

Θέσεις ομοφωνίας ERS/ESTS για τους υποψηφίους να υποβληθούν σε ριζική αγωγή για καρκίνο του πνεύμονα (χειρουργική εκτομή και χημειο-ακτινοθεραπεία)

Μαρία Κοκόση¹,
Πολυξένη Μπατιάνη¹,
Βλάσης Πολυχρονόπουλος²

¹Ειδικευόμενη Πνευμονολόγος,
²Πνευμονολόγος, Διευθυντής,
Γ' Πνευμονολογική Κλινική, Σισμανόγλειο ΓΝΑ

Λέξεις κλειδιά:

- χημειοθεραπεία
- πνευμονικός καρκίνος
- προεγχειρητική εκτίμηση
- πνευμονική εκτομή
- ριζική αγωγή
- ακτινοθεραπεία

Το παρόν κείμενο αποτελεί μετάφραση και περίληψη των θέσεων ομοφωνίας με τίτλο "ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)", European Respiratory Journal, July 2009;34: 17-41

Αλληλογραφία:

Βλάσης Πολυχρονόπουλος
Γ' Πνευμονολογική Κλινική
Γ.Ν. Σισμανόγλειο
E-mail: vlasispo@hotmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η Ευρωπαϊκή Ένωση Πνευμονολόγων (ERS) και η Ευρωπαϊκή Ένωση Θωρακοχειρουργών (ESTS), οργάνωσαν μια ομάδα εργασίας εμπειρογνομόνων διαφόρων ειδικοτήτων με στόχο τη λειτουργική εκτίμηση των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο και την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για την καταλληλότητα των ασθενών αυτών για χειρουργείο και/ή χημειο-ακτινοθεραπεία. Οι θέσεις ομοφωνίας κλινικής πρακτικής συγκεντρώθηκαν σε έναν λειτουργικό αλγόριθμο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των υποψηφίων για χειρουργική αντιμετώπιση, δίνοντας έμφαση στην καρδιολογική αξιολόγηση, τη διαχυτική ικανότητα (DLCO), το βίαια εκπνεόμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) και τη δοκιμασία άσκησης. Σε αντίθεση με τη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονα, δεν προτείνεται ειδικός έλεγχος για το ποιοι ασθενείς θα υποβληθούν σε προεγχειρητική χημειο- ή ακτινοθεραπεία λόγω έλλειψης δεδομένων. Συνιστάται η αντιμετώπιση και ο χειρισμός των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από ομάδες ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων. *Πνεύμων 2010, 23(1):80-90.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι παρά τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, η χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει η μόνη θεραπευτική αγωγή του πνευμονικού καρκίνου. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και/ή ακτινοβολία καθώς μόνον 20-25% των περιπτώσεων πνευμονικού καρκίνου είναι χειρουργήσιμο ενώ και η εφαρμογή της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι ευρεία.

Σκοπός των ομάδων εργασίας της ERS/ESTS ήταν ο επαναπροσδιορισμός της προεγχειρητικής λειτουργικής εκτίμησης των ασθενών με καρκίνο πνεύ-

μονα, ο προσδιορισμός των άμεσων και όψιμων επιπλοκών της χημειο-ακτινοθεραπείας, η γνώση τους κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και η δημιουργία συστάσεων για τους μη υποψήφιους για χειρουργείο ασθενείς.

Οι θέσεις ομοφωνίας πρέπει να αποτελούν για τον κλινικό γιατρό τη βάση για τον προσδιορισμό της αναλογίας οφέλους/κινδύνου για κάθε θεραπευτική δυνατότητα που προσφέρεται στον ασθενή του.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η ομάδα εργασίας συστάθηκε από 14 συμμετέχοντες με εξειδίκευση στον καρκίνο του πνεύμονα. Το αντικείμενο διαιρέθηκε σε θεματικές ενότητες, κάθε μία εκ των οποίων ανατέθηκε σε δύο τουλάχιστον ειδικούς. Οι συγγραφείς ανέτρεξαν στη βιβλιογραφία και τα συλλεχθέντα στοιχεία

συγκεντρώθηκαν προ των συναντήσεων της ομάδας. Στις συναντήσεις που πραγματοποιήθηκαν στα συνέδρια του 2008 της ERS και της ESTS, οι συστάσεις αναθεωρήθηκαν, συζητήθηκαν και ψηφίστηκαν. Οι συστάσεις βαθμολογήθηκαν όπως ορίζεται από το Σκωτσέζικο Διακολλεγικό δίκτυο κατευθυντήριων οδηγιών (SIGN) (Πίνακας 1).

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου βασίζεται αρχικά σε αποδεδειγμένους δείκτες κινδύνου αλλά πρέπει πάντα να ακολουθεί λεπτομερής εκτίμηση ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς.

Αναλυτική εξέταση για στεφανιαία νόσο, δεν ενδείκνυται, εάν ο ασθενής έχει αποδεκτή ανοχή στην

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σύστημα ταξινόμησης συστάσεων αποδεικτικών στοιχείων κατευθυντήριων γραμμών του SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Βαθμός αξιοπιστίας	
1++	Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ΤΕΔ, ή ΤΕΔ με πολύ χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας
1+	Καλώς διεξαγόμενες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ΤΕΔ, ή ΤΕΔ με χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας
1	Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις ΤΕΔ, ή ΤΕΔ με υψηλό κίνδυνο μεροληψίας
2++	1) Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών ασθενή-μάρτυρα ή προοπτικές μελέτες (ΠΜ), ή 2) Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών ασθενή-μάρτυρα ή (ΠΜ) με πολύ χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης, μεροληψίας ή σύμπτωσης, και μεγάλη πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιώδης (αποτέλεσμα ύπαρξης συγκεκριμένου αιτίου)
2+	Καλώς διεξαγόμενες μελέτες ασθενή-μάρτυρα ή ΠΜ, με χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης, μεροληψίας ή σύμπτωσης, και μέτρια πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιώδης
2	Μελέτες ασθενή-μάρτυρα ή ΠΜ, με μεγάλο κίνδυνο σύγχυσης, μεροληψίας ή σύμπτωσης, και σημαντική πιθανότητα η σχέση να είναι αιτιώδης
3	Μη αναλυτικές μελέτες, π.χ. ανακοινώσεις περιστατικών και σειρά υποθέσεων
4	Άποψη ειδικού
Βαθμός σύστασης	
A	1) Τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ΤΕΔ ταξινομημένων ως 1++ και άμεσα εφαρμόσιμων στον πληθυσμό στόχο, ή 2) Μία συστηματική ανασκόπηση ΤΕΔ ή ένα σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που συμπεριλαμβάνει μελέτες ταξινομημένες ως 1+, άμεσα εφαρμόσιμες στον πληθυσμό στόχο και που καταδεικνύουν την συνοχή των αποτελεσμάτων
B	1) Σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που συμπεριλαμβάνει μελέτες ταξινομημένες ως 2++, άμεσα εφαρμόσιμες στον πληθυσμό στόχο και που καταδεικνύουν τη συνοχή των αποτελεσμάτων, ή 2) Ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων από μελέτες ταξινομημένες ως 1++ ή 1+
C	1) Σύνολο αποδεικτικών στοιχείων που συμπεριλαμβάνει μελέτες ταξινομημένες ως 2+, άμεσα εφαρμόσιμες στον πληθυσμό στόχο και που καταδεικνύουν τη συνοχή των αποτελεσμάτων, ή 2) Ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων από μελέτες ταξινομημένες ως 2++
D	1) Επίπεδο συγκέντρωσης αποδεικτικών στοιχείων 3 ή 4, ή 2) Ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων από μελέτες ταξινομημένες ως 2+

*ΤΕΔ: τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή

άσκηση, όπως η απουσία συμπτωμάτων κατά την άνοδο δύο ορόφων. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα στεφανιαίας νόσου και αποδειχθεί κάτι τέτοιο, δεν φαίνεται ότι δραστικές χειρουργικές και γενικά επεμβατικές μέθοδοι για την αποκατάσταση της στεφανιαίας νόσου ελαττώνουν τον μετεγχειρητικό κίνδυνο¹. Επιπρόσθετα, η ανάνηψη μετά από την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (bypass) μπορεί να απαιτήσει μήνες και η ανάγκη για έντονη αντιπηκτική αγωγή, προκαλεί ερωτηματικά για το σύνολο της περιεγχειρητικής έκβασης². Οι β-αναστολείς μακράς δράσεως φαίνεται ότι ελαττώνουν σημαντικά την επίπτωση του περιεγχειρητικού μυοκαρδιακού εμφράγματος³ αλλά συχνά παρατηρείται με τη χρήση τους, αύξηση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων λόγω βραδυκαρδίας και υπότασης που προκαλούν, με αποτέλεσμα να αυξάνουν τη συνολική θνησιμότητα⁴. Σε ασθενείς με αρκετά προχωρημένη στεφανιαία νόσο, τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη των β-αναστολέων βραχείας δράσεως, των οποίων οι παρενέργειες είναι ευκολότερα αναστρέψιμες, θα μπορούσαν να συζητηθούν⁵. Εναλλακτικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν η κλονιδίνη και τα ανάλογά της⁶ ενώ σχετικά με τις στατίνες και τους α2 αγωνιστές, απαιτούνται και άλλες μελέτες.

Οι συστάσεις για την προεγχειρητική καρδιολογική εκτίμηση και τις παρεμβάσεις ελάττωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με καρκίνο πνεύμονα που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή, φαίνονται στον πίνακα 2 και συνοψίζονται σε έναν αλγόριθμο (εικόνα 1).

Οι ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή με τη βέλτιστη καρδιολογική αγωγή μπορούν να υποβληθούν σε πνευμονολογική εκτίμηση.

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Οι ασθενείς με μικρό στεφανιαίο κίνδυνο θα πρέπει να προχωρήσουν στο επόμενο στάδιο, που αφορά στην πνευμονολογική εκτίμηση. Φαίνεται ότι ο μετεγχειρητικά υπολογιζόμενος FEV₁ (predicted post – operative, ppo), αποτελεί τον βασικό άξονα, ώστε να αποφασισθεί εάν θα αποσταλούν άλλες εξετάσεις, ή ακόμα και να καθορισθεί ποιοι ασθενείς θα αποκλεισθούν από το χειρουργείο⁷. Σε πολλές μελέτες φαίνεται, ότι εάν ο μετεγχειρητικός FEV₁ είναι μικρότερος του 40%, η μετεγχειρητική θνητότητα αυξάνει από 16-50%⁸, ενώ οι Nokaahara και συν αναφέρουν θνητότητα έως 60%, εάν ο μετεγχειρητικός FEV₁ υπολογίσθηκε κάτω του 30%⁹. Πλέον πρόσφατη μελέτη

των Brunelli και συν.¹⁰, έδειξε ότι μετεγχειρητικός FEV₁ άνω του 70% δεν αποτελούσε αξιόπιστο δείκτη επιπλοκών. Επιπρόσθετα, οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν ότι σε ασθενείς με ppoFEV₁ <40%, ο δείκτης θνησιμότητας ήταν μόνο 4,8%. Τα θετικά αυτά ευρήματα, πιθανολογείται ότι οφείλονται στο γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς φαίνεται ότι έπασχαν και από μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ και με την αφαίρεση πνευμονικού όγκου είχαν τα ευεργετικά επακόλουθα της «μείωσης του πνευμονικού όγκου»^{11,12}.

Υπολογισμός της άμεσης μετεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας

Φαίνεται ότι ο υπολογισμός του ppoFEV₁ αφορά στην τιμή του μετά από 3-6 μήνες από το χειρουργείο, ενώ η τιμή του τις άμεσες μετεγχειρητικές ημέρες, οπότε παρατηρούνται και οι περισσότερες επιπλοκές, είναι σημαντικά μικρότερη¹³. Οι Varela και συν¹³, έδειξαν ότι την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα (μετά από λοβεκτομή), ο FEV₁ ήταν χαμηλότερος από τον προβλεπόμενο. Το αποτέλεσμα, ήταν να θεωρηθεί ως καλύτερος προγνωστικός παράγων επιπλοκών, από τον ppoFEV₁^{14,15}, με αποτέλεσμα να αναζητείται μέθοδος υπολογισμού του FEV₁ την επόμενη μετά λοβεκτομή ή πνευμονεκτομή ημέρα.

Σύσταση: ο ppoFEV₁ να μη χρησιμοποιείται από μόνος του για να επιλεγούν ασθενείς για αφαίρεση καρκίνου του πνεύμονα, ιδιαίτερα ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ, καθότι υποεκτιμά την απώλεια λειτουργικότητας των πνευμόνων τις άμεσες 1-3 μετεγχειρητικές ημέρες και δε φαίνεται να είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης των ασθενών με ΧΑΠ. Πάντως ppoFEV₁ <30% είναι υψηλής επικινδυνότητας δείκτης, όταν συνδυαστεί με τον αλγόριθμο 2.

Η εκτίμηση της DLCO για χειρουργική εξαίρεση του πνευμονικού καρκίνου

Πρώιμες μελέτες έχουν δείξει ότι η DLCO μειώνεται με το χειρουργείο και ότι DLCO <40% σημαίνει υψηλό κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών, που όμως μπορεί να τεθεί, με τα σημερινά δεδομένα, το όριο 30%^{16,12}. Θα πρέπει μάλιστα η DLCO να μετράται και σε εκείνους που έχουν φυσιολογικό FEV₁ (>80%) ακόμα και σε εκείνους που ο δείκτης Tiffeneau είναι >70%¹⁶.

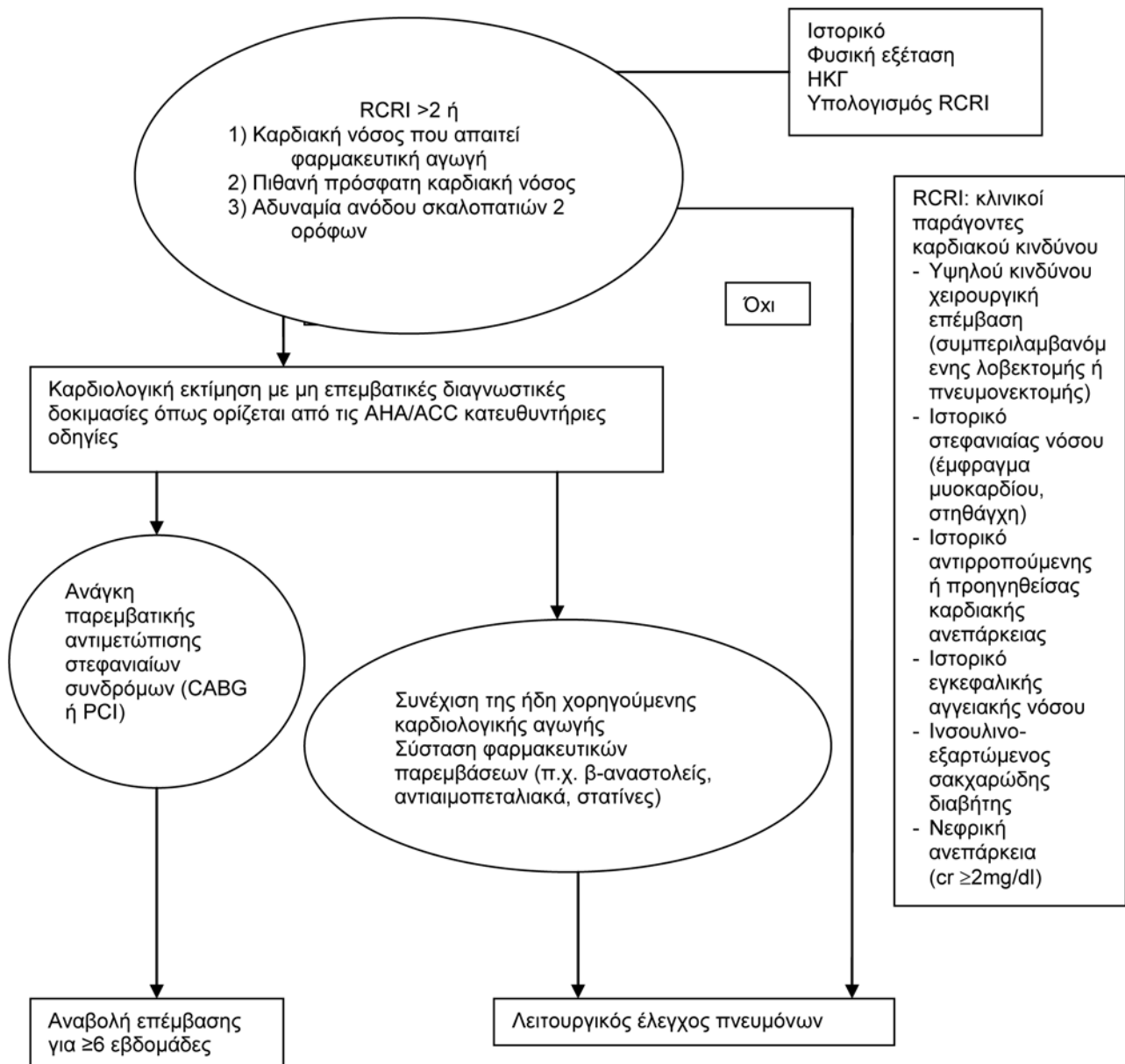
Σύσταση: Να συνεκτιμάται η DLCO με τον FEV₁ στον αλγόριθμο 2 (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β).

Θεωρείται πάντως σήμερα, μετά από νεότερες μελέτες ότι το όριο του 40% ppoFEV₁, είναι αρκετά υψηλό και έχει μειωθεί στο 30%, καθότι υπάρχει πλέον προηγμένη

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας στη ριζική χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα

Θέμα	Συστάσεις και Αποδεικτικά στοιχεία
Εκτίμηση προ-εγχειρητικού καρδιολογικού κινδύνου	
Περίληψη συστάσεων	Οι ασθενείς πρέπει να κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τον προεγχειρητικό κίνδυνο, με τη χρήση έγκυρων δεικτών κινδύνου οι οποίοι θα υποδεικνύουν αναγκαίες επιπρόσθετες εξετάσεις (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Μη επεμβατικά stress tests	Ασθενείς με 1) πτωχό λειτουργικό status (<4 METs) και 1-2 RCRI κριτήρια και 2) ιστορικό στηθάγχης ή διαλείπουσας χωλότητας, θεωρούνται υποψήφιοι για μη επεμβατικό έλεγχο προκειμένου να προσδιοριστεί ο κίνδυνος του χειρουργείου (recommendation grade B, evidence Level 2++) Ασθενείς με >20% κίνδυνο σύμφωνα με την αρχική εκτίμηση (RCRI>3), ίσως έχουν υψηλό περιεγχειρητικό κίνδυνο παρά την αρνητική μη επεμβατική μελέτη (>5% post-test πιθανότητα με αρνητικό stress test) (recommendation grade B, evidence Level 2++) Παρ' όλα αυτά, θεραπευτικές στρατηγικές βασισζόμενες στο αποτέλεσμα των μη επεμβατικών δοκιμασιών δεν έχουν αποδεδειγμένη αξία.
Αναγνώριση ασθενών με στένωση αορτής	Ασθενείς με ευρήματα από τη φυσική εξέταση συμβατά με στένωση αορτής, πρέπει να υποβάλλονται σε προ-εγχειρητικό υπερηχοκαρδιογράφημα (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Υπερηχοκαρδιογράφημα	Προ-εγχειρητικό υπερηχογράφημα διενεργείται, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, επί υποψίας βαλβιδοπάθειας, δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας ή πνευμονικής υπέρτασης, (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Καρδιολογική προσέγγιση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου	
Ασθενείς με υπέρταση	Αντι-υπερτασική αγωγή πρέπει να δίδεται έως και το πρωί της ημέρας του χειρουργείου και να συνεχίζεται με ενδοφλέβια ή από το στόμα χορήγηση, το δυνατόν συντομότερα μετά το χειρουργείο (recommendation grade D, evidence Level 4)
Ασθενείς με πνευμονική υπέρταση ή συγγενείς καρδιοπάθειες	Αποτελεσματικές χρόνιες θεραπείες μπορούν γενικά να χορηγούνται στην περιεγχειρητική περίοδο (recommendation grade D, evidence Level 4)
Ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	Η αντιμετώπιση θα μπορούσε να είναι ανάλογη με αυτήν των λοιπών χρόνιων περιπτώσεων (recommendation grade D, evidence Level 4)
Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμίες	Ένα εκλεκτικό ειδικό χειρουργείο μπορεί να καθυστερήσει εάν η καρδιακή ανεπάρκεια ή οι αρρυθμίες είναι ασταθείς, εάν πληρούν επιβεβαιωμένα κριτήρια για νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις ή εάν αντιπροσωπεύουν ανεπαρκώς θεραπευόμενη ισχαιμική νόσο. Η βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ή επαρκώς θεραπευόμενες αρρυθμίες, πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (recommendation grade D, evidence Level 4)
Καθετηριασμός πνευμονικής αρτηρίας	Ελάχιστοι από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, χρήζουν καθετηριασμού πνευμονικής αρτηρίας ως ελέγχου ρουτίνας (recommendation grade A, evidence Level 1++)
Περιεγχειρητική χρήση αναστολέων β-υποδοχέων	Ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο δεν ωφελούνται γενικά από την περιεγχειρητική έναρξη αγωγής με β-αναστολείς (recommendation grade A, evidence Level 1++) αλλά σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν β-αναστολείς η χορήγηση τους πρέπει να συνεχίζεται (recommendation grade B, evidence Level 2++). Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου ίσως ωφελούνται από την περιεγχειρητική έναρξη θεραπείας με β-αναστολείς (recommendation grade B, evidence Level 1)
Περιεγχειρητική ρύθμιση του τόνου των α-αδρενεργικών υποδοχέων	Η φαρμακευτική (π.χ. με κλονιδίνη) ρύθμιση (μείωση) του τόνου του α-αδρενεργικού συστήματος ίσως είναι ωφέλιμη σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, το όφελος, όμως, είναι ακόμα μικρότερο σε άλλου είδους χειρουργεία (recommendation grade A, evidence Level 1+)
Άλλη αντι-ισχαιμική φαρμακευτική αγωγή	Προφυλακτική χορήγηση νιτρικών αλάτων μπορεί να μειώσει την εμφάνιση ισχαιμίας αλλά όχι άλλων σοβαρών επιπλοκών. Προφυλακτική χορήγηση αναστολέων διαύλων ασβεστίου έχει αβέβαια αποτελέσματα (recommendation grade B, evidence Level 2++)
Περιεγχειρητική χορήγηση στατινών (αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA)	Έναρξη θεραπείας με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες (στατίνες) μπορεί να γίνει πριν από μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις στις περιπτώσεις που ενδείκνυται μακροχρόνια υπολιπιδαιμική θεραπεία (recommendation grade D, evidence Level 4)
Περιεγχειρητική στεφανιαία επαναγγείωση	Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου από την κλινική εξέταση ή το μη επεμβατικό έλεγχο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαγνωστικού καθετηριασμού. Η στεφανιαία επαναγγείωση συνιστάται μόνον σε ασθενείς που θα ωφεληθούν απουσία του προγραμματισμένου χειρουργείου του πνεύμονα (recommendation grade A, evidence Level 1++)

METs: μεταβολικά ισοδύναμα, RCRI: αναθεωρημένος δείκτης καρδιολογικού κινδύνου, HMG-CoA: 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουτάρυλο-συνένζυμο Α



AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation, CABG: αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα - PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, RCRI: Revised Cardiac Risk Index – Αναθεωρημένος δείκτης καρδιακού κινδύνου.

ΕΙΚΟΝΑ 1. Αλγοριθμική καρδιολογική εκτίμηση ασθενών με βρογχογενή καρκίνο που πρόκειται να υποβληθούν σε πνευμονική εκτομή.

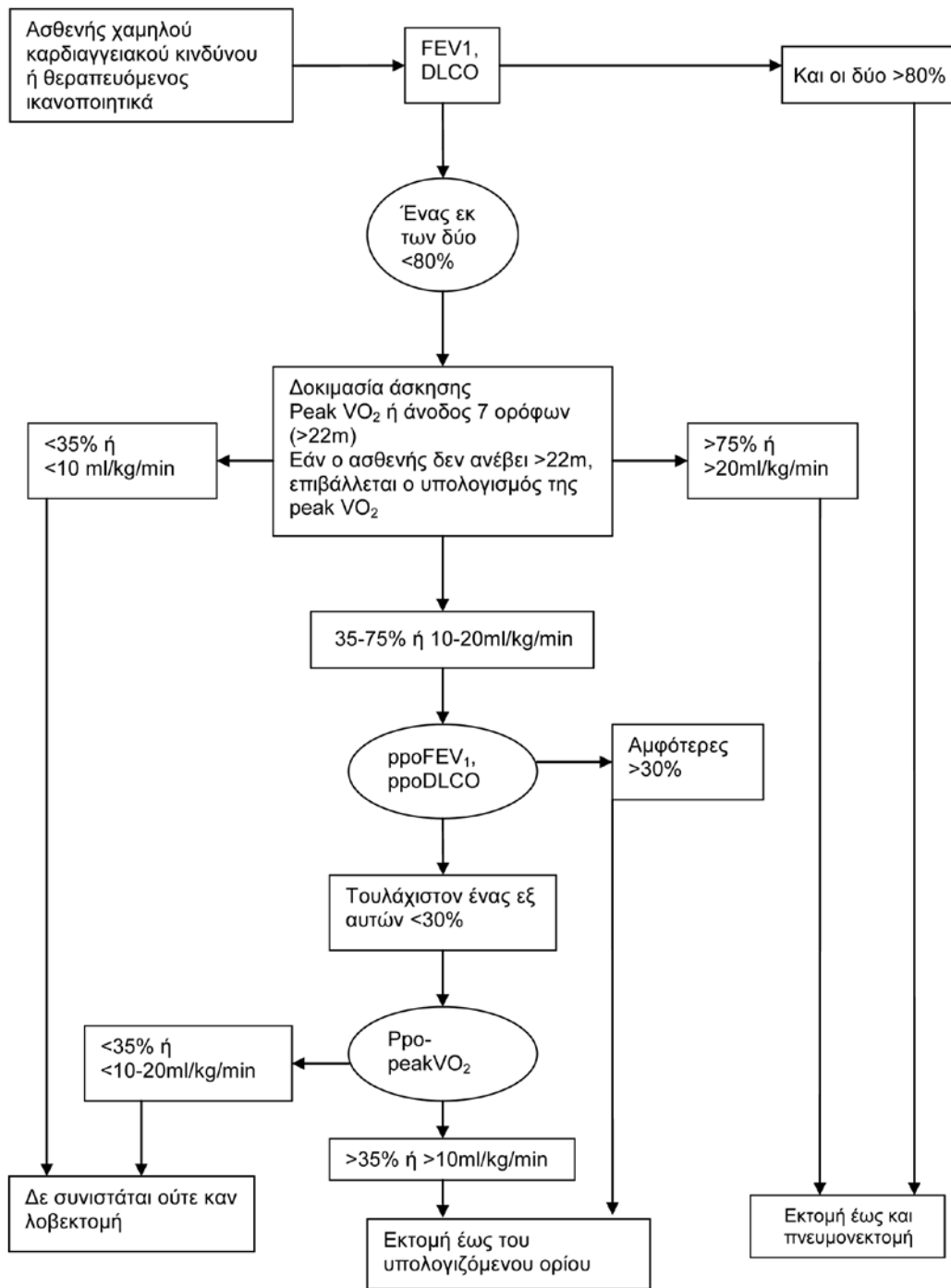
περιεγχειρητική αλλά και εγχειρητική τεχνολογία.

Επιπρόσθετες των FEV₁ και DLCO, δοκιμασίες για τον υποψήφιο για χειρουργική εξαίρεση καρκίνου του πνεύμονα

Το σπινθηρογράφημα αερισμού ή αιματώσεως (δεν φαίνεται ότι ο συνδυασμός των υπερτερεί του ενός εκά-

στου), φαίνεται ότι αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη της μετεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας (βαθμός αξιοπιστίας 2+).

Οι ομάδες ιατρών που ασχολούνται με την περιεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών αυτών, θα πρέπει να ενθαρρύνονται στη χρήση ποσοτικής CT, MRI, ή SPECT (βαθμός αξιοπιστίας 2+).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Αλγοριθμική προσέγγιση της καρδιοπνευμονικής εφεδρείας

Δοκιμασίες άσκησης: Να χρησιμοποιούνται πάντοτε ή επιλεκτικά;

Ο σκοπός της άσκησης, έχει σαν στόχο τον εξαναγκασμό του καρδιοπνευμονικού συστήματος σε έντονη δοκιμασία, ώστε να εκτιμηθεί η εφεδρεία του μετά τη

χειρουργική επέμβαση. Κατά την άσκηση, ο πνεύμονας αυξάνει τον αερισμό του, την πρόσληψη οξυγόνου και την αποβολή CO₂ και αυξάνει τη ροή αίματος δι' αυτού, συνθήκες που ομοιάζουν με τη μετεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς (μετά από αφαίρεση πνευμονικού ιστού).

Πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη, δείχνει ότι η δοκιμασία ασκήσεως, εκφραζόμενη ως μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($VO_2\max$) είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που αναπτύσσουν μετεγχειρητικές επιπλοκές από το καρδιοαναπνευστικό σύστημα, μετά από αφαίρεση πνευμονικού ιστού¹⁷. Σε άλλες μελέτες^{18,19}, αναφέρεται ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση του ποσοστού της προβλεπόμενης $VO_2\max$ και της μετεγχειρητικής πορείας των ασθενών, έτσι ώστε οι τιμές κάτω του 50%-60%, του προβλεπόμενου αυξάνουν τον μετεγχειρητικό κίνδυνο θανάτου. Τιμές κατανάλωσης οξυγόνου $<10\text{ml/kg/min}$ δηλαδή $<40\%$ της προβλεπόμενης, συνιστούν αντένδειξη χειρουργικής επέμβασης. Τιμές $<16\text{ml/kg/min}$ ή κατ' άλλους $<20\text{ml/kg/min}$, αναφέρεται ότι σχετίζονται με αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές ή αυξημένο κίνδυνο θανάτου^{19,20}.

Σύσταση: Όλοι οι ασθενείς με $FEV_1 <80\%$ προβλεπόμενου ή $DLCO <80\%$ πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμασία άσκησης, εφόσον πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για καρκίνο πνεύμονα (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β).

Χαμηλότερης τεχνολογίας δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας

Παρά το γεγονός ότι η δοκιμασία βαδίσσεως 6-12 λεπτών, έχει ευρεθεί ότι προσφέρει αξιόπιστη βοήθεια στην εκτίμηση της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου, τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ ή μεταμοσχευθέντες, τα ευρήματα των συγγραφέων δεν συμπίπτουν στο να χαρακτηρίζει η δοκιμασία αυτή, την πιθανότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από χειρουργική αφαίρεση πνεύμονα²¹⁻²³.

Στη δοκιμασία αυτή, επί 6min ο εξεταζόμενος βαδίζει με τη μέγιστη σταθερή ταχύτητα που μπορεί, σε διάδρομο 30m και καταγράφεται το σύνολο των μέτρων.

Η άνοδος σκάλας, από πολλές μελέτες φαίνεται ότι μπορεί να προδικάζει τα αποτελέσματα της έκβασης της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας μετά από χειρουργείο στον πνεύμονα, δεδομένου ότι ασθενείς που ανεβαίνουν πάνω από 22m (7 ορόφους), φαίνεται ότι έχουν θνησιμότητα μετεγχειρητικά $<1\%$ σε αντίθεση με όσους ανεβαίνουν $<12\text{m}$ (4 ορόφους), όπου οι μετεγχειρητικές επιπλοκές ήταν διπλάσιες των προηγούμενων και η θνησιμότητα 13 φορές μεγαλύτερη. Στην ίδια μελέτη ανακοινώθηκε ότι ακόμα και όσοι ασθενείς είχαν $ppoFEV_1$ και/ή $DLCO <40\%$ δεν είχαν κίνδυνο θανάτου μετεγχειρητικά, εφόσον ανέβαιναν άνω των 22m²⁴.

Δεν φαίνεται, σύμφωνα με μελέτη, ότι η πτώση του SpO_2 κάτω του 90% κατά τη διάρκεια προκαθορισμένης εργομετρίας, αποτελεί προγνωστικό δείκτη της μετεγχειρητικής πορείας²⁵, ενώ αντίθετα άλλη μελέτη δείχνει ότι πτώση του κορεσμού περισσότερο από 4% σταθερά συνοδεύεται με μετεγχειρητικές επιπλοκές²⁶.

Συστάσεις: Καλό είναι το 6MWT να μη συνιστάται ως δείκτης πιθανών μετεγχειρητικών επιπλοκών (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C), ενώ η άνοδος άνω 22m, αποτελεί σαφή δείκτη ελάχιστων μετεγχειρητικών επιπλοκών (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β). Άτομα που, κατά την άνοδο σκάλας ($>22\text{m}$) παρουσιάζουν αποκορεσμό άνω του 4%, θα πρέπει να εκτιμώνται με πλήρη καρδιοπνευμονικό έλεγχο (CPET) για την αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών (βαθμός αξιοπιστίας 2+).

Ο ρόλος της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας ασκήσεως (CPET)

Χρησιμοποιείται στατικό ποδήλατο ή κυλιόμενος τάπητας. Η δοκιμασία γίνεται σε συνθήκες πλήρους ελέγχου των παραμέτρων που τίθενται. Η παράμετρος της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου αποτελεί δείκτη της ικανότητας ασκήσεως.

Η δοκιμασία αυτή, όχι μόνον εκτιμά το σύνολο των καρδιοπνευμονικών εφεδριών του ασθενούς αλλά μπορεί να προσδιορίσει και το αίτιο που ευθύνεται για τη διακοπή της άσκησης (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, μυοσκελετικό). Τιμές $VO_2 >20\text{ml/kg/min}$, ($>75\%$ προβλεπόμενης) αποτελούν δείκτη ασφαλούς μετεγχειρητικής πορείας πνευμονεκτομής ενώ τιμές $<10\text{ml/kg/min}$ ($<40\%$ προβλεπόμενης) αποτελούν δείκτη υψηλής επικινδυνότητας για οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση μείωσης πνευμονικού όγκου. Η δοκιμασία CPET θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους κανόνες που έχουν τεθεί από την ATS²⁷.

Συστάσεις: Το CPET είναι ελεγχόμενο, ασφαλές και επαναλήψιμο. Η $VO_2\max$ κατά τη διάρκεια αυξανόμενης άσκησης, αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη μετεγχειρητικών επιπλοκών θωρακοτομής με αφαίρεση πνεύμονος (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης Β).

Συστάσεις για λοβεκτομή δεν παρέχονται με ασφάλεια, ενώ για πνευμονεκτομή ισχύουν τα ανωτέρω (βαθμός αξιοπιστίας 2++, βαθμός σύστασης C). Όταν αυξάνεται η $DLCO$, μεταβαίνοντας από την ηρεμία στο 70% της μέγιστης κόπωσης, αυτό αποτελεί κατά τους Nang και συν²⁸, καλύτερο δείκτη και από την $VO_2\max$ (βαθμός αξιοπιστίας 2).

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΟΥ ΘΑ ΥΠΟΣΤΕΙ ΠΝΕΥΜΟΝΕΚΤΟΜΗ

Ο ρόλος της αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας προ και μετά την αφαίρεση πνευμονικού ιστού

Η φυσιοθεραπεία του θώρακος θεωρείται σημαντική για την αποφυγή ατελεκτασίας μετά από λοβεκτομή, ενώ μετά από επεμβάσεις καρδιάς, ελαττώνονται οι επιπλοκές, εάν προηγηθεί προεγχειρητική εκγύμναση των εισπνευστικών μυών^{29,30}.

Η πνευμονική αποκατάσταση με τη συνεργασία του ασθενούς, αποδείχθηκε σημαντικός παράγοντας βελτίωσης της VO_2 σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι είχαν $VO_2 < 15 \text{ ml/kg/min}$, έτσι ώστε να ελαττώνεται ο αριθμός των επιπλοκών και να βελτιώνεται η πρόγνωση³¹. Προεγχειρητικά προγράμματα εκπαίδευσης του ασθενούς, έχουν οδηγήσει σε μείωση της νοσοκομειακής νοσηλείας και των επιπλοκών σε ασθενείς με ΧΑΠ και πνευμονικό καρκίνο³².

Συστάσεις: Η διακοπή καπνίσματος προ του χειρουργείου για 15-30 ημέρες, ελαττώνει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης Β).

Η έγκαιρη προ και μετεγχειρητική πνευμονική αποκατάσταση, θα πρέπει να συστηθεί, καθότι φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα του πνεύμονα. (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Τα συστήματα βαθμολόγησης για την πορεία του αποτελέσματος, που κατά καιρούς επιχειρήθηκε να εφαρμοσθούν, δε φαίνεται να έχουν συμβολή στη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών αυτών.

Χρειάζονται όλοι αυτοί οι ασθενείς νοσηλεία σε ΜΕΘ;

Δεν συνιστάται, γενικά, όλοι οι ασθενείς αυτοί να διακομίζονται μετεγχειρητικά σε ΜΕΘ (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Οι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (ασθενείς με στεφανιαία νόσο, $EF < 40\%$, αρρυθμίες, κρεατινίνη $> 2 \text{ mg/dl}$, συμπτωματική εγκεφαλοπάθεια, $FEV_1 < 50\%$, σύνδρομο απνοιών ύπνου, $VO_2 \text{ max} < 15 \text{ ml/kg/min}$, ηπατική ανεπάρκεια, πνευμονεκτομή ή διλοβεκτομή) θα πρέπει να νοσηλεύονται σε ΜΑΦ (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Επίσης, οι ασθενείς που είναι σοβαρού κινδύνου θα πρέπει να μεταφέρονται στη ΜΑΦ (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C).

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου, μετά το χειρουργείο, θα πρέπει να μεταφέρονται στη θωρακοχειρουργική

μονάδα και όχι σε γενική μονάδα. (Βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης Β).

Ποιότητα ζωής και λειτουργική ικανότητα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μετά από λοβεκτομή παρατηρείται δυσανάλογα μεγάλη μείωση των FEV_1 , DLCO, $VO_2 \text{ max}$, που φθάνει στο 90% των προεγχειρητικών τιμών 3-6 μήνες μετά, ενώ σε πνευμονεκτομή οι δείκτες αυτοί φθάνουν στο 70%-80%, μετά από 6 μήνες³³⁻³⁶.

Γενικά πάντως, θεωρείται, από τα ανωτέρω άρθρα, ότι η αντοχή στην άσκηση παίζει σημαντικότερο ρόλο στην πορεία της ανάρρωσης, απ' ό,τι οι λειτουργικοί δείκτες. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η χειρουργική αφαίρεση πνεύμονος συνεπάγεται επιδείνωση της ποιότητας ζωής για ένα μήνα μετά το χειρουργείο, ενώ οι περισσότεροι δείκτες καθορισμού της ποιότητας ζωής, επανέρχονται στα προεγχειρητικά επίπεδα, μετά από 3-6 μήνες, εκτός και εάν πρόκειται για ολική πνευμονεκτομή^{37,38}. Εκτός από την DLCO, δεν φαίνεται ότι οι αντικειμενικές μετρήσεις της λειτουργικής ικανότητας του καρδιοαναπνευστικού συστήματος παίζουν σημαντικό ρόλο στην ποιότητα ζωής, που καθορίζεται σημαντικά από τη μετεγχειρητική δύσπνοια και τον μετεγχειρητικό θωρακικό πόνο^{33,39,40}.

Ενδιαφέρον είναι ότι οι πλέον ηλικιωμένοι ασθενείς και οι θεωρούμενοι ως υψηλού κινδύνου, δεν φαίνεται να έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής μετεγχειρητικά από εκείνους που είναι χαμηλού κινδύνου³⁸.

Ομοφωνία – Σύσταση: Δεν θεωρείται ότι οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας από μόνες τους, μπορούν να προδιαγράψουν την ποιότητα ζωής μετά το χειρουργείο στο θώρακα, αλλά απαιτούνται και τα συμπτώματα, όπως δύσπνοια και μετεγχειρητικός πόνος. (Βαθμός αξιοπιστίας 2).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Συνδυασμός χειρουργείου για πνευμονικό καρκίνο και LVRS

Έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς, με εμφύσημα των άνω λοβών, οφελούνται σημαντικά ως προς την ποιότητα ζωής και την επιβίωση μετά από LVRS, που παρά την κακή προεγχειρητική λειτουργία των πνευμόνων τους (PFTs), έδωσαν αποδεκτά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών και θνησιμότητας^{41,42}. Επίσης, μετά από λοβεκτομή, οι ασθενείς με φυσιολογικούς ή ελάχιστα παθολογικούς πνεύμονες, παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μετεγχειρητική μείωση στον FEV_1 , ενώ όσοι έχουν χαμηλό FEV_1 , παρουσιάζουν ελάχιστη μεταβολή ή και βελτίωση^{35,43,44}.

Η ασφαλής εκτίμηση της μετεγχειρητικής πνευμονικής λειτουργίας, θα πρέπει να λάβει υπόψη το αποτέλεσμα του "ξεφουσκώματος" του υπερδιατεταμένου πνεύμονα (εάν η επέμβαση φυσικά συνοδεύεται και από LVRS) και του επαναερισμού, αρδευομένων αλλά πλημμελώς αερισμένων περιοχών. Ποσοτικές απεικονιστικές τεχνικές (σπινθηρογράφημα αερισμού-αιματώσεως) μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες γι' αυτά⁴⁵.

Σύσταση: Ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και πρώιμα στάδια πνευμονικού καρκίνου, η ωφέλεια που θα προκύψει από την άρση της υπερδιάτασης, θα μπορεί, σε επιλεγμένες τουλάχιστον περιπτώσεις, να αντισταθμίσει κάποιες από τις επιπλοκές που θα οφείλονται στην κακή προεγχειρητική πνευμονική λειτουργία. (Βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης Β).

Χειρουργικές τεχνικές ελάσσονος επεμβατικότητας (τμηματεκτομή και σφηνοειδής εκτομή)

Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας (όσον αφορά στην πιθανότητα υποτροπής) της σφηνοειδούς εκτομής σε σχέση με τη λοβεκτομή, έδειξε 38/122 υποτροπή στη σφηνοειδή, σε σχέση με τη λοβεκτομή (23/125)⁴⁶, αν και υπάρχουν μελέτες με ανάλογη επιβίωση⁴⁷. Σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα και χαμηλές εφεδρείες, φαίνεται ότι η τμηματεκτομή έχει ανάλογη επιβίωση με τη λοβεκτομή και επιβαρύνει λιγότερο την αναπνευστική λειτουργία⁴⁸. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της σφηνοειδούς εκτομής με την τμηματεκτομή, δείχνει ότι σε όγκους μεγέθους 2-3 cm, η τμηματεκτομή συνοδεύεται από μικρότερη υποτροπή⁴⁹, ενώ για όγκους μέχρι 2cm φαίνεται ότι η σφηνοειδής εκτομή έχει ανάλογη επιβίωση με την τμηματεκτομή⁵⁰.

Σύσταση:

A) Τμηματεκτομή να επιχειρείται:

- Σε ασθενείς σταδίου ΙΑ (2-3 cm όγκος) με ελεύθερα νόσου όρια >1cm (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
 - Σε ασθενείς σταδίου Ι με πτωχό λειτουργικό έλεγχο (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
 - Σε ασθενείς με προηγηθείσα λοβεκτομή (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
- B) Σφηνοειδής εκτομή να επιχειρείται:
- Σε ασθενείς σταδίου ΙΑ (1-2 cm όγκος) (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D)
 - Σε μικρό (<2cm) περιφερικό αδενοκαρκίνωμα, πυκνότητας θολής υάλου (στην HRCT) και με αεροβρογχογράμμο (βαθμός αξιοπιστίας 2, βαθμός σύστασης D).

ΧΗΜΕΙΟ- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η σκοπιμότητα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας αφορά στις κατωτέρω παραμέτρους:

- α. Πλέον αποτελεσματική κατανομή και δράση του χημειοθεραπευτικού, πριν τη χειρ/κή επέμβαση
- β. In vivo δοκιμή του χημειοθεραπευτικού
- γ. Μετεγχειρητική παρακολούθηση, που δεν επηρεάζεται από την υπολειμματική δραστηριότητα της χημειο- ή ακτινοθεραπείας που χορηγείται μετά το χειρουργείο.

Τα αποτελέσματα μελετών σταδίου ΙΙΙ δείχνουν ότι η προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε λοβεκτομή, βελτιώνει την εγχειρησιμότητα και αυξάνει οριακά την επιβίωση⁵¹.

Εάν όμως πρόκειται για πνευμονεκτομή, η μετεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα φαίνεται ότι αυξάνονται σημαντικά, όταν προηγηθεί χημειοθεραπεία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις δεξιάς πνευμονεκτομής^{52,53}.

Παρά το γεγονός, ότι άλλες μελέτες, πλέον πρόσφατες, έχουν μετριάσει τα ανωτέρω δεδομένα της πνευμονεκτομής^{54,55}, εν τούτοις δεν άλλαξαν οι συστάσεις

Η προσθήκη ακτινοθεραπείας στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία συνοδεύεται από αντιφατικές μελέτες και απαιτούνται περισσότερες μελέτες προδρομικού χαρακτήρα, για την έκδοση οδηγιών.

Φαίνεται επίσης ότι η ακτινοθεραπεία σε καρκινοπαθείς προκαλεί σε ποσοστό 5-15% των ασθενών με Ca πνεύμονα, πνευμονίτιδα⁵⁶, ενώ οι ταξάνες και η gemcitabine προκαλούν μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας⁵⁸. Είναι επίσης γνωστό, ότι αρκετά σκευάσματα (doxorubicin, ταξάνες, μιτομυκίνη, Vinorelbine, gemcitabine και πλατίνα), προκαλούν ευαισθητοποίηση του πνεύμονα στην ακτινοβολία.

Σύσταση: Μετά από χημειο ή και ακτινοθεραπεία, και φυσικά πριν από το χειρουργείο, ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε μέτρηση της DLCO. (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C)

Συμπερασματικά, σε χειρουργική επέμβαση μικρότερη της πνευμονεκτομής, η προηγηθείσα χημειοθεραπεία δεν αλλάζει τη μετεγχειρητική θνησιμότητα και νοσηρότητα ενώ σε πνευμονεκτομή την αυξάνει: Ομοίως η προσθήκη ακτινοβολίας σε προηγηθείσα χημειοθεραπεία που ακολουθείται από πνευμονεκτομή, αυξάνει τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. (βαθμός αξιοπιστίας 1).

Επίδραση της ακτινοθεραπείας στον πνεύμονα

Η προϋπάρχουσα ΧΑΠ, φαίνεται ότι αυξάνει τη νοσηρότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοβολία⁵⁸. Φαίνεται επίσης ότι η χαμηλή διάχυση και η υποξυγοναιμία (<80mmHg), συνοδεύονται από αύξηση της επίπτωσης της τοξικότητας της ακτινοθεραπείας στον πνεύμονα^{59,60} όμως η μέτρηση των πνευμονικών όγκων και της DLCO, δεν μπορεί να προκαθορίσει την πιθανότητα πνευμονικής βλάβης μετά από ακτινοθεραπεία.

Επίδραση της χημειοθεραπείας στον πνεύμονα

Όπως με την ακτινοθεραπεία, έτσι και με τη χημειοθεραπεία, δεν υπάρχουν σαφή κατώτερα όρια των σπιρομετρικών τιμών και της DLCO, κάτω των οποίων θα πρέπει να αποφεύγεται η χημειοθεραπεία (βαθμός αξιοπιστίας 2+).

Ανεγχείρητες περιπτώσεις καρκίνου - εναλλακτικές λύσεις

- Σε 2000 ασθενείς σταδίου I και IIa που δεν μπορούσαν να εγχειρισθούν λόγω άλλων παθολογικών αιτιών και υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία, αναφέρεται 5ετής επιβίωση 13-19%⁶¹. Αποτελεί επομένως σύσταση για ακτινοβολία των ασθενών που υπάγονται στις ανωτέρω κατηγορίες (βαθμός αξιοπιστίας 1, βαθμός σύστασης B)
- Ο τύπος της ακτινοβολίας που θα χορηγηθεί, συνιστάται να είναι ο CHART (συνεχής, υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία) και όχι η συνήθης κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, καθότι ο τύπος CHART, βελτιώνει τη διετή επιβίωση⁶² (βαθμός αξιοπιστίας 1, βαθμός σύστασης B).

Ποιος θα περιθάλπει και πού τους ασθενείς που υφίστανται χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου πνεύμονα;

Σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας του ACCP που έγιναν δεκτές και από την Ευρωπαϊκή ένωση Καρδιοθωρακοχειρουργών και Ακτινοθεραπευτών, την επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιεί θωρακοχειρουργός και όχι γενικός χειρουργός και στο επιτελείο της προ- και μετεγχειρητικής παρακολούθησης του ασθενούς, θα πρέπει να συμμετέχουν πνευμονολόγος, ακτινοθεραπευτής και χημειοθεραπευτής (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης B). Το κέντρο της χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να είναι εξειδικευμένο σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, καθότι αυτό φαίνεται ότι βελτιώνει όλους

τους μετεγχειρητικούς δείκτες πορείας του ασθενούς (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης B). Το κέντρο αυτό θα πρέπει να εκτελεί άνω των 25 πνευμονεκτομών ανά έτος (και μεγαλύτερο φυσικά αριθμό λοβεκτομών) (βαθμός αξιοπιστίας 2+, βαθμός σύστασης C). Επίσης η ακτινοθεραπεία, θα πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα.

Συνοπτική αναφορά των προϋποθέσεων για τον χειρισμό των ασθενών με πνευμονικό καρκίνο

Η ομάδα ειδικών συμφωνεί στη σημασία του ρόλου των δοκιμασιών σωματικής άσκησης, στην επιλογή των υποψηφίων για χειρουργική αφαίρεση του πνευμονικού καρκίνου. Ως πρόταση για την κατάλληλη δοκιμασία θεωρείται το CPET (κυκλικό εργόμετρο), αλλά εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία ανόδου σκάλας, υπό την προϋπόθεση ότι γίνεται αποδεκτά σωστή η χρήση της.

Τα κατώτερα όρια των λειτουργικών δοκιμασιών τροποποιούνται όπως στο κείμενο αναφέρονται, δεδομένης της καλύτερης τεχνικής προσπέλασης και της καλύτερης μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

Έμφαση δίδεται στον πρώτο αλγοριθμικό πίνακα προσέγγισης του ασθενούς από καρδιολογικής απόψεως, που αναφέρθηκε προηγούμενα. Οι ασθενείς με χαμηλό καρδιακό κίνδυνο, ή υπό σωστά ρυθμιζόμενο με φαρμακευτική αγωγή καρδιολογικό πρόβλημα, παραπέμπονται για πνευμονολογική εκτίμηση, με βάση τον δεύτερο αλγοριθμικό πίνακα. Η πλήρης σπιρομέτρηση και η DLCO θεωρούνται ότι απαραίτητα πρέπει να εκτελούνται σε όλους τους ασθενείς και όσοι εξ αυτών παρουσιάσουν FEV₁ ή DLCO κάτω του 80%, θα πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρες CPET με VO₂ max, ή επί αδυναμίας ανευρέσεως του συγκεκριμένου μηχανήματος, να δοκιμάζονται οι σκάλες (>22m) και εάν δεν αντεπεξέλθει σε αυτό ο ασθενής, τότε οπωσδήποτε να παραπέμπεται για έλεγχο στο CPET.

Θα πρέπει να τονισθεί όμως, ότι η αδυναμία εκτελέσεως όλων των ανωτέρω δοκιμασιών, μπορεί να είναι αποτέλεσμα συμπαρομαρτούντων προβλημάτων υγείας. Στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται ότι μία μείζων χειρουργική επέμβαση στον πνεύμονα (πνευμονεκτομή), θεωρείται ως υψηλού κινδύνου (αφού φυσικά ο ασθενής υποβληθεί, εάν μπορεί σε σπιρομέτρηση- DLCO) και ο ασθενής θα πρέπει να μεταφέρεται μετεγχειρητικά σε ΜΑΦ ή ΜΕΘ⁶³.

Ο λόγος που οι περισσότερες οδηγίες λαμβάνουν ως επίπεδο συστάσεως B ή C και ως αξιοπιστία το 2 και όχι το A και το 1, είναι κυρίως η φύση του αντικειμένου, που καθιστά τις τυχαίοποιημένες μελέτες δύσκολες και μη πρακτικές.

Από μόνη της η ηλικία (>70 ή > 80) δεν θα πρέπει να θεωρείται ως απαγορευτικός παράγων για χειρουργική επέμβαση, αλλά θα πρέπει οι συνυπάρχουσες νόσοι να εξετάζονται πολύ προσεκτικά⁷.

Σε αντίθεση με την πνευμονεκτομή, όπου οι οδηγίες είναι πολύ σαφείς, δεν μπορούν να δοθούν με ανάλογη

ακρίβεια οδηγίες για χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή άλλου είδους χειρουργικών επεμβάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

ERS/ESTS clinical guidelines on the fitness of patients for radical treatment of lung cancer (surgery and chemo-radiotherapy)

Maria Kokosi¹,
Polixeni Batiani¹,
Vlasis Polychronopoulos²

¹Pneumologist Fellow,
²Pneumologist, Director
³rd Pneumology Department,
"Sismanogleio" General Hospital of Athens

Key words:

- chemotherapy
- lung cancer
- pre-operative evaluation
- radical therapy
- radiotherapy

This article constitutes a translation and extensive summary of the guidelines of the article "ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy)", European Respiratory Journal, July 2009;34: 17-41

Correspondence to:

Vlasis Polychronopoulos
³rd Pneumology Department
Sismanoglio General Hospital
E-mail: vlasispo@hotmail.com

SUMMARY. Collaboration of a multidisciplinary team of experts on the functional evaluation of patients with lung cancer was facilitated by the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgery (ESTS), in order to draw up recommendations and provide clinicians with clear, up-to-date guidelines on their fitness for surgery and chemo-radiotherapy. The subject was divided into various different topics, each of which was then assigned to at least two experts. The authors searched the literature according to their own strategies, with no central literature Review and compiled draft reports on each topic, which were then reviewed, discussed and voted on by the entire expert panel. The evidence supporting each recommendation was summarized, and graded as described by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. Clinical practice guidelines were generated and finalized in a functional algorithm for risk stratification of the lung resection candidates, with emphasis on the cardiological evaluation, forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), systematic carbon monoxide lung diffusion capacity (DLCO) and exercise testing. In contrast to lung resection, for which the scientific evidence is more robust, it was not possible to recommend any specific test, cut-off value, or algorithm for chemo-radiotherapy, due to the lack of data. It is highly recommended that patients with lung cancer should be managed in specialized units by experienced multidisciplinary teams. *Pneumon 2010, 23(1):91-102.*

INTRODUCTION

Despite refinement of medical treatment, lung resection remains the only curative treatment for lung cancer. However, since only 20-25% of patients with lung cancer have operable lesions, and because of the widespread use

of neoadjuvant chemotherapy, most patients are treated with chemo- and/or radiotherapy.

The remit of the task force was reassessment of the functional evaluation of patients before surgery for lung cancer, assessment of the acute and long-term risks related to chemoradiotherapy which should be taken into account when elaborating treatment strategy, and formulation of recommendations for patients who are not eligible for surgery.

The guidelines should provide the physician with a basis for evaluation of the benefit/risk ratio related to each therapeutic option offered to the patient.

METHODS

The task force was composed of 14 participants, identified on the basis of their expertise in the area of lung cancer. The subject was divided into several dif-

ferent topics, which were each assigned to at least two experts who searched the relevant literature, made draft reports and solicited comments in advance of the meetings [2008 European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgery (ESTS) congresses] at which the recommendations were reviewed, discussed and voted upon. The recommendations were graded as described by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group (SIGN) (table 1).

CARDIOLOGICAL EVALUATION BEFORE LUNG RESECTION FOR LUNG CANCER

The cardiological evaluation should be based on a well-validated index providing estimates of patient risks, but more detailed evaluation should be based on the characteristics of the individual patient. Detailed evaluation for coronary heart disease is generally not

TABLE 1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) grading system for recommendations in evidence based guidelines

Levels of evidence	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias
2++	1) High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies, or 2) High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Nonanalytical studies, e.g. case reports and case series
4	Expert opinion
Grade of recommendations	
A	1) At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population, or 2) A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	1) A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or 2) Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	1) A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or 2) Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	1) Evidence level 3 or 4, or 2) Extrapolated evidence from studies rated as 2+

*RCT: randomized control trial.

recommended for patients with an acceptable exercise tolerance, such as the ability to walk up two flights of stairs without stopping. Aggressive cardiac interventions should be instituted prior to surgery in patients who would need them irrespective of the surgery, but interventions specifically for surgery are of limited benefit¹. Furthermore, recovery after coronary bypass surgery may take several months, and the need for aggressive anti-platelet therapy presents a major challenge in the perioperative context².

Beta-blockers reduce perioperative myocardial infarction significantly, but the commonly used beta-blocker regimens increase the risk of stroke, presumably due to bradycardia and hypotension, and can increase overall mortality^{3,4}. In patients with very advanced coronary disease, in whom the risks of myocardial infarction are especially high, the cardioprotective benefits of short-acting beta-blockers, whose potential deleterious effects are easier to reverse, may outweigh their bradycardic and hypotensive effects⁵. Alternative adrenergic modulation, such as administration of clonidine and related drugs⁶, may be useful, but larger randomized trials will be required to evaluate the effectiveness of α_2 -adrenergic agonists and statins.

Recommendations for cardiological evaluation before lung resection are given in table 2 and are summarized in an algorithm (figure 1). Patients who are at low cardiological risk or who have optimized cardiological treatment may proceed with the pulmonary evaluation.

PULMONARY EVALUATION BEFORE LUNG RESECTION FOR LUNG CANCER

The predicted post-operative forced expiratory volume in 1 s (ppo)-FEV₁ is pivotal in choosing further tests or excluding patients from operation without further tests⁷. Many case series have shown that the peri-operative risk increases substantially when ppo-FEV₁ is <40% predicted, with reported mortality rates in the range of 16-50%⁸. Nakahara and coworkers found a mortality rate as high as 60% when ppo-FEV₁ was <30% predicted⁹. More recently, Brunelli et al¹⁰, showed that ppo-FEV₁ was not a reliable predictor of complications in patients with pre-operative FEV₁ >70% predicted, and also that in patients with a ppo-FEV₁ <40% predicted, the mortality rate was only 4.8%. These findings have been partly explained by the so-called "lung volume reduction effect" that can reduce the functional loss in patients with moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)^{11,12}.

Immediate post-operative estimation of pulmonary function

Although ppo-FEV₁ is fairly accurate in predicting the definitive residual value of FEV₁ 3-6 months after surgery, it substantially overestimates the actual FEV₁ observed in the initial post-operative days, when most complications occur¹³.

Varela et al¹³ showed also that on post-operative day 1 after lobectomy the actual FEV₁ was 30% lower than predicted, and as a result was a better predictor of complications than ppo-FEV₁^{14,15}. According to these findings, an attempt should be made to predict FEV₁ early after lobectomy and pneumonectomy.

Recommendation: The ppo-FEV₁ should not be used alone to select patients with lung cancer for lung resection, particularly patients with moderate to severe COPD. It tends to underestimate the functional loss in the initial 1-3 postoperative days and does not appear to be a reliable predictor of complications in patients with COPD. A ppo-FEV₁ value of 30% predicted is suggested to be a high risk threshold for this parameter when included in algorithm 2.

Use of DLCO before surgical resection for lung cancer

Early reports demonstrated that the carbon monoxide lung diffusion capacity (DLCO) decreases after lung resection, and that DLCO <40% predicted is associated with a high risk of postoperative mortality. Based on data collected by the panel experts, the limit should be lowered to 30% predicted^{16,12}. DLCO is very important test even in patients with a normal FEV₁ (>80%) or normal FEV₁/FVC ratio (>70%)¹⁶.

Recommendation: DLCO should be measured and evaluated in combination with FEV₁ in algorithm 2 (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

It is suggested that the limit of 40% predicted for the DLCO is high and should be decreased to 30% predicted because of the advancements in preoperative and perioperative technology and surgical technique.

Split function studies

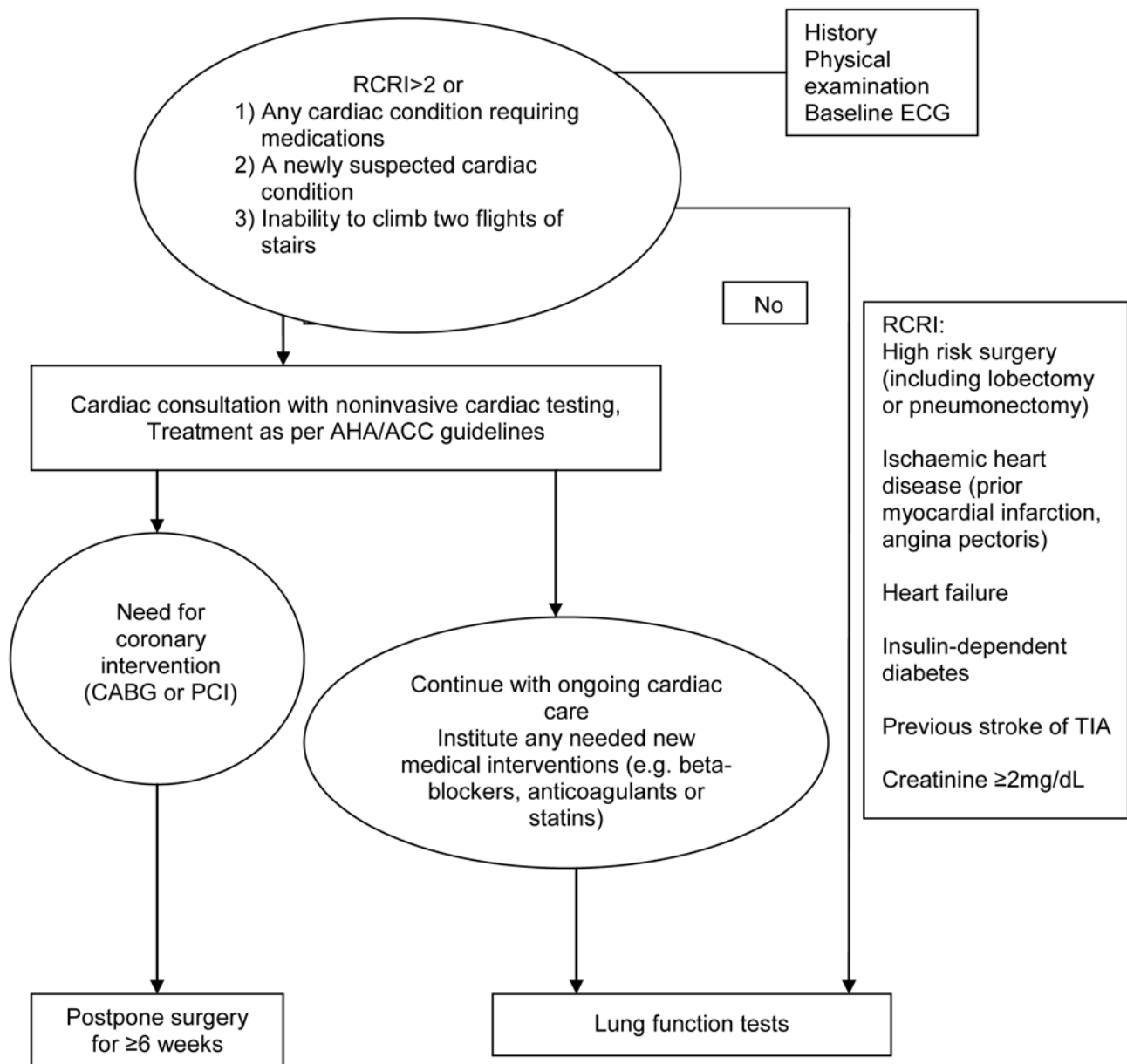
Ventilation scintigraphy and perfusion scintigraphy both provide good prediction of post-operative lung function, but only one of the two is needed as there is no additional benefit in performing both. (Level of evidence 2+).

Teams concerned with research in preoperative evaluation before lung cancer surgery should be encouraged

TABLE 2: Assessing and addressing cardiac fitness for radical lung cancer surgery

Issue	Recommendations and evidence
Estimating pre-operative cardiac risk	
Summary recommendation	Patients should be risk stratified using validated risk indices, which should direct any additional testing (Recommendation grade B, evidence level 2++)
Noninvasive stress test	Patients with: 1) poor functional status (<4 METs) and 1-2 RCRI criteria, and 2) a history of angina or claudication should generally be appropriate for noninvasive testing to assess risks for surgery (Recommendation grade B, evidence level 2++) Patients at >20% risk according to initial estimates (RCRI >3) may still have high peri-operative risk, despite a negative noninvasive study (>5% post-test probability with negative test) (Recommendation grade B, evidence level 2++) However, treatment strategies based on the results of noninvasive testing are not of proven value
Identifying patients with aortic stenosis	Patients with physical findings consistent with aortic outflow tract obstruction should have pre-operative echocardiography (Recommendation grade B, evidence level 2++)
Echocardiography	Pre-operative echocardiography should also be obtained when other valvular disease, left ventricular dysfunction, or pulmonary hypertension is suspected, according to published guidelines (Recommendation grade B, evidence level 2++)
Cardiological approaches for reducing risks	
Patients with hypertension	Anti-hypertensive medications should be administered up until the morning of surgery and be continued orally or intravenously as soon as possible post-operatively (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Patients with pulmonary hypertension or congenital heart disease	Beneficial long-term treatment could be generally recommended during the peri-operative period (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Patients with hypertrophic cardiomyopathy	Management could be similar to the chronic setting (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Patients with heart failure or arrhythmias	Elective surgery could be delayed if heart failure or arrhythmias are unstable, meet accepted criteria for new interventions, or are likely to represent inadequately treated ischaemic heart disease. Optimal management of patients with stable heart failure or adequately treated arrhythmias could adhere to published guidelines (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Pulmonary artery catheterization	Few, if any, non-cardiac surgery patients must receive routine pulmonary artery catheterization (Recommendation grade A, evidence Level 1++)
Peri-operative beta blockade	Patients with ischaemic heart disease generally do not benefit from newly prescribed peri-operative beta blockade (Recommendation grade A, evidence Level 1++), but beta blockers should be continued in patients who are already taking them (Recommendation grade B, evidence Level 2++) and may be beneficial as new therapy in very high-risk patients (Recommendation grade B, evidence Level 1)
Peri-operative a-adrenergic modulation	Modulation of the a-adrenergic systems with drugs such as clonidine may be beneficial for vascular surgery but are of less certain benefit for other operations (Recommendation grade A, evidence Level 1+)
Other anti-ischaemic medication	Prophylactic nitrates can reduce ischaemia but not major events; prophylactic calcium channel blockers are of uncertain benefit (Recommendation grade B, evidence Level 2++)
Peri-operative use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	Statin lipid-lowering agents could be started before non-cardiac surgery whenever long-term lipid-lowering therapy is indicated (Recommendation grade D, evidence Level 4)
Peri-operative coronary revascularisation	Patients at high risk clinically or based on noninvasive testing must be considered for diagnostic catheterization. Coronary revascularization must be recommended only for patients who would benefit in the absence of the planned surgery of lung (Recommendation grade A, evidence Level 1++)

METs: metabolic equivalents, RCRI: revised cardiac risk index, HMG-CoA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A



AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation, CABG: coronary artery bypass graft - PCI: primary coronary intervention, RCRI: Revised Cardiac Risk Index -TIA: transient ischaemic attack.

FIGURE 1: Algorithm for cardiac assessment before lung resection in lung cancer patients.

to use quantitative CT, MRI or SPECT. (Level of evidence 2+).

Exercise tests: systematic or selective?

The aim of exercise testing is to stress the overall cardiopulmonary/systemic oxygen delivery systems and estimate the physiological reserve that may be available after surgery. During exercise, the lung experiences

increases in ventilation, oxygen uptake, carbon dioxide output and blood flow similar to those observed during the post-operative period after lung resection.

A recently published meta-analysis showed that the exercise capacity, expressed as VO₂, peak is lower in patients who develop post-operative cardiorespiratory complications after lung resection¹⁷.

Several authors have found a good correlation between

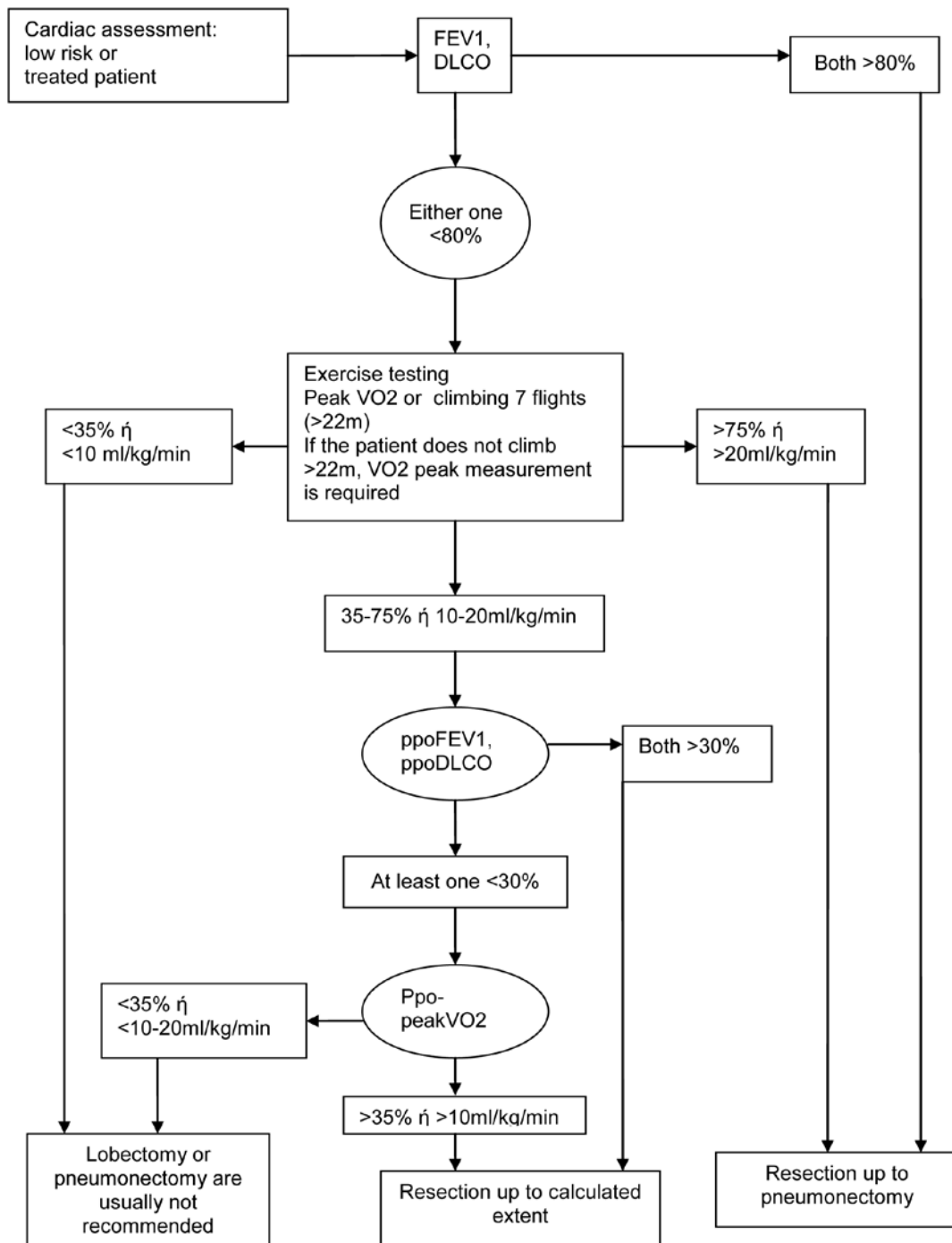


Figure 2. Algorithm for assessment of cardiopulmonary reserve before lung resection in patients with lung cancer.

a low VO_2 peak (% of predicted) and poor post-operative outcome^{18,19}. It is generally reported that a value <50-60% predicted increases the surgical mortality risk. Surgical treatment was contraindicated for patients with a VO_2 peak <40% or <10 ml/kg/min. Patients who had a VO_2

peak <16 mL/kg/min or <20 mL/kg/min-1 were more likely to suffer complications^{19,20}.

Recommendation: Exercise tests are indicated for all patients undergoing surgery for lung cancer with FEV1 or DLCO <80% of normal values. (Level of evidence 2++,

grade of recommendation B).

Low-technology exercise

Distance walked in 6-12 min has been shown to be highly reliable in estimating VO₂ peak in healthy subjects, patients with COPD and transplant candidates, but non-unequivocal findings have been published regarding its association with post-operative outcome after lung resection²¹⁻²³.

Several papers have reported the effectiveness of the stair climbing test in predicting major cardiopulmonary complications after lung resection. Patients climbing <12 m had two-fold and 13-fold higher rates of complications and mortality, compared to those climbing >22 m (<1% mortality rate); even in patients with pro-FEV₁ and/or pro DLCO <40% predicted, the mortality rate in those climbing >22 m was zero²⁴.

It has been reported that oxygen desaturation <90% during standardized incremental cycle ergometry was not a significant predictor of post-operative cardiopulmonary morbidity²⁵. It was recently found, however, that a desaturation of >4% was significantly associated with post-operative complications, even after adjusting for other factors with regression analysis²⁶.

Recommendation: The stair climbing test (height of ascent >22 m) should be used as a first-line functional screening test to select patients who can safely undergo operation or to identify those who need more sophisticated exercise testing. (Level of evidence 2++, grade of recommendation C).

The role of cardiopulmonary exercise testing (CPET)

In CPET, maximal or symptom-limited exercise is performed, usually on a bicycle or treadmill. CPET is performed in a controlled environment with continuous monitoring of various parameters; VO₂ peak is the single most important parameter as a direct measure of exercise capacity. CPET not only allows assessment of overall cardiopulmonary reserves but, in the case of limitation of exercise capacity, it also enables elucidation of the reason for this, such as pulmonary, cardiovascular or musculoskeletal limitations.

There is currently wide consensus that values of VO₂ peak of >20 mL/kg/min qualify the patient for lung resection procedures up to pneumonectomy, whereas values <10 mL/kg/min indicate a high risk for any level of resection. Expressed as per cent of predicted the respective values are >75% and <40% predicted. CPET

should be performed according to the published ATS guidelines²⁷.

Recommendation: CPET is performed in controlled environment, and is reproducible and safe. VO₂ peak measured during an incremental exercise on treadmill or cycle should be regarded as the most important parameter to consider as a measure of exercise capacity and it is highly predictive of post-operative complications. (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

The following basic cut-off values for VO₂ peak should be considered: >75% predicted or >20 mL/kg/min qualifies for pneumonectomy; <35% or <10 mL/kg/min indicates high risk for any resection. The evidence is not sufficient to recommend separate cut-off values for lobectomy.

Wang et al found, in 57 patients, that the increase in DLCO from rest to 70% of maximal workload was the best pre-operative predictor of post-operative complications, followed by VO₂ peak measurement²⁸.

PATIENT CARE MANAGEMENT

The role of rehabilitation before and after lung resection surgery

Pulmonary rehabilitation is effective in respiratory patients with disability.

Chest physiotherapy was found to be more effective than incentive spirometry in reducing the rate of pulmonary atelectasis after lobectomy. Pre-operative inspiratory muscle training may decrease the prevalence of late complications after cardiac surgery^{29,30}.

Comprehensive pulmonary rehabilitation was shown to improve VO₂ rate before surgery in patients with COPD who had low VO₂ (15 mL/kg/min), reducing late complications and not influencing operability and prognosis³¹. Pre-operative training programmes have led to a reduction of the length of hospital stay and complications in patients with COPD operated on for lung cancer³².

Recommendation: For smokers, smoking cessation of sufficient duration (2-4 weeks) before surgery should be recommended, since it may decrease post-operative complications. (Level of evidence 2+, grade of recommendation B).

Early pre- and post-operative rehabilitation should be recommended, since it may produce functional benefits in patients with resectable lung cancer. (Level of evidence 2+, grade of recommendation C).

Although lacking accuracy for assigning specific risk for individual patients, models incorporating functional

characteristics, comorbidity factors, and surgical variables are valid and useful tools for predicting relative operative death or major cardiopulmonary complications in groups of patients.

Do we need to send all patients with thoracotomy to the intensive care unit (ICU)?

Systematic admission to the ICU after thoracotomy should not be recommended. (Level of evidence 2++, grade of recommendation C).

Patients undergoing complex pulmonary resection, those with marginal cardiopulmonary reserve and those with moderate to high risk (i.e., patients with coronary disease, EF <40%, arrhythmia, symptomatic cerebrovascular disease, FEV₁ <50% predicted, central or obstructive sleep apnoea, VO₂ max <15ml/kg/min, liver dysfunction, pneumonectomy or bilobectomy) should be admitted to a high dependency unit (HDU). (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

Residual function and quality of life (QoL) after radical treatment

Many studies have shown that after lobectomy there is a disproportionate functional early loss. FEV₁, DLCO and VO₂ peak may reach values as high as 90-95% of preoperative values, 3-6 months after operation³³⁻³⁶. In general, exercise tolerance displays more complete recovery compared to airflow and gas exchange capacities, presumably due to other compensatory mechanisms related to the cardiovascular system and the peripheral oxygen extraction capacity.

Several studies have shown that lung resection is associated with a transient worsening of QoL one month following the operation, but with most of the scales returning to pre-operative values after 3-6 months. An exception to this trend is represented by patients undergoing pneumonectomy, who display a persistent deterioration of physiological and mental QoL^{37,38}. With the exception of DLCO, the objective measures of cardiorespiratory function do not appear to correlate well with QoL which mainly depends on the patients' symptoms such as dyspnea and post-thoracotomy pain^{33,39,40}.

Surprisingly, elderly patients and those considered at increased surgical risk showed no difference in the post-operative physiological and mental QoL status from those of lower risk counterparts³⁸.

Recommendation: Specific QoL instruments should always be used for QoL evaluation. Perception of symp-

toms has been reported to be more important for QoL, implying the need for monitoring respiratory symptoms and pain after thoracotomy or chemotherapy. (Level of evidence 2+).

SURGICAL TECHNIQUES IN LUNG CANCER

Combined cancer surgery and lung volume reduction surgery (LVRS)

A subgroup of patients with upper lobe emphysema appeared to be the ideal candidates for lung volume reduction surgery (LVRS) with significant improvement in exercise capacity and survival despite their severe pre-operative pulmonary function defect (PFTs). After anatomical lobectomy, patients with normal or mildly diseased lungs have the greatest post-operative decrease in FEV₁, whereas those with poor baseline function present minimal change or even improvement in post-operative FEV₁.

Accurate estimation of post-operative pulmonary function should take into account the effect of deflating the over-expanded thorax and reinflating perfused lung areas. Quantitative imaging techniques (ventilation and perfusion scintigraphy) may provide useful information about these effects⁴⁵.

Recommendation: Consideration of fitness for surgery should acknowledge the effects of lobar LVRS in patients with severe COPD and early lung cancer stages: resecting a hyperinflated and poorly perfused tumour-containing lobe can outweigh any loss of function or the risks of major adverse events. (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

Surgical techniques characterized by minor degrees of intervention (segmentectomy and wedge resection)

Comparison of effectiveness (regarding the likelihood of recurrence) between wedge resection and lobectomy showed 38/122 recurrence for wedge resection and 23/125 for lobectomy⁴⁶, but other studies show equivalent survival⁴⁷. In patients with lung cancer who have low reserves, it appears that segmentectomy offers similar survival to lobectomy with less stress on respiratory function⁴⁸. Comparison of the outcome of wedge resection and segmentectomy shows that in tumours of 2-3 cm in diameter segmentectomy is associated with less recurrences⁴⁹, while for tumours smaller than 2 cm it appears that wedge resection offers similar survival to segmentectomy⁵⁰.

Recommendation

A) Segmentectomy can be carried out:

- In patients with stage 1A cancer (2-3 cm tumour) with margins of resection of >1cm (Level of evidence 2, grade of recommendation D)
- In patients with stage 1 cancer with poor functional capacity (Level of evidence 2, grade of recommendation D)
- In patients who have undergone a prior lobectomy (Level of evidence 2, grade of recommendation D)

B) Wedge resection can be carried out:

- In patients with stage 1A cancer (1-2 cm tumour) (Level of evidence 2, grade of recommendation D)
- For a small (<2cm) peripheral adenocarcinoma with an air-containing image (ground glass opacity) on HRCT. (Level of evidence 2, grade of recommendation D)

CHEMO-RADIOTHERAPY IN LUNG CANCER

Neoadjuvant chemotherapy for lung cancer may have several advantages, including: 1) more efficacious distribution of the chemotherapeutic agent prior to surgical manipulation; 2) *in vivo* testing of the chemotherapeutic agent; 3) follow-up not hindered by the residual effects of chemo- or radiotherapy administered after surgery.

The evidence from randomized phase III trials indicates improved resectability after chemotherapy and suggests a marginal survival advantage for lobectomy⁵¹.

Significantly overall morbidity and mortality rates have been reported for pneumonectomy after chemotherapy, and in particular, for right pneumonectomy^{52,53}.

Induction of chemo-radiotherapy may, however, be a prelude to significant morbidity and mortality, although recent evidence from institutional studies shows increased safety in adding radiotherapy to chemotherapy induction regimens^{54,55}. A prospective randomised trial powered on post-operative morbidity and mortality is needed to compare chemotherapy versus chemo-radiotherapy followed by surgery.

Radiotherapy of the lung may cause radiation pneumonitis in 5-15% of patients with lung cancer⁵⁶. Several chemotherapeutic agents are known sensitizers to radiotherapy, including, among others, doxorubicin, taxanes, mitomycin, vinorelbine, gemcitabine and platinum derivatives⁵⁷.

Recommendation: After induction chemotherapy and/or radiotherapy, a new functional evaluation (par-

ticularly of DLCO) before surgery is recommended. (Level of evidence 2+, grade of recommendation C).

Statements

The addition of induction chemotherapy to surgical resection of a degree less than pneumonectomy does not significantly increase morbidity and mortality. (Level of evidence 1).

The addition of radiotherapy to neoadjuvant chemotherapy followed by pneumonectomy increases mortality. (Level of evidence 1).

The effects of radiotherapy on pulmonary function

It is generally assumed that patients with preexisting pulmonary disease, particularly COPD, are at increased risk of radiation morbidity⁵⁸.

In reports based not exclusively on patients with lung cancer, low arterial oxygen tension value (<80mmHg) and low DLCO have been associated with increased lung toxicity and morbidity^{59,60}. A model including pre-radiation lung volumes and DLCO could not segregate patients at high risk from those at low risk for radiation pneumonitis.

The effects of chemotherapy on pulmonary function

Safe lower limits of respiratory function (FEV₁ or DLCO) for radical chemotherapy have not been defined as they have for surgery. (Level of evidence 2++).

The patient at prohibitive surgical risk: alternatives to surgery

- 1) Among 2000 patients with medically inoperable lung cancer stage I and IIA treated with radiation alone, survival was 13-19% at 5 years. Radiation alone for medically inoperable NSCLC must be regarded as the best established alternative treatment to surgery. (Level of evidence 1, grade of recommendation B).
- 2) The use of CHART (continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy) must be preferred to conventional radiotherapy as it improves 2 year survival. (Level of evidence 1, grade of recommendation B)⁶¹.

Recommendations

- 1) For medically inoperable NSCLC, radiation alone must be regarded as the best established alternative treatment to surgery. (Level of evidence 1, grade of recommendation B).
- 2) The use of continuous, hyperfractionated, acceler-

ated radiotherapy (CHART) must be preferred to conventional radiotherapy, as it achieves better local control rates and survival. (Level of evidence 1, grade of recommendation B).

WHO SHOULD TREAT THORACIC PATIENTS AND WHERE SHOULD THEY BE TREATED?

According to the ACCP guidelines (accepted by ESTS and the EORTC Radiotherapy Group), qualified thoracic surgeons achieved better results than nonspecialized surgeons in terms of perioperative mortality and resection rates.

The management of patients with lung cancer must be undertaken by a multidisciplinary team (ideally a thoracic surgeon specializing in lung cancer, a medical oncologist and a pulmonologist). (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

The surgical treatment of lung cancer patients must be performed in specialized centres by qualified thoracic surgeons, since specialization has been shown to have a positive impact on resectability, postoperative mortality and long-term survival. (Level of evidence 2++, grade of recommendation B).

Lung cancer surgery should be performed in centres with an adequate volume of cases (minimum surgical volume of 20-25 major lung resections per year); lobectomy or pneumonectomy, should be advised). (Level of evidence 2++, grade of recommendation C).

Radiotherapy should be applied by radiotherapists in centres that routinely treat patients by this combined modality.

ALGORITHM FOR THE ASSESSMENT OF RISK BEFORE LUNG RESECTION

The panel of experts agreed to emphasise the role and importance role of exercise tests in the preoperative assessment of candidates for lung resection. As cycle-ergometry may be not readily available in some centres, a low-technology exercise test, such as the stair climbing test, has been proposed as a possible surrogate and as a first-line screening ergometric step in the algorithm, with the strong recommendation, however, that if the performance on the stair climbing test is poor, patients need to be referred for formal CPET.

Owing to the advances in surgical techniques and the ongoing improvement in post-operative care, the

limits of functional operability are constantly being lowered. The algorithm emphasizes the importance of a preliminary cardiological assessment. Those patients at low cardiological risk or with optimized cardiological treatment may proceed with pulmonary evaluation. Complete spirometry and DLCO assessment is recommended for all patients. All those patients with either FEV₁ or DLCO or both <80% predicted should undergo an ergometric assessment. Ideally, a format CPET with VO₂ peak measurement should be performed. A low-technology exercise test, preferentially stair climbing, may be used as a screening test. Those patients showing suboptimal performance (<22m) on tests for stair climbing should have a formal CPET.

A limitation of such an algorithm, which is centred on ergometric evaluation, may be that a certain proportion of lung resection candidates may be unable to perform any type of reliable exercise test due to concomitant incapacitating comorbidities. Such patients have been shown to have an increased risk of death after major lung resection and, after a careful selection based on the available cardiac and pulmonary parameters, they should be regarded as high-risk patients and monitored in an advanced care management setting.

Most of the evidence in these guidelines is of level 2, and most of the recommendations are graded at B or C levels. This is mainly due to the nature of the subject, which makes the design of randomized trials difficult and impractical.

Age alone [elderly (>70 yrs) or very elderly (>80 yrs) should not be used as selection criteria for surgery. The increased risk for radical treatment observed in elderly patients is probably a function of their underlying comorbidities. In contrast to suitability for lung resection, for which the scientific evidence is more robust, the panel was unable to recommend any specific test, cut-off value, or algorithm for chemo-radiotherapy, owing to lack of relevant data.

REFERENCES

1. McFalls EO, Ward HB, Morits TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *NEJM* 2004; 351:2795-2804.
2. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(Suppl. 6):299S-339S.
3. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk

- patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *NEJM* 1999; 341:1789-1794.
4. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative betablockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332:1482.
 5. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839-1847.
 6. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, et al. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101:284-293.
 7. Codice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2th Edition). *Chest* 2007; 132(Suppl 3):161-177S.
 8. Bollinger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *AJRCCM* 1995; 151:1472-1480.
 9. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thor Surg* 1988; 46:549-552.
 10. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thor Surg* 2002; 74:999-1003.
 11. Varela G, Brunelli G, Rocco G et al. Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy. *Ann Thor Surg* 2007; 84:417-422.
 12. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *EJ Cardiothor Surg* 2006; 29:567-570.
 13. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *EJ Cardiothor Surg* 2006; 30:644-648.
 14. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Measured FEV1, in the first postoperative day, and not ppo FEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection. *EJ Cardiothor Surg* 2007; 31:518-521.
 15. Brunelli A, Varela G, Rocco G, et al. A model to predict the immediate postoperative FEV1 following major lung resections. *EJ Cardiothor Surg* 2007; 32:783-786.
 16. Ferguson MK, Reeder LB, Mick R. Optimizing selection of patients for major lung resection. *J Thorac Cardio Surg* 1995; 109:275-281.
 17. Benzo R, Kelly GA, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: a meta-analysis. *Resp Med* 2007; 101:1790-1797.
 18. Win T, Jackson A, Sharples L, et al. Cardiopulmonary exercise tests and lung cancer surgical outcome. *Chest* 2005; 127:1159-1165.
 19. Loewen GM, Watson D, Kohman L, et al. Preoperative exercise VO2 measurement for lung resection candidates: results of Cancer and Leucemia Group B Protocol 9238. *J Thor Onc* 2007; 2:619-625.
 20. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, et al. Peak oxygen consumption during cardiopulmonary exercise test improves risk stratification in candidates to major lung resection. *Chest* 2008; [Epub ahead of print PMID: 19029436].
 21. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, et al. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992; 102:1774-1779.
 22. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K, et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *AJRCCM* 1994; 150:947-955.
 23. Bagg LR. The 12-min walking distance; its use in the preoperative assessment of patients with bronchial carcinoma before lung resection. *Respiration* 1984; 46:342-345.
 24. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. *Ann Thor Surg* 2008; 86:240-247.
 25. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ, et al. Standardized exercise oximetry predicts postpneumonectomy outcome. *Ann Thor Surg* 1997; 64:328-332.
 26. Brunelli A, Refai M, Xiume F, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and complications after major lung resections. *EJ Cardiothor Surg* 2008; 33:77-82.
 27. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *AJRCCM* 2003; 167:211-277.
 28. Wang JS, Abboud RT, Evans KG, et al. Role of CO diffusing capacity during exercise in the preoperative evaluation for lung resection. *AJRCCM* 2000; 162: 1435-1444.
 29. Varela G, Ballesteros E, Jimenez MF, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylactic respiratory physiotherapy in pulmonary lobectomy. *EJ Cardiothor Surg* 2006; 29:216-220.
 30. Hulzebos EH, Helders PJ, Favie NJ, et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296:1851-1857.
 31. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *EJ Cardiothor Surg* 2008; 33:95-98.
 32. Sekine Y, Chino M, Iwata T, et al. Preoperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:237-243.
 33. Larsen KR, Svendsen UG, Milman N, et al. Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann Thor Surg* 1997; 64:960-964.
 34. Win T, Groves AM, Ritchie AJ, et al. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in the lung cancer patients. *Resp Care* 2007; 52:720-726.
 35. Brunelli A, Xiume F, Refai M, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis. *Chest* 2007; 131:141-147.
 36. Bollinger CT, Jordan P, Soler M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *ERJ* 1996; 9:415-421.
 37. Sugimura H, Yang P. Long-term-survivorship in lung cancer :

- a review. *Chest* 2006; 129:1088-1097.
38. Brunelli A, Socci L, Refai M, et al. Quality of life before and after major lung resection for lung cancer: a prospective follow-up analysis. *Ann Thor Surg* 2007; 84:410-416.
 39. Handy JR, Asaph JW, Skokan L, et al. What happens to patients undergoing lung cancer surgery? Outcomes and quality of life before and after surgery. *Chest* 2002; 122:21-30.
 40. Sarna L, Padilla G, Holmes C, et al. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2920-2929.
 41. Meyers BF, Yusen RD, Guthrie TJ, et al. Results of lung volume reduction surgery in patients meeting a national emphysema treatment trial high-risk criterion. *J Thor Cardiovasc Surg* 2004; 127:829-835.
 42. DeRose JJ Jr, Argenziano M, El-Amir N, et al. Lung reduction operation and resection of pulmonary nodules in patients with severe emphysema. *Ann Thor Surg* 1998; 65:314-318.
 43. Baldi S, Ruffini E, Harari S, et al. Does lobectomy for lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease affect lung function? A multicenter national study. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005; 130:1616-1622.
 44. Subotic DR, Mandaric DV, Eminovic TM, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on postoperative lung function and complications in patients undergoing operations for primary non-small cell lung cancer. *J Thor Card Surg* 2007; 134:1292-1299.
 45. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, et al. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT, and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:400-408.
 46. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:615-622.
 47. Griffin JP, Eastridge CE, Tolley EA, et al. Wedge resection for non-small cell lung cancer in patients with pulmonary insufficiency: prospective ten-year survival. *J Thor Onc* 2006; 1:960-964.
 48. Martin-Ucar AE, Nakas A, Pilling JE, et al. A case-matched study of anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *EJ Cardiothor Surg* 2005; 27:675-679.
 49. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thor Cardiovasc Surg* 2005; 129: 87-93.
 50. Nakayama H, Yamada K, Saito H, et al. Sublobar resection for patients with peripheral small adenocarcinomas of the lung: surgical outcome is associated with features on computed tomographic imaging. *Ann Thor Surg* 2007; 84:1675-1679.
 51. Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systemic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thor Onc* 2006; 1:611-621.
 52. Martin J, Ginberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risk of right pneumonectomy. *Ann Thor Surg* 2001; 72:1149-1154.
 53. Stamatis G. Risks of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Thor Surg Clin* 2008; 18:71-80.
 54. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/ NVALT 2/ EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
 55. Garrido P, Gonzalez-Larriba JL, Insa A, et al. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non-small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901. *J Clin Onc* 2007; 25: 4736-4742.
 56. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1995; 31:1187-1203.
 57. Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? *Ann Thor Surg* 2004; 77:260-265.
 58. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS, et al. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2005; 62:639-644.
 59. Abratt RP, Willcox PA, Smith JA. Lung cancer in patients with borderline lung functions - zonal lung perfusion scans at presentation and lung function after high dose irradiation. *Radioth Onc* 1990; 19:317-322.
 60. Videtic GM, Stitt LW, Ash RB, et al. Impaired diffusion capacity predicts for decreased treatment tolerance and survival in limited stage small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Lung Cancer: Amsterdam* 2004; 43:159-166.
 61. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56:628-638.
 62. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radioth Onc* 1999; 52:137-148.
 63. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, et al. Inability to perform maximal stair climbing test before lung resection: a propensity score analysis on early outcome. *EJ Cardiothor Surg* 2005; 27:367-372.