36, 93]. Porównując jednak badaną grupę z chorymi na raka płuca, stwierdza się dużo mniejszy odsetek przerzutów w węzłach chłonnych (10,9% vs. 65%) [12, 78, 110].

Nie podlega dyskusji fakt, że leczeniem z wyboru, które przynosi bardzo dobre wyniki odległe, jest radykalne wycięcie chirurgiczne rakowiaka płuca [17, 33]. Lokalizacja oraz typ mikroskopowy nowotworu, a także występowanie zmian w regionalnych stacjach węzłów chłonnych warunkują zakres zabiegu operacyjnego.

Ze względu na wcześniej opisywane trudności w przedoperacyjnym ustaleniu rozpoznania histopatologicznego, przedłużający się czas diagnostyki oraz obawy krwawienia wewnątrzskrzelowego po pobraniu wycinka, ponad 60% pacjentów zakwalifikowano do leczenia operacyjnego bez ustalonego rozpoznania mikroskopowego. W naszym ośrodku podejmuje się decyzję o radykalnym leczeniu chirurgicznym bez potwierdzonego rozpoznania histopatologicznego, jeżeli diagnostyka się przedłuża, guz klinicznie znajduje się w I, II stopniu zaawansowania, a chory jest w dobrym stanie ogólnym. W tych przypadkach nie wykonujemy również mediastinoskopii do oceny węzłów chłonnych śródpiersia.

Niemal wszystkie operacje u badanych chorych wykonano z dostępu przez torakotomię tylnoboczną. Dostęp ten zapewnia dobre dojście do wszystkich elementów anatomicznych wnęki płuca, stwarzając możliwość ich swobodnego preparowania i chirurgicznego zaopatrzenia, a w razie potrzeby pozwala na

swobodne wykonanie operacji bronchoplastycznej oraz radykalne wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia.

Proporcje między poszczególnymi operacjami płuca wykonanymi u chorych na rakowiaka płuca są dość charakterystyczne: cechują się niskim odsetkiem wykonanych pneumonektomii, a jednocześnie dużą liczbą operacji oszczędzających miąższ płuca (wycięć klinowych, segmentektomii) oraz operacji z plastyką oskrzela. Rozległy i kaleczący zabieg, jakim jest pneumonektomia, wykonano tylko u 6 chorych (9,5%). Dla porównania, w przypadku raka płuca tego typu operację wykonuje się u ponad 30% chorych [12]. Podobnie jak Filloso i wsp., w okresie obserwacji wraz z upływem lat stwierdzam zdecydowany spadek liczby wykonanych pneumonektomii (wszystkie pneumonektomie wykonano do 1996 r.) na rzecz wykonywanych coraz częściej operacji bronchoplastycznych [26]. Jest to bardzo korzystna tendencja obserwowana nie tylko w leczeniu chirurgicznym rakowiaka płuca, ale także raka płuca [110]. Przyczyną tego jest rozwój techniki chirurgicznej operacji płuc, a także coraz większe doświadczenie chirurgów klatki piersiowej w wykonywaniu zabiegów bronchoplastycznych. W badanej grupie chorych przeprowadzono 14 operacji z plastyką oskrzela, co stanowiło 22,2% ogółu zabiegów. Dla porównania, operacje bronchoplastyczne wykonywane z powodu innych nowotworów płuca stanowią 5-8% radykalnych zabiegów [108, 110]. W przypadku rakowiaka częściej niż w przypadku raku płuca przeprowadza się operacje z plastyką oskrzeli ze względu na powolny charakter wzrostu, niski stopień naciekania otoczenia oraz lokalizację tego nowotworu [101]. Czynnikiem sprzyjającym wykonywaniu zabiegów z plastyką oskrzeli, zwłaszcza w rakowiaku typowym, jest brak podśluzówkowego szerzenia się nowotworu [108]. Ta cecha pozwala na odcięcie oskrzela z marginesem mniejszym niż 5 mm od guza, a jednocześnie znacznie ogranicza konieczność tak rozległych resekcji, jak wycięcie płuca [108]. Doświadczenia poszczególnych ośrodków chirurgii klatki piersiowej dotyczące operacji płuc z plastyką oskrzeli są zróżnicowane, w związku z tym w opublikowanych badaniach na temat leczenia rakowiaka, odsetek chorych u których wykonano tego typu zabieg mieści się w granicach 2–26% [9, 26, 51, 68, 100]. Zarówno w opisywanym materiale, jak i w innych badaniach dotyczących chirurgicznego leczenia rakowiaka płuca nie stwierdzono negatywnego wpływu tego typu operacji na częstość powikłań pooperacyjnych, ani na prawdopodobieństwo

odległego przeżycia, dlatego wszyscy autorzy są zgodni, że operacje bronchoplastyczne w guzach centralnych są równie wartościową metodą leczenia, jak klasyczne resekcje anatomiczne [9, 25, 51, 100].

Charakterystyczną cechą operacji wykonywanych z powodu rakowiaka jest również większa niż w innych nowotworach złośliwych liczba resekcji ograniczonych płuca, czyli wycięć klinowych i segmentektomii. Wykonanie tego typu operacji jest dopuszczalne u chorych z postacią obwodową rakowiaka o średnicy do 3 cm bez powiększonych węzłów chłonnych w obrębie wnęki płuca i śródpiersia [25, 45, 51]. Niektórzy autorzy uważają, że ze względu na znaczne trudności w ścisłym ustaleniu rozpoznania histopatologicznego przed operacją oraz wysoki wskaźnik nawrotów miejscowych, tego typu resekcje płuca powinno się wykonywać tylko u chorych z ograniczoną rezerwą oddechową lub z innymi istotnymi przeciwwskazaniami do operacji anatomicznej [7, 64, 95]. W badanej grupie u 12 chorych (19%) wykonano resekcje ograniczone, co nie odbiega od danych publikowanych przez innych autorów [25, 26, 36, 68]. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca tego typu operacje nie przekraczają 4% ogółu radykalnych zabiegów [12]. Nie stwierdzono znamiennej różnicy ($p = 0,338$) w przeżyciu odległym chorych, u których wykonano resekcje ograniczone (wycięcie klinowe, segmentektomię), a chorymi po operacjach anatomicznych (lobektomii, pneumonektomii). Jednak porównując mediany przeżycia, wykazano znacznie dłuższe przeżycie w grupie chorych po operacjach anatomicznych (51,5 vs. 75,73 miesiąca). Dodatkowe wątpliwości budzi fakt, że operacje oszczędzające wykonano tylko u osób w I stopniu zaawansowania choroby nowotworowej, natomiast operacje anatomiczne u chorych w I, II i III stopniu zaawansowania. Z tego względu podzielam zdanie większości badaczy, którzy uważają, że kwalifikacja do tego typu operacji powinna być bardzo ostrożna [7, 25, 64, 95]. Szczegółowo liczbę i odsetek poszczególnych operacji wykonanych u chorych na rakowiaka płuca przedstawiono w tabeli 23.

Tab. 23. Liczba i odsetek zabiegów operacyjnych wykonanych u chorych na rakowiaka płuca – przegląd piśmiennictwa

Autor	Rea i wsp. 1989 [81] n = 60	Stefani i wsp. 1999 [100] n = 65	Ferguson i wsp. 2000 [25] n = 139	Kurul i wsp. 2002 [51] n = 83	Mezzetti i wsp. 2003 [68] n = 98	Filosso i wsp. 2003 [26] n = 125	Cardillo i wsp. 2004 [9] n = 163
Rodzaj operacji							
Wycięcie klinowe i segmentektomia	2 (3,3%)	4 (6,2%)	22 (15,8%)	2 (2,4%)	23 (23,5%)	19 (15,2%)	10 (6,1%)
Lobektomia	44 (73,3%)	45 (69,2%)	110 (79,1%)	47 (56,6%)	71 (72,5%)	88 (70,4%)	141 (86,5%)
Pneumonektomia	8 (13,3%)	–	4 (2,9%)	14 (16,9%)	4 (4,1%)	15 (12%)	12 (7,4%)
Bronchotomia + wycięcie guza	6 (10%)	–	–	20 (24,1%)	–	–	–
Wycięcie mankieta oskrzela	–	5 (7,7%)	3 (2,2%)	–	–	3 (2,4%)	–
W tym operacje bronchoplastyczne	9 (15%)	9 (13,8%)	10 (7,2%)	8 (9,6%)	2 (2%)	7 (5,6%)	8 (4,9%)

Z uwagi na niewielki wymiar guza w momencie rozpoznania oraz możliwość pozostawienia marginesu 5 mm zdrowej tkanki od linii odcięcia, w leczeniu rakowiaka płuca wykonuje się operacje, które najczęściej nie są możliwe terapii innych nowotworów złośliwych. Są to operacje mankietowego wycięcia segmentu VI oraz operacje pozwalające całkowicie zachować miąższ płuca, czyli wycięcie mankieta oskrzela oraz miejscowe wycięcie guza przez bronchotomię. W opisywanym badaniu przeprowadzono 4 operacje tego typu i w okresie obserwacji nie stwierdzono wznowy miejscowej po leczeniu operacyjnym. Kurul i wsp. w swojej publikacji z 2002 roku przedstawia dane dotyczące leczenia 20 pacjentów, u których wykonał bronchotomię i miejscowe wycięcie zmiany [51]. Na podstawie tego badania wczesne i odległe wyniki leczenia tych chorych nie

różniły się od wyników leczenia pozostałych chorych poddanych operacji z powodu rakowiaka płuca.

Częstość przerzutów w węzłach chłonnych wnęki płuca i śródpiersia u chorych na rakowiaka płuca jest znacznie mniejsza niż u chorych z rakiem płuca. Na podstawie wyników opisywanego badania oraz badań wielu innych autorów można stwierdzić, że odsetek chorych, u których występują przerzuty w węzłach chłonnych, waha się w granicach 7,0-33,8% (średnio 15%) i istotnie się różni w rakowiaku typowym (0-19,2%) i atypowym (0-64,28%) [9, 17, 26, 27, 37, 61, 81, 88, 100]. Ma to istotne znaczenie przy wyborze postępowania chirurgicznego. El Jamal i wsp. oraz inni autorzy mają wątpliwości, czy w tych przypadkach rutynowa radykalna limfadenektomia jest konieczna [23, 26, 60]. Ferguson i wsp. uważają, że radykalną limfadenektomię śródpiersia powinno się wykonywać jedynie w rakowiaku atypowym, ponieważ częstość przerzutów w tym typie nowotworu jest zdecydowanie większa [25]. Za limfadenektomią przemawiają dane świadczące, że występowanie przerzutów w węzłach chłonnych jest istotnym prognostycznym czynnikiem przeżycia chorych na rakowiaka płuca, natomiast przeciw – publikacje donoszące, że przeżycia w grupie chorych po radykalnej limfadenektomii śródpiersia oraz jedynie po próbkowaniu węzłów są podobne [23, 26, 60]. Mineo i wsp. opublikował wyniki badań 55 chorych, u których ponownie szczegółowo immunohistochemicznie zbadał węzły chłonne pierwotnie uznane za pN0, stwierdzając w części z nich mikroprzerzuty rakowiaka. Po tej weryfikacji odsetek chorych z przerzutami w węzłach chłonnych wzrósł z 21,8% do 36,4% [69]. Na podstawie wyżej wymienionej pracy stwierdzono również, że występowanie mikroprzerzutów w węzłach chłonnych jest istotnym czynnikiem ryzyka wznowy rakowiaka. Na podstawie opisywanego badania nie stwierdzono wpływu radykalnie wykonanej limfadenektomii śródpiersia na dłuższy czas przeżycia chorych w porównaniu z grupą pacjentów, u których jej nie wykonano ($p = 0,95$). Należy jednak zauważyć, że liczebność grupy chorych, u których nie wykonano limfadenektomii, jest mała (8) i wszyscy byli we wczesnym stadium zaawansowania choroby (I°), a więc nie można jednoznacznie interpretować tego wyniku. Wykonywanie tak zwanego próbkowania (samplingu) węzłów chłonnych jest bezcelowe, ponieważ nie ma ono znaczenia leczniczego ani też nie pozwala dokładnie określić stanu

zaawansowania choroby nowotworowej. Radykalna limfadenektomia śródpiersia nie zwiększa ryzyka wystąpienia powikłań, tylko nieznacznie przedłuża czas operacji, natomiast daje pełny obraz zaawansowania choroby nowotworowej oraz możliwość usunięcia ewentualnych ognisk przerzutowych w obrębie węzłów chłonnych. Z tego względu należy ją wykonywać w przypadku rakowiaka płuca.

Wczesne powikłania u chorych po operacji z powodu rakowiaka płuca nie były częste. Należy to wiązać z wiekiem chorych, rozległością wykonanych operacji oraz zaawansowaniem nowotworu. Zwraca uwagę brak poważnych powikłań, czyli przetoki kikuta oskrzela, ropniaka opłucnej, nieszczelności zespolenia oskrzela, krwotoku, ARDS, zatoru tętnicy płucnej czy zawału serca. Ze względu na wysoki odsetek operacji bronchoplastycznych należało się spodziewać częstszych powikłań typowych dla tego rodzaju operacji (nie szczelność zespolenia oskrzela, przetoka tętniczo-oskrzelowa, bliznowate zwężenie w linii zespolenia oskrzeli), tymczasem w opisywanym badaniu powikłania te nie wystąpiły. Jest to z pewnością wynikiem dobrej techniki operacyjnej podczas wykonywania zespolenia brzegów oskrzeli (ciągły szew wchłaniający PDS 3/0) ze zwróceniem uwagi na pozostawienie dobrego ukrwienia zespolonych brzegów oskrzela i brak napięcia w linii szwów. Stosowanie szwów pojedynczych niewchłaniających oraz katgutowych wiąże się z dużo większą liczbą powikłań podczas gojenia się zespolenia [wg 110]. Podstawowe znaczenie ma doświadczenie zespołu chirurgicznego w wykonywaniu tego typu operacji. Wzrost odsetka chorych, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne i/lub którym przetaczano krew jest proporcjonalny do wzrostu rozległości resekcji płuca, co zgodne jest z obserwacjami u pacjentów operowanych z innych powodów. Autorzy wielu dotychczasowych badań dotyczących chirurgicznego leczenia rakowiaka płuca pomijają sprawę wczesnych powikłań pooperacyjnych, co świadczy o małym znaczeniu klinicznym tego problemu [26, 100].

W badanej grupie chorych nie obserwowano śmiertelności bezpośrednio związanej z operacją. W większości dotychczas publikowanych badań dotyczących chirurgicznego leczenia rakowiaka płuca stwierdzono niski odsetek zgonów okołoperacyjnych (tabela 24) [20, 23, 25, 26, 68]. Dla porównania, śmiertelność okołoperacyjna u chorych operowanych w tym okresie ośrodka gdańskiego z powodu raka płuca wyniosła 4,2% [12].

Tab. 24. Śmiertelność okołoperacyjna u chorych operowanych na rakowiaka płuca

Autor	Śmiertelność okołoperacyjna (%)
Mezzetti i wsp.[68]	2
Fillosso i wsp.[26]	0,7
Ferguson i wsp.[25]	0,7
El Jamal i wsp.[23]	0
Ducrocq i wsp.[20]	0
Badanie własne	0

Sformatowano

Wznowa miejscowa u chorych na rakowiaka płuca w porównaniu z chorymi na raka płuca występuje znacznie rzadziej i w znacznie bardziej odległym czasie. W opisywanym badaniu wznowa miejscowa nowotworu w obrębie kikuta oskrzela wystąpiła u 2 (3,2%) chorych po 6 i 9 latach od pierwotnej operacji wycięcia płata płuca. El Jamal i wsp. opisują występowanie wznowy nawet do kilkunastu lat po operacji pierwotnej [23]. Fillosso i wsp. wiążą częstsze występowanie wznowy miejscowej z przerzutami w węzłach chłonnych [26]. W dotychczasowych pracach, które ukazały się na ten temat, odsetek wznów miejscowych wahał się w granicach 1,4-4,3% a okres wystąpienia wznowy, licząc od daty pierwszej operacji 6-216 miesięcy [20, 23, 25, 26]. Najlepszym postępowaniem u chorych ze wznową miejscową rakowiaka bez cech rozsiewu jest radykalne wycięcie chirurgiczne, chociaż kwalifikacja do tego typu zabiegów, ze względu na uprzednio przebytą operację resekcji mięszu płuca, jest trudna. Powtórna interwencja chirurgiczna wiąże się z większym stopniem trudności, większym odsetkiem powikłań i wyższą śmiertelnością okołoperacyjną [104]. W omawianym badaniu, u obu chorych ze wznową miejscową rakowiaka wykonano resztkowe wycięcie płuca (wycięcie pozostałego mięszu płuca po uprzedniej operacji). Wynik wczesny i odległy powtórnego leczenia tych chorych jest bardzo dobry. Pacjenci nadal pozostają w obserwacji klinicznej. Na podstawie

powyższych wyników oraz przeglądu piśmiennictwa wydaje się bardzo istotne prowadzenie długotrwałej przynajmniej 10-letniej obserwacji u chorych na rakowiaka, ponieważ nawrót choroby może nastąpić w bardzo odległym czasie po operacji. Przeoczenie wznowy miejscowej rakowiaka płuca może się wiązać z większym zaawansowaniem choroby nowotworowej, uniemożliwiającym powtórny radykalną operację, która jest najlepszą opcją leczenia.

Problem przerzutów odległych u chorych na rakowiaka płuca dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów. Przerzuty odległe częściej występują u chorych z rakowiakiem atypowym niż z typowym (18,75% vs. 2,1%), co potwierdza się też w innych publikacjach na ten temat [23, 81, 100]. W opisywanym badaniu przerzuty odległe stwierdzono u 4 pacjentów (6,35%). Wszyscy chorzy ze stwierdzonymi przerzutami zmarli w okresie obserwacji i była to druga pod względem częstości przyczyna zgonów późnych. Mediana przeżycia chorych z przerzutami odległymi wyniosła tylko 18,47 miesiąca, pomimo zastosowanego leczenia onkologicznego. Dla porównania, mediana czasu przeżycia chorych, u których nie stwierdzono przerzutów odległych, wyniosła 74,6 miesiąca. Wynik ten znacznie odbiega od danych z piśmiennictwa dotyczących tego problemu. Większość autorów donosi o wieloletnich przeżyciach chorych na rakowiaka płuca z przerzutami odległymi do wątroby, kości i ośrodkowego układu nerwowego [23, 45, 100]. Ze względu na łagodniejszy przebieg choroby przerzutowej rakowiaka w porównaniu z innymi nowotworami złośliwymi w piśmiennictwie spotyka się liczne doniesienia na temat dobrych wyników chirurgicznego leczenia przerzutów nowotworowych rakowiaka do wątroby i centralnego układu nerwowego [1, 14, 58, 74].

Na podstawie licznych opracowań dotyczących wyników chirurgicznego leczenia chorych na rakowiaka płuca oraz badań własnych, należy stwierdzić, że rokowanie dotyczące całkowitego wyleczenia jest dobre. Przeżycia 5- i 10-letnie w całej grupie chorych leczonych radykalnie wyniosły odpowiednio 84,11% i 74,84%. Jednym z czynników wpływających na przeżycie odległe był wiek pacjentów. Czas przeżycia chorych w grupie do 50. roku życia był dłuższy niż w grupie chorych starszych ($p = 0,04$). Mediana czasu przeżycia chorych do 50. roku życia wyniosła 84,7 miesiąca, natomiast w grupie pacjentów po 50. roku życia – 56,4 miesiąca. Wyniki te są zbieżne z wynikami Kaplana i wsp., którzy

stwierdzili że wiek jest istotnym czynnikiem prognostycznym zarówno w analizie jedno-, jak i wieloczynnikowej [45]. W pełni uzasadnione wydaje się stwierdzenie, że młodszy chorzy mają większą szansę na długotrwałe przeżycie. W starszym wieku narasta w sposób naturalny niewydolność krążeniowo-oddechowa oraz wzrasta zachorowalność na inne nowotwory złośliwe, co bywa przyczyną wcześniejszego zgonu.

Żadna z dotychczas opublikowanych prac nie potwierdza różnicy w czasie przeżycia kobiet i mężczyzn po chirurgicznym leczeniu rakowiaka płuca. We własnym materiale również nie stwierdziłem takiej różnicy ($p = 0,36$), natomiast istotnym czynnikiem prognostycznym wpływającym na czas przeżycia chorych był charakter morfologiczny zmian stwierdzanych w badaniu bronchoskopowym. Chorzy ze zmianami o charakterze naciekowym w oskrzelach żyli znamienne krócej ($p = 0,0004$). Mediana przeżycia w tej grupie chorych wyniosła tylko 20 miesięcy. Z powodu braku informacji na ten temat w piśmiennictwie, nie można niestety tych wyników odnieść do badań innych autorów. Formę naciekową w obrazie bronchofiberoskopowym należy wiązać z większym stopniem złośliwości nowotworu, co potwierdza rozpoznany ostatecznie u wszystkich pacjentów rakowiak atypowy.

Stwierdzono statystycznie znamienne różnicę przeżyć odległych pomiędzy chorymi na rakowiaka typowego i atypowego, u których wykonano radykalną resekcję nowotworu ($p = 0,006$). W tabeli 25 przedstawiono dane z piśmiennictwa w zestawieniu z wynikami z badań własnych, dotyczące przeżycia tych chorych [17, 25, 26, 27, 31, 68, 88].

Tab. 25. Przeżycie u chorych radykalnie operowanych na rakowiaka płuca – przegląd piśmiennictwa

Autorzy	Przeżycie 5-letnie		Przeżycie 10-letnie	
	Rakowiak typowy (%)	Rakowiak atypowy (%)	Rakowiak typowy (%)	Rakowiak atypowy (%)
Mezzetti i wsp. [124]	91,9	71,0	89,7	60,0
Fillosso i wsp. [26]	97,0	77,0	93,0	52,0
Ferguson i wsp. [25]	90,0	70,0	–	–
Schrevens i wsp. [88]	92,0	66,7	88,9	50,0
Fink i wsp. [27]	89,0	75,0	82,0	56,0
Garcia-Yuste i wsp. [31]	96,0	72,0	93,0	43,0
Daddi i wsp. [17]	96,0	87,5	–	–
Badanie własne	90,3	66,5	82,1	53,2

Badania te potwierdzają znaczną różnicę w czasie przeżycia między pacjentami z rakowiakiem typowym i atypowym. Rakowiak atypowy częściej jest rozpoznawany u osób starszych, częściej stwierdza się przerzuty do węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe, obserwuje się większą dynamikę choroby z większym średnim wymiarem guza, który jako osobno oceniana cecha jest również niekorzystnym czynnikiem rokowniczym długotrwałego przeżycia. Kaplan i wsp. w swoim badaniu również potwierdza, że prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorych ze średnicą guza większą od 2 cm jest znacząco mniejsze niż u chorych ze średnicą poniżej 2 cm [45]. Podobnie jak w moim badaniu, w większości prac dotyczących oceny wyników leczenia chorych na rakowiaka płuca, stwierdzone przerzuty w węzłach chłonnych były cechą niekorzystną rokowniczo zmniejszającą prawdopodobieństwo odległego przeżycia po operacji [25, 31, 45, 60]. W badaniu własnym, na podstawie analizy

wieloczynnikowej określono dwa wzajemnie niezależne znamienne czynniki rokownicze: stwierdzenie w bronchofiberoskopii patologii o charakterze nacieku w obrębie oskrzela oraz współistnienie innego nowotworu złośliwego. Ze względu na znaczny przedział ufności należy odnieść się do tych wyników z pewną rezerwą. W analizach przeprowadzonych przez innych autorów publikacji dotyczących leczenia rakowiaka płuca w większości prac dominują jako czynniki znamienne rokowniczo atypowa forma histologiczna nowotworu oraz występowanie przerzutów w węzłach chłonnych. Należy jednak podkreślić, że większość autorów nie analizowało w swych pracach charakteru zmian w obrazie bronchofiberoskopowym oraz współistnienia innych nowotworów złośliwych.

Oceniając prawdopodobieństwo przeżycia chorych według stopnia zaawansowania patologicznego nowotworu, uwzględniono specyfikę rozkładu liczebności grup chorych. Najbardziej wiarygodna wydaje się ocena porównawcza przeżyć w dwóch grupach zaawansowania – chorych w I stopniu zaawansowania oraz chorych w II, III, i IV stopniu zaawansowania, zaproponowana przez Fergusona i wsp. [25]. Podział ten jest logiczny ze względu na liczebność grup chorych, podobne rokowanie u chorych z cechą N1 i N2 [25, 60]. Różnica prawdopodobieństwa odległego przeżycia w tych dwóch grupach chorych jest znamienna ($p = 0,01$). Mniej miarodajna ze względu na liczebność grup chorych jest ocena i porównanie prawdopodobieństwa przeżycia chorych w poszczególnych stopniach patologicznego zaawansowania. Ze względu na nieadekwatny podział na poszczególne stopnie zaawansowania większość publikacji dotyczących oceny wyników leczenia chorych na rakowiaka płuca nie określa prawdopodobieństwa przeżycia w poszczególnych siedmiu stopniach zaawansowania nowotworu. Prace, które prezentują taką ocenę, opierają się na analizie przeżycia kilku pacjentów, co z pewnością nie odzwierciedla w pełni stanu rzeczywistego [45, wg 36]. W przypadku rakowiaka płuca celowe byłoby stworzenie nowej 2- lub 3-stopniowej klasyfikacji chorych wg zaawansowania choroby (np. pierwszy obejmujący stopień Ia i Ib, drugi obejmujący stopnie IIa, IIb, IIIa i trzeci obejmujący stopnie IIIb i IV). Taki system w bardziej wiarygodny sposób dzieliłby chorych ze względu na rokowanie i pozwalałby dokładniej oceniać odległe wyniki leczenia.

6. Wnioski

1. Rakowiak jest rzadkim nowotworem płuca o małym stopniu złośliwości.
2. Postać atypowa rakowiaka płuca w porównaniu z typową, cechuje się większą dynamiką rozwoju choroby – większym wymiarem guza w momencie rozpoznania, częstszymi przerzutami do węzłów chłonnych, przerzutami odległymi oraz znamienne krótszym czasem przeżycia chorych.
3. Resekcje mięszu płuca wykonane u chorych na rakowiaka płuca niezależnie od rozległości są zabiegami bezpiecznymi, cechującymi się niskim odsetkiem powikłań.
4. Zakres wycięcia mięszu płuca nie wpływa na czas przeżycia chorych na rakowiaka płuca.
5. Zakres wykonanej limfadenektomii nie ma wpływu na przeżycie odległe chorych na rakowiaka płuca.
6. Zmiany o charakterze naciekowym stwierdzone w badaniu bronchofiberoskopowym oraz współistnienie innego nowotworu są negatywnymi czynnikami prognostycznymi co do przeżycia u chorych na rakowiaka płuca.
7. Najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na rakowiaka płuca jest inna choroba nowotworowa.

7. Streszczenie

Wprowadzenie: Rakowiak jest rzadkim nowotworem złośliwym występującym w obrębie układu oddechowego. Nowotwór ten rzadko w porównaniu z innymi daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe. Metodą leczenia z wyboru jest wycięcie chirurgiczne.

Cel pracy: Analiza kliniczna badanej grupy chorych na rakowiaka płuca. Ocena wyników wczesnych ze zwróceniem uwagi na bezpieczeństwo operacji, powikłania i śmiertelność pooperacyjną. Ocena wyników odległych w zależności od wybranych czynników rokowniczych.

Materiał i metody: W latach 1988 – 2003, 63 chorych (39 kobiet i 24 mężczyzn) radykalnie operowano na rakowiaka płuca. Średni wiek chorych wynosił 50,3 lata i wahał się od 22 do 75. Objawy chorobowe przed operacją występowały u 38 pacjentów (60,3%). Przed operacją w badaniu endoskopowym drzewa oskrzelowego zmiany patologiczne stwierdzono u 37 chorych (65%). Kulisty egzofityczny guz stwierdzono u 25 (43,9%) a patologię w postaci wewnątrzoskrzelowego nacieku u 12 (21,1%) chorych. Badanie mikroskopowe, na podstawie wycinków i biopsji cienkoigłowej, pozwoliło przed operacją ustalić rozpoznanie rakowiaka u 15 chorych (23,8%). Błędne rozpoznanie histopatologiczne raka płuca ustalono u 14 chorych (u 10 przed operacją oraz u 4 śródoperacyjnie). Ostatecznie w badaniu pooperacyjnym u 47 chorych (74,6%) rozpoznano rakowiaka typowego a u 16 (25,4%) rakowiaka atypowego. U 6 pacjentów (9,5%) wykonano pneumonektomię, u 43 (68,3%) lobektomię, u 12 (19%) segmentektomię lub wycięcie klinowe płuca i u 2 (3,2%) wycięcie mankietu oskrzela wraz z guzem. W przypadku chorych na rakowiaka typowego 37 (90,2%) było w I stopniu zaawansowania patologicznego natomiast atypowego tylko 7 (50%). Przerzuty w węzłach chłonnych w przypadku rakowiaka typowego stwierdzono u 1 chorego (2,4%) natomiast rakowiaka atypowego u 5 (35,7%).

Wyniki: Wszyscy leczeni chorzy przeżyli operację i wczesny okres pooperacyjny. W okresie pooperacyjnym u 21 chorych (33,9%) wystąpiły wczesne powikłania w postaci zapalenia płuca (10), resztkowej komory odmowej (8), gorączki (8), zalegania wydzieliny w drzewie oskrzelowym wymagającego bronchoaspiracji (6) oraz zaburzeń rytmu serca (5). W czasie 74 i 110 miesięcy u 2 chorych

stwierdzono wznowę miejscową w obrębie kikuta oskrzela. W czasie obserwacji zmarło 14 chorych (22,2%) w okresie 3-141 miesięcy po operacji. Najczęstszą przyczyną zgonu była inna choroba nowotworowa (n = 6, 43% zgonów) oraz przerzuty odległe (n = 4, 29% zgonów). Mediana czasu przeżycia w całej badanej grupie wynosiła 68,6 miesięcy. Przeżycia 5- i 10-letnie dotyczyły odpowiednio 84,1% i 74,8% chorych. Stwierdzono znamienne statystycznie różnice w czasie przeżycia pomiędzy grupami: chorych na rakowiaka typowego i atypowego (p = 0,006), grupą chorych ze stwierdzanym endoskopowo naciekiem wewnątrzoskrzelowym i pozostałymi (p = 0,0004), grupą bez przerzutów i z przerzutami w węzłach chłonnych (p = 0,0003). Nie potwierdzono wpływu na przeżycie rozległości wykonanej operacji (p = 0,34) i wykonanej limfadenektomii śródpiersia (p = 0,95). W analizie wieloczynnikowej wyłoniono dwa wzajemnie niezależne negatywne czynniki rokownicze odległego przeżycia: stwierdzana bronchofiberoskopowo patologia o charakterze nacieku wewnątrzoskrzelowego oraz współistnienie innego nowotworu.

Wnioski: Rakowiak jest rzadkim nowotworem płuca o małym stopniu złośliwości. Rakowiak atypowy w porównaniu z typowym cechuje się większą dynamiką rozwoju choroby nowotworowej oraz znamienne krótszym czasem przeżycia. Zakres wycięcia mięszu płuca nie wpływa na czas przeżycia chorych na rakowiaka. Zakres wykonanej limfadenektomii nie wpływa na przeżycie odległe chorych na rakowiaka płuca. Czynniki prognostycznymi, niekorzystnie wpływającymi na odległe przeżycie chorych na rakowiaka płuca są: zmiany o charakterze naciekowym stwierdzone w badaniu bronchofiberoskopowym oraz współistnienie innego nowotworu. Najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na rakowiaka płuca jest inna choroba nowotworowa.

8. Piśmiennictwo

1. Ahlman H., Westberg G., Wängberg B., Nilsson O., Tylén U., Schersten T., Tisell L.E.: Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. *World J. Surg.* 1996; 20, 2, 196-202.
2. Akashiba T., Matsumoto K., Kosaka N., Saito O., Horie T., Nemoto N.: Multifocal peripheral bronchial carcinoid tumour. *Respirology* 1999; 4, 2, 199-201.
3. Amer K.R., Ibrahim N.B., Forrester-Wood C.P., Saad R.A., Scanlon N.: Lung carcinoid related Cushing's syndrome: report of three cases and review of the literature. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77, 909, 464-467.
4. Andrzejak R., Mydlowski R., Krajewski E., Orłowski T., Bochnia M.: Nietypowy przypadek rakowiaka oskrzela. *Przegl Lek.* 1997; 54, 12, 867-871.
5. Arrigoni M.G., Woolner L.B., Bernatz P.E.: Atypical carcinoid tumors of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1972; 64, 3, 413-421.
6. Babovic-Vuksanovic D., Constantinou C.L., Rubin J., Rowland C.M., Schaid D.J., Karnes P.S.: Familial occurrence of carcinoid tumors and association with other malignant neoplasms. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999; 8, 8, 715-19.
7. Blondal T., Grimelius L., Nou E., Wilander E., Aberg T.: Argyrophil carcinoid tumors of the lung. Incidence, clinical study and follow-up of 46 patients. *Chest* 1980; 78, 6, 840-844.
8. Bonato M., Cerati M., Pagani A., Papotti M., Bosi F., Bussolati G., Capella C.: Differential diagnostic patterns of lung neuroendocrine tumors. A clinico-pathological and immunohistochemical study of 122 cases. *Virchows Arch. A. Pathol. Anat.* 1992; 420, 3, 201-211.
9. Cardillo G., Sera F., Di Martino M., Graziano P., Giunti R., Carbone L., Facciolo F., Martelli M.: Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77, 5, 1781-1785.

10. Carmichael M.G., Zacher L.L.: The demonstration of pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia with tumorlets in a patient with chronic cough and a history of multiple medical problems. *Mil. Med.* 2005; 170, 5, 439-441.
11. Carretta A., Ceresoli G.L., Arrigioni G., Canneto B., Reni M., Cigala C., Zannini P.: Diagnostic and therapeutic management of neuroendocrine lung tumors: a clinical study of 44 cases. *Lung Cancer* 2000; 29, 3, 217-225.
12. Chwirot P.: Chirurgiczne leczenie chorych na raka płuca w 50-letniej historii ośrodka gdańskiego. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku 2005.
13. Colby T.V., Koss W.D., Travis W.D.: Tumors of the lower respiratory tract. Atlas of tumor pathology. Third series. Fascicle 13. Armed Forces Institute of Pathology. Washington 1995.
14. Coperchini M.L., Jones R., Angus P., Read A., Schmidt G., Zalberg J.: Liver transplantation in metastatic carcinoid tumour. *Aust. N. Z. J. Med.* 1996; 26, 5, 702-704.
15. Corrin B.: Neuroendocrine neoplasms of the lung. *Curr. Diagn. Pathol.* 1997; 4, 239-250.
16. Craig S.R., Hamzah M., Walker W.S.: Video-assisted thoracoscopic pneumonectomy for bronchial carcinoid tumor in a 14-year-old girl. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31, 12, 1724-1726.
17. Daddi N., Ferolla P., Urbani M., Semeraro A., Avenia N., Ribacchi R., Puma F., Daddi G.: Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 26, 4, 813-817.
18. Davila D.G., Dunn W.F., Tazelaar H.D., Pairolero P.C.: Bronchial carcinoid tumor. Symposium on intrathoracic neoplasms – part VII. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68, 8, 795-803.
19. Denoix P.F.: Enquete permanent dans les centres antercancereux. *Bull. Inst. Nat. Hyg.* 1946; 1, 70.
20. Ducrocq X., Thomas P., Massard G., Barsotti P., Giudicelli R., Fuentes P., Wihlm J.M.: Operative risk and prognostic factors of typical bronchial carcinoid tumors. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65, 5, 1410-1414.

21. Dudziak M., Łepska L., Babińska A.: Zmiany echokardiograficzne w sercu w przebiegu rakowiaka. *Kardiol. Pol.* 1999; 50, 5, 484-486.
22. Dyjak M.: Rakowiak oskrzela u 7-letniego chłopca. *Przegl. Lek.* 2001; 58, 9, 877-880.
23. El Jamal M., Nicholson A.G., Goldstraw P.: The feasibility of conservative resection for carcinoid tumours: is pneumonectomy ever necessary for uncomplicated cases? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18, 3, 301-306.
24. Erella V.S., Larson B.E., Rodriguez H.E., Blecha M.J., Connolly M.M., Podbielski F.J.: Peripheral pulmonary carcinoid. *Case Rep. Pract. Rev.* 2002; 3, 4, 209-211.
25. Ferguson M.K., Landreneau R.J., Hazelrigg S.R., Altorki N.K., Naunheim K.S., Zwischenberger J.B., Kent M., Yim A.P.C.: Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 18, 2, 156-161.
26. Filosso P.L., Rena O., Donati G., Casadio C., Ruffini E., Papalia E., Oliaro A., Maggi G.: Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123, 2, 303-309.
27. Fink G., Krelbaum T., Yellin A., Bendayan D., Saute M., Glazer M., Kramer M.R.: Pulmonary carcinoid. Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119, 6, 1647-1651.
28. Finkelstein S.D., Hasegawa T., Colby T., Yousem S.A.: 11q13 allelic imbalance discriminates pulmonary carcinoids from tumorlets. A microdissection-based genotyping approach useful in clinical practice. *Am. J. Pathol.* 1999; 155, 2, 633-640.
29. Feyrter F.: Über diffuse endocrine epitheliale organe. *Zentralbl. Inn. Med.* 1938; 59, 545-561.
30. Froudarakis M., Fournel P., Burgard G., Bouros D., Boucheron S., Siafakas N.M., Emonot A.: Bronchial carcinoids. *Oncology* 1996; 53, 2, 153-158.

31. Garcia-Yuste M., Matilla J.M., Alvares-Gago T., Duque J.L., Heras F., Cerezal L.J., Ramos G., and the Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR): Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish multicenter study. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70, 1, 258-263.
32. Gawrychowski J., Lazar-Czyżewska B.: Rakowiaki oskrzelowopłucne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 61, 1-2, 90-94.
33. Gawrychowski J., Starosolski B., Czyżewski D., Filipowski M.: Odległe wyniki leczenia rakowiaków oskrzelowopłucnych. *Wiad. Lek.* 1993; 46, 15-16, 568–572.
34. Gąsiorek D., Szaśiadek M., Nowicki J.M.: Rakowiak oskrzela – nawrót po sześciu latach. Ocena bronchoskopowa i tomokomputerowa. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996; 64, 5-6, 331-334.
35. Görtz B., Roth J., Krähenmann A., de Krijger R.R., Muletta-Feurer S., Rutimann K., Saremaslani P., Speel E.J., Heitz P.U., Komminoth P.: Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am. J. Pathol.* 1999; 154, 2, 429-436.
36. Hage R., de la Rivière A.B., Seldenrijk C.A., van den Bosch J.M.: Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10, 6, 697-704.
37. Harpole D.H. Jr, Feldman J.M., Buchanan S., Young W.G., Wolfe W.G.: Bronchial carcinoid tumors: a retrospective analysis of 126 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54, 1, 50-55.
38. Hedinger C.: Carcinoids of the digestive tract. Occurrence, development and complications. *Helv. Chir. Acta* 1973; 40, 5, 701-713.
39. Imtiaz K.E., Monteith P., Khaleeli A.: Complete histological regression of metastatic carcinoid tumour after treatment with octreotide. *Clin. Endocrinol.* 2000; 53, 6, 755-758.
40. Jadczyk E., Skokowski J., Sobolewska E., Bereza S., Brasławska J., Mierzejewska E.: Rakowiak oskrzela – wycięcie oskrzela głównego górnopłatowego i pośredniego z całkowitym zachowaniem miąższu płucnego. *Pol. Przegl. Chir.* 1996; 68, 11, 1145-1148.

41. Jakobovitz O., Nass D., DeMarco L., Barbosa A.J., Simoni F.B., Rechavi G., Friedman E.: Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. *J. Clin. Endocrin. & Metabol.* 1996; 81, 9, 3164-67.
42. Jassem E., Jassem J., Skokowski J.: Rakowiak oskrzela. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65, 5-6, 406-410.
43. Jędruszczak B., Decker E., Kamiński Z., Gątarek J., Burakowska B.: Przypadek rakowiaka płuca rozpoznany po 21 latach nawracających zakażeń płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995; 63, 1-2, 64-71.
44. Kaleta M.: Przypadek mnogiej obwodowej postaci karcynoidu płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 61, 9-10, 531-533.
45. Kaplan B., Stevens C.W., Allen P., Liao Z., Komaki R.: Outcomes and patterns of failure in bronchial carcinoid tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2003; 55, 1, 125-131.
46. Kähler H. J.: *Das Karzinoid.* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1967.
47. Kiljański J., Makowska A., Bar-Andziak E., Pietraszek A., Feltynowski T., Cygler B., Królicki L., Żukowska M., Dowżenko A., Olszewski W., Nauman J.: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH production by a pulmonary carcinoid complicated by onset of rheumatoid arthritis following successful treatment of hypercortisolism – case report. *Endocrinol. Pol. – Polish J. Endocrinol.* 1999; 50, 4, 429-438.
48. Kinova S., Duris I., Kovacova E., Stvrtina S., Galbavy S., Makaiova I.: Malignant carcinoid in two brothers. *Bratisl. Lek. Listy* 2001; 102, 5, 231-234.
49. Kisker O., Weinel R.J., Geks J.: Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids. *World J. Surg.* 1996; 20, 2, 162-167.
50. Kölby L., Wängberg B., Ahlman H., Tisell L.E., Fjälling M., Forssell-Aronsson E., Nilsson O.: Somatostatin receptor subtypes, octreotide scintigraphy, and clinical response to octreotide treatment in patients with neuroendocrine tumors. *World J. Surg.* 1998; 22, 7, 679-683.

51. Kurul I.C., Topçu S., Taştepe I., Yazici U., Altinok T., Cetin G.: Surgery in bronchial carcinoids: experience with 83 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21, 5, 883-887.
52. Kwekkeboom D.J., Krenning E.P.: Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors. *World J. Surg.* 1996; 20, 2, 157-161.
53. Laennec R.T.: *Traité de l'auscultation mediaté et des maladies des poumont et do coeur*, 3rd ed, Chaud, Paris 1831.
54. Lamberts S.W., Bakker W.H., Reubi J.C., Krenning E.P.: Somatostatin-receptor imaging in the treatment of endocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323, 18, 1246-1249.
55. Lange D., Zembala-Nożyńska E.: Nowoczesna diagnostyka histopatologiczna i immunohistochemiczna guzów płuc i opłucnej. *Kardiochir. Torakochir. Pol.* 2004; 1, 1, 118-124.
56. Lauweryns J.M., Peuskens J.C.: Neuroepithelial bodies (neuroreceptor or secretory organs?) in human infant bronchial epithelium. *Anat. Rec.* 1972; 172, 3, 471-482.
57. Lewis R.J., Sisler G.E., Caccavale R.J.: Imaged thoracic lobectomy: should it be done? *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54, 1, 80-83.
58. Le Treut Y.P., Delpero J.R., Dousset B., Cherqui D., Segol P., Mantion G., Hannoun L., Benhamou G., Launois B., Boillot O., Domergue J., Bismuth H.: Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case french multicentric report. *Ann. Surg.* 1997; 225, 4, 355-364.
59. Marks C.: *Carcinoid tumors. A clinicopatologic study.* G. K. Hall & Co. Boston 1979.
60. Martini N., Zaman M.B., Bains M.S., Burt M.E., McCormack P.M., Rusch V.W., Ginsberg R.J.: Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107, 1, 1-7.
61. Marty-Ané C.H., Costes V., Pujol J.L., Alauzen M., Baldet P., Mary H.: Carcinoid tumors of the lung: do atypical features require aggressive management? *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59, 1, 78-83.
62. Maryniak R.K.: Rak neuroendokryny. Nowe koncepcje i nazewnictwo. *Nowotwory* 1995; 45, 2, 252-259.

63. Maryniak R., Nasierowska A.: Rakowiak oskrzela i rak drobnokomórkowy płuca – nowotwory układu neuroendokrynnego. Badania immunohistochemiczne. *Pneumonol. Pol.* 1989; 57, 10-12, 489-495.
64. McCaughan B.C., Martini N., Bains M.S.: Bronchial carcinoids. Review of 124 cases *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 89, 1, 8-11.
65. McKenna Jr R.J., Wolf R.K., Brenner M., Fischel R.J., Wurning P.: Is lobectomy by video-assisted thoracic surgery an adequate cancer operation? *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66, 6, 1903-1908.
66. Meijer W.G., Kema I.P., Volmer M., Willemse P.H.B., De Vries E.G.: Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin. Chem.* 2000; 46, 10, 1588-1596.
67. Merling F.: *Anatomic pathologique de l'appendice du caecum. Experience (Paris) 1838*, 1, 337.
68. Mezzetti M., Raveglia F., Panigalli T., Giuliani L., Lo Giudice F., Meda S., Conforti S.: Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76, 6, 1838-1842.
69. Mineo T.C., Guggino G., Mineo D., Vanni G., Ambrogi V.: Relevance of lymph node micrometastases in radically resected endobronchial carcinoid tumors. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80, 2, 428-433.
70. Modlin I.M., Sandor A.: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 15, 79, 4, 813-829.
71. Mountain C.F.: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111, 6, 1710-17.
72. Mountain C.F., Dresler C.M.: Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111, 6, 1718-1723.
73. Mulloy M.R., Anderson Ch., Lao O., Weiman D.: Sleeve resection of a transcarinal bronchial carcinoid after laser debulking. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78, 3, 1093-1095.
74. Nakamura Y., Shimokawa S., Ishibe R., Ikee T., Taire A.: Pulmonary carcinoid found in a patient who presented with initial symptoms of brain metastasis; report of case. *Surg. Today* 2001; 31, 6, 510-512.

75. Oberndorfer S.: Über die „kleinen Dünndarmcarcinome“. Verh. Dtsch. Path. Ges. 1907; 11, 113-116.
76. Oliaro A., Filosso P.L., Donati G., Ruffini E.: Atypical bronchial carcinoids. Review of 46 patients. J. Cardiovasc. Surg. 2000; 41, 1, 131-135.
77. Öberg K.: Carcinoid tumors: current concepts in diagnosis and treatment. The Onkologist 1998; 3, 5, 339-345.
78. Papiński Z., Jassem J.: Rak płuca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
79. Paszkowski J.: Chirurgiczne leczenie guzów endokrynych układu pokarmowego. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Poznaniu 2000.
80. Piotrkowicz N., Bujko K.: Radioterapia chorych na rakowiaka oskrzela. Nowotwory 1994; 44, 4, 356-359.
81. Rea F., Binda R., Spreafico G., Calabro F., Bonavina L., Cipriani A., Di Vittorio G., Fassina A., Sartori F.: Bronchial carcinoids: a review of 60 patients. Ann. Thorac. Surg. 1989; 47, 3, 412-414.
82. Renshaw A.A., Haja J., Lozano R.L., Wilbur D.C.; for the Cytology Committee, College of American Pathologists : Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Non-Gynecologic Cytology Program. Arch. Pathol. Lab. Med. 2005; 129, 5, 609-613.
83. Ribet M., Gosselin B., Gambiez L., Frere L.E.: Bronchial carcinoids. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1993; 7, 7, 347-350.
84. Rosado de Christenson M.L., Abbott G.F., Kirejczyk W.M., Galvin J.R., Travis W.D.: Thoracic carcinoids: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1999; 19, 3, 707-736.
85. Rowińska-Zakrzewska E.: Neuroendokryne komórki układu oddechowego i neuroendokryne raki płuca. Pneumonol. Alergol. Pol. 1995; 63, 1-2, 99-103.
86. Rudziński P., Kupis W., Słodkowska J., Langfort R., Orłowski T.M.: Wczesne i odległe wyniki leczenia chirurgicznego rakowiaków oskrzeli. Pneumonol. Alergol. Pol. 1998; 66, 11-12, 530-535.

87. Schepens M.A., Van Schil P.E., Knaepen P.J., Van Swieten H.A., Brutel de la Rivière A.: Late results of sleeve resection for typical bronchial carcinoids. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1994; 8, 3, 118-121.
88. Schrevens L., Vansteenkiste J., Deneffe G., De Leyn P., Verbeken E., Vandenberghe T., Demedts M.: Clinical-radiological presentation and outcome of surgically treated pulmonary carcinoid tumours: a long-term single institution experience. *Lung Cancer* 2004; 43, 1, 39-45.
89. Shapiro R.S., Shafir M., Sung M., Warner R., Glajchen N.: Cryotherapy of metastatic carcinoid tumors. *Abdom. Imaging* 1998; 23, 3, 314-317.
90. Skokowski J., Sternau A.: Wyniki chirurgicznego leczenia rakowiaka oskrzela w Polsce. Symposium upamiętniające 50 rocznicę Pierwszego Spotkania Torakochirurgów Polskich, Kielce 11-13.05.2001. Streszczenia 13.
91. Skuladottir H., Hirsch F.R., Hansen H.H., Olsen J.H.: Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer.* 2002; 37, 2, 127-135.
92. Słodkowska J.: Kliniczne znaczenie różnych histologicznych form rozrostów komórek neuroendokrynych płuc. *Nowa Klin.* 1999; 6, 3, 304-306.
93. Słodkowska J., Langfort R., Rudziński P., Kupis W.: Typowe i atypowe rakowiaki płuc – patologiczna i kliniczna analiza 77 przypadków. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 1998; 66, 5-6, 297-303.
94. Słodkowska J., Rudziński P.: Obwodowy rakowiak oskrzelowy: przegląd piśmiennictwa i opis przypadku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995; 63, 1-2, 104-105.
95. Smolle-Jütner F. M., Popper H., Klemen H., Pinter H., Pongratz-Roeger M., Smolle J., Friehs G.: Clinical features and therapy of „typical“ and „atypical“ bronchial carcinoid tumors (grade 1 and grade 2 neuroendocrine carcinoma). *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1993; 7, 3, 121 – 124.
96. Sobolewska E., Skokowski J., Brasławska J.: Chirurgiczne leczenie rakowiaka – złośliwego nowotworu płuca. *Pol. Przeg. Chir.* 1996; 68, 11, 1138-1144.

97. Solaini L., Bagioni P., Prusciano F., Di Francesco F., Poddie D.B.: Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Surg. Endosc.* 2000; 14, 12, 1142-1145.
98. Stachura J., Dubiel-Bigaj M., Szczepański W.: Diagnostyka morfologiczna rakowiaków. *Pat. Pol.* 1980; 31, 2, 193-209.
99. Stamatis G., Freitag L., Greschuchna D.: Limited and radical resection for tracheal and bronchopulmonary carcinoid tumour. Report on 227 cases. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1990; 4, 10, 527 – 532.
100. Stefani A., Morandi U., Urgese A.L., Rivasi F., Lodi R.: Carcinoid tumors of the lung. An analysis of 65 operated cases. *J. Cardiovasc. Surg.* 1999; 40, 4, 607-612.
101. Sternau A., Chwirot P., Tomaszewski D., Rzyman W.: Operacje bronchoplastyczne u chorych na rakowiaka oskrzela. *Ann. Acad. Med. Gedan.*, 2006; 36, 175-181.
102. Sternau A., Rzyman W., Skokowski J., Tomaszewski D., Chwirot P., Szurowska E.: Results of Surgical Treatment in Bronchial Carcinoid. 7th European Conference on General Thoracic Surgery, Nancy – France, October 21-23, 1999. Abstracts s. 252.
103. Sternau A., Rzyman W., Skokowski J., Tomaszewski D., Chwirot P.: Wyniki chirurgicznego leczenia chorych na rakowiaka oskrzela. 60 Jubileuszowy Zjazd Towarzystwa Chirurgów Polskich, Warszawa 12-15 IX 2001, streszczenia str. 302.
104. Sternau A., Rzyman W., Tomaszewski D., Murawski M., Chwirot P., Skokowski J.: Pneumonektomia resztkowa – wskazania i wyniki. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2004; 34, 279-286.
105. Sutedja T.G., Schreurs A.J., Vanderschueren R.G., Kwa B., vd Werf T.S., Postmus P.E.: Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995; 107, 2, 556-558.
106. Szurowska E., Mierzejewska E., Rzepko R., Sternau A., Tokarska B.: Rakowiak oskrzela typowy i atypowy: wybrane aspekty obrazu radiologicznego i klinicznego. *Pol. Prz. Radiol.* 2001; 66, 1, 71-75.

107. Terzi A., Lonardoni A., Falezza G., Furlan G., Scanagatta P., Pasini F., Calabrò F.: Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21, 5, 888-893.
108. Terzi A., Lonardoni A., Feil B., Spilimbergo I., Falezza G., Calabrò F.: Bronchoplastic procedures for central carcinoid tumors: clinical experience. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 26, 6, 1196-1199.
109. Todd T.R., Cooper J.D., Weissberg D., Delarue N.C., Pearson F.G.: Bronchial carcinoid tumors. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980; 79, 4, 532-36.
110. Tomaszewski D.: Wyniki leczenia chorych na raka płuca metodą mankietowego wycięcia płata. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku 2000.
111. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B.: *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin, Springer 1999.
112. Travis W.D., Rush W., Flieder D.B., Falk R., Fleming M.V., Gal A.A., Koss M.N.: Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22, 8, 934 – 944.
113. Vadasz P., Palfy G., Egervary M., Schaff Z.: Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors: clinical and pathological review of 120 operated patients. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 1993; 7, 1, 8 – 11.
114. van Boxem T.J., Golding R.P., Venmans B.J., Postmus P.E., Sutedja T.G.: High-resolution CT in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid tumors treated with bronchoscopic therapy. *Chest* 2000; 117, 1, 125-128.
115. van Boxem T.J., Venmans B.J., Schramel F.M., van Mourik J.C., Golding R.P., Postmus P.E., Sutedja T.G.: Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur. Respir. J.* 1998; 11, 1, 169-172.

116. Walch A.K., Zitzelsberger H.F., Aubele M.M., Mattis A.E., Bauchinger M., Candidus S., Prauer H.W., Werner M., Hofler H.: Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. *Am. J. Pathol.* 1998; 153, 4, 1089-98.
117. Wang L.T., Wilkins E.W. Jr., Bode H.H.: Bronchial carcinoid tumors in pediatric patients. *Chest* 1993; 103, 5, 1426-1428.
118. Watanabe M., Ono K., Sato M., Deguchi H., Tsumatori G., Aoki T., Takagi K., Tanaka S.: Lobectomy by video-assisted thoracic surgery for a hilar bronchial carcinoid tumor. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1996; 6, 476-479.
119. Weissberg D.: Nowotwory gruczołów oskrzelowych. *Pol. Przegl. Chir.* 2000; 72, 9, 871-880.
120. Westergaard T., Frisch M., Melbye M.: Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. *Cancer* 1995; 76, 1, 106-109.
121. Williams E.D., Sandler M.: The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1, 238-9.
122. Wirth L.J., Carter M.R., Jänne P.A., Johnson B.E.: Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44, 2, 213-220.
123. Zając A., Kratochwil M.: Rakowiaki przewodu pokarmowego. *Pol. Przegl. Chir.* 1998; 70, 7, 697-705.
124. Zhao J., de Krijger R.R., Meier D., Speel E.J., Saremaslani P., Muletta-Feurer S., Matter C., Roth J., Heitz P.U., Komminoth P.: Genomic alterations in well-differentiated gastrointestinal and bronchial neuroendocrine tumors (carcinoids): marked differences indicating diversity in molecular pathogenesis. *Am. J. Pathol.* 2000; 157, 5, 1431-1438.
125. Zych J., Słodkowska J., Burakowska B.: Wznowa atypowego rakowiaka oskrzela rozpoznana jako drobnokomórkowy rak płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995; 63, 1-2, 72-76.

126. Zych J., Słodkowska J., Oniszh K., Bartosik W, Korobowicz E, Ponahajba A, Remiszewski P, Szafranski W, Rowinska-Zakrzewska E.: Rakowiaki płuca mylnie rozpoznane jako raki drobnokomórkowe – istotny problem diagnostyczny. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1995; 63, 1-2, 77-83.