

Lek. med. Bartłomiej Gałęcki

**"Ocena przydatności staplera rotikularnego w zaopatrzeniu
kikutu oskrzela głównego po lewostronnej pneumonektomii"**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Mariusz Kasprzyk



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Podziękowania

Panu dr hab. n. med. Mariuszowi Kasprzykowi za nieocenioną pomoc w rozwijaniu moich umiejętności zawodowych i realizacji badań naukowych, a w szczególności za pomoc w opracowaniu niniejszej rozprawy doktorskiej

Panu prof. dr hab. n. med. Wojciechowi Dyszkiewiczowi, Kierownikowi Kliniki Torakochirurgii za życzliwość, możliwość zdobywania doświadczeń w dziedzinie chirurgii klatki piersiowej, za natchnienie i mobilizację do realizacji badań naukowych oraz możliwość pracy w niezastąpionym zespole

Moim Rodzicom i Dziadkom

Spis treści

1.	Wstęp.....	7
1.1	Epidemiologia raka płuca	7
1.2	Diagnostyka	8
1.3	Podział histologiczny nowotworów płuca i wybrane aspekty biologii molekularnej	9
1.4	Ocena stopnia zaawansowania choroby	11
1.5	Sposoby leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.....	15
1.5.1	Leczenie chirurgiczne.....	15
1.5.2	Leczenie systemowe oraz radioterapia.....	16
1.6	Rokowanie	17
1.7	Pneumonektomia	18
2.	Cel pracy	23
3.	Materiał i metody badawcze	24
4.	Wyniki badań	32
4.1	Wiek i płeć	32
4.2	Technika zaopatrzenia kikuta oskrzela	33
4.3	Parametry spirometryczne	37
4.4	Badania laboratoryjne	40
4.5	Stopień zaawansowania raka wg pTNM	42
4.6	Choroby współistniejące (cukrzyca, POCHP) i przewlekła sterydoterapia	44
4.7	Zakres operacji (pneumonektomia wewnątrzosierdziowa, rozszerzona pneumonektomia)	47
4.8	Powikłania pooperacyjne	50
5.	Dyskusja	53
5.1	Przyczyny powstania przetoki oskrzelowo - opłucnowej	54
5.2	Sposób zaopatrzenia kikuta oskrzela	55
5.3	Sposób wzmocnienia kikuta oskrzela	58
5.4	Choroby współistniejące	60
5.5	Wiek oraz płeć w korelacji z występowaniem przetoki oskrzelowo-opłucnowej	62
5.6	Badania laboratoryjne	62
5.7	Badania spirometryczne	63
5.8	Wewnątrzosierdziowa pneumonektomia	63
5.9	Krwawienie śród- i pooperacyjne oraz przedłużona wentylacja	64
5.10	Stopień zaawansowania raka wg TNM	65
6.	Wnioski	67

7. Spis rycin.....	68
8. Spis tabel	69
9. Streszczenie	70
10. Abstract	72
11. Piśmiennictwo	74

WYKAZ SKRÓTÓW ZASTOSOWANYCH W PRACY

EBUS-TBNA	wewnątrzoskrzelowa ultrasonografia z biopsją przezoskrzelową (ang. endobronchial ultrasound - transbronchial needle aspiration)
EUS-FNA	endoskopowa ultrasonografia przezprzełykowa z biopsją cienkoigłową (ang. endoscopic ultrasound - fine needle aspiration)
EKG	elektrokardiogram
ESTS (ang.	Europejskie Towarzystwo Chirurgów Klatki Piersiowej European Society of Thoracic Surgeons)
FEV1 forced	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang.: expiratory volume 1. second)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang.: forced vital capacity)
FEV1/FVC	test Tiffeneau (iloraz FEV1 i FVC)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KT	komputerowa tomografia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
OAIIT	oddział anestezjologii i intensywnej terapii

POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PET-CT	pozytonowa emisyjna tomografia sprzężona z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography - computed tomography)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
TIVA	całkowite znieczulenie dożylne (ang.: total intravenous anesthesia)

1. Wstęp

1.1 Epidemiologia raka płuca

Rak płuca jest zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet jednym z najgroźniejszych i najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. Stanowi przyczynę największej liczby zgonów wśród pacjentów onkologicznych w krajach wysokorozwiniętych [1]. Według najnowszych danych opublikowanych przez International Agency for Research on Cancer (IARC) w 2018 roku odnotowano 1,8 mln przypadków zachorowań na raka płuca na świecie, co stanowi 11,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe oraz 1,6 mln zgonów (18,4% zgonów z powodu nowotworów złośliwych) [2]. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za 2017 rok wynika, iż rak płuca jest w Polsce nadal najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Częstość zachorowań na raka płuca w Polsce w 2017 r. wyniosła 16,7% wśród mężczyzn i 9,4% wśród kobiet, a umieralność odpowiednio 28,4% i 17,4% [3]. Zarówno u mężczyzn jak i kobiet rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych. Ryzyko zachorowania na nowotwór płuca jest 3 razy większe u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność i umieralność na raka płuca maleje w ostatnich latach u mężczyzn i jednocześnie wzrasta u kobiet. Większość zachorowań występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem osiągając szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, a u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia i zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na składniki dymu tytoniowego (90% zachorowań), a w mniejszym stopniu od czynników genetycznych oraz fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych takich jak: azbest, chrom, arsen, krzemionka, radon, węglowodory aromatyczne, promieniowanie jonizujące.

1.2 Diagnostyka

Rak płuca przez długi czas przebiega bezobjawowo, a pojawienie się dolegliwości może świadczyć o znacznym zaawansowaniu procesu rozrostowego. Najczęstszym objawem jest kaszel (45-75% chorych), a w dalszej kolejności duszność (30-50%), ból w klatce piersiowej (25-50%) i krwiotłucie (19-29%). Do innych objawów raka płuca można zaliczyć: chrypkę, bóle barku (guz Pancoasta), stany podgorączkowe, osłabienie, spadek masy ciała, brak apetytu oraz objawy związane z przerzutami w innych narządach (np. bóle kostne, bóle głowy, nudności, wymioty) bądź objawy związane z zespołami paranowotworowymi (15% chorych) [4].

Do najczęstszych odchyłeń w badaniu przedmiotowym zalicza się: osłabienie szmeru płucznego, stłumienie odgłosu opukowego, świsty, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych), cechy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk i zasinienie twarzy, szyi i górnej części klatki piersiowej z poszerzeniem naczyń żylnych tych okolic), objawy zespołu Hornera (opadanie powieki, zwężenie źrenicy i cofnięcie się gałki ocznej). Wystąpienie w/w odchyłeń w badaniu fizykalnym, a szczególnie asymetrycznych objawów osłuchowych powinno bezwzględnie skłonić do przeprowadzenia dalszej diagnostyki.

Diagnostyka raka płuca opiera się na badaniach obrazowych oraz badaniach mających na celu uzyskanie materiału do badania histopatologicznego. Najważniejszym badaniem wykorzystywanym w diagnostyce obrazowej raka płuca jest tomografia komputerowa z dożylnym podaniem środka kontrastowego (TK). Badanie to powinno być wykonane u każdej osoby z podejrzanymi objawami lub odchyleniami w badaniu przedmiotowym. Tomografia komputerowa pozwala z dużym prawdopodobieństwem potwierdzić lub wykluczyć obecność procesu rozrostowego w obrębie klatki piersiowej, obrazuje stan węzłów chłonnych śródpiersia oraz daje pogląd na możliwości radykalnego leczenia operacyjnego i zakres ewentualnej resekcji. U każdego chorego kwalifikowanego do leczenia chirurgicznego lub radykalnej chemioradioterapii należy wykonać pozytonową emisyjną tomografię (PET/CT) celem oceny stanu węzłów chłonnych śródpiersia oraz wykluczenia przerzutów odległych [5].

Najważniejszymi badaniami pozwalającymi na pobranie materiału tkankowego lub komórkowego u chorych z podejrzeniem raka płuca są bronchofiberoskopia i biopsja przezklatkowa guza płuca pod kontrolą tomografii komputerowej. Wziernikowanie drzewa oskrzelowego należy wykonać u każdego chorego, nie tylko w celu pobrania materiału do badania histopatologicznego, ale także celem określenia zakresu planowanej resekcji. Do arsenału zabiegów endoskopowych wykorzystywanych w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania raka płuca wprowadzono w ostatnich latach nowoczesne metody diagnostyczne takie jak: EBUS (ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa), EUS (ultrasonografia wewnątrzprzełykowa), bronchofiberoskopia autofluorescencyjna, kriobiopsja oraz nawigacja elektromagnetyczna. Do biopsji przezklatkowej kwalifikowani są chorzy z guzami położonymi obwodowo w mięszu płuca. Należy pamiętać, że w ok. 30% przypadków biopsja jest powikłana odłą opłucnową (10-15% chorych wymaga drenażu jamy opłucnej). Inne mniej lub bardziej inwazyjne metody mające zastosowanie w diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania raka płuca to: punkcja jamy opłucnej lub worka osierdziowego, biopsja nadobojczykowych węzłów chłonnych, mediastinoskopia, wideotorakoskopia czy torakotomia diagnostyczna.

1.3 Podział histologiczny nowotworów płuca i wybrane aspekty biologii molekularnej

80% wszystkich rozpoznanych nowotworów płuca należy do grupy raków niedrobnokomórkowych (NDRP). Najczęściej rozpoznawane są cztery typy histologiczne raka płuca: rak gruczołowy (45% przypadków), rak płaskonabłonkowy (30%), rak drobnokomórkowy (15%) i rak wielkokomórkowy (10%). Pozostałe typy histologiczne pierwotnego raka płuca stanowią mniej niż 1% przypadków [6]. Aktualnie obowiązującą klasyfikację histologiczną nowotworów płuca i opłucnej opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia przedstawiono w Tab. 1. Została ona zmodyfikowana w 2015 r., a modyfikacje dotyczyły przede wszystkim podziału raków gruczołowych.

Tabela 1 Klasyfikacja histologiczna nowotworów płuca i opłucnej

wg WHO z 2015 r

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>) Zmiany przedinwazyjne — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokrynne	Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) Rak wielkokomórkowy (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynnokomórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

Rak płuca może rozwijać się w okolicy przywnękowej (lokalizacja centralna dotyczy przede wszystkim raka płaskonabłonkowego) lub w obwodowych częściach miąższu płuca (położenie obwodowe jest charakterystyczne dla raków gruczołowych). Szerząc się miejscowo nacieka

okoliczne struktury anatomiczne takie jak przepona, ściana klatki piersiowej, osierdzie, duże naczynia śródpiersia, tchawica, przełyk czy kręgosłup. Rozprzestrzenia się drogą naczyń limfatycznych zajmując regionalne węzły chłonne (węzły wewnątrzplucne i wnęki płuca- grupa N1 oraz węzły śródpiersia- grupa N2 i N3), a w dalszej kolejności węzły nadobojczykowe i szyjne, przy czym kolejność zajęcia węzłów jest często trudna do przewidzenia (tzw. „przerzuty skaczące”, np. przerzuty w węzłach grupy N2 lub N3 z pominięciem stacji N1). Przerzuty odległe pojawiają się przede wszystkim w wątrobie, mózgu, kościach, nadnerczach i drugim płucu.

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami w diagnostyce patomorfologicznej raka płuca konieczne jest wykonanie badań immunohistochemicznych materiału tkankowego lub komórkowego celem precyzyjnego określenia podtypu histologicznego oraz badań z zakresu biologii molekularnej mających kluczowe znaczenie w kwalifikacji chorych do leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii. U chorych na raka innego niż płaskonabłonkowy należy przeprowadzić badania genetyczne w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Obecność tych zaburzeń stanowi czynnik predykcyjny dla leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. W przypadku kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii przy pomocy inhibitorów punktów kontrolnych konieczne jest określenie ekspresji białka PD-L1 [7].

1.4 Ocena stopnia zaawansowania choroby

Ocena stopnia zaawansowania raka płuca oparta o klasyfikację TNM ma kluczowe znaczenie dla podjęcia decyzji o sposobie leczenia. Umożliwia ona określenie wielkości i lokalizacji guza, jego stosunku do sąsiadujących struktur anatomicznych (ocena operacyjności guza), określenie stanu regionalnych węzłów chłonnych oraz potwierdzenie obecności lub braku ognisk przerzutowych w innych narządach. W ocenie guza pierwotnego (cecha T) wykorzystuje się przede wszystkim badania obrazowe (tomografia komputerowa, ew. jądrowy rezonans magnetyczny- NMR) i badania endoskopowe (bronchoskopia, ezofagoscopia). W ocenie regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) w przypadku podejrzenia

przerzutów w tych węzłach w badaniach obrazowych (TK, PET/CT), konieczna jest weryfikacja patomorfologiczna poprzez pobranie materiału komórkowego z węzłów przy pomocy metod endoskopowych (EBUS, EUS) lub małoinwazyjnych zabiegów torakochirurgicznych (mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, wideotorakoskopia). W ocenie narządów odległych pod kątem przerzutów (cecha M) kluczowe znaczenie mają badania: PET/CT, TK jamy brzusznej, NMR mózgu i scyntygrafia kości. Aktualnie obowiązuje VIII edycja klasyfikacji TNM z 2016 r. [Tab. 2]. Stopnie zaawansowania raka płuca przedstawiono w Tab. 3.

Tabela 2 Klasyfikacja TNM raka płuca (UICC VIII edycja, 2016r.)

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworu w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczolowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typem komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdej wielkości, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych okolic: — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płucie
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	

MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych	
M0	Nieobecność przerzutów odległych	
M1	Obecność przerzutów odległych	
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucznej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucznej/osierdzia	
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie	
M1c	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach	

Tabela 3 Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [19]

Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [19]			
Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a,	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a,	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1
IVB	Każde T	Każde N	M1

1.5 Sposoby leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

1.5.1 Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszym sposobem postępowania terapeutycznego w I i II stadium zaawansowania klinicznego NDRP. Operację można również rozważyć u wybranych chorych w stadium III A (po wykluczeniu cechy N2, ew. u chorych z pojedynczym przerzutem w węźle grupy N2, u których uzyskano całkowitą remisję węzłową po przedoperacyjnej chemioterapii). W stopniu IV leczenie chirurgiczne stosuje się w wyjątkowych sytuacjach, dotyczy ono chorych z niewielkim zaawansowaniem miejscowym raka płuca (możliwość wykonania lobektomii, brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych) i pojedynczym przerzutem odległym możliwym do usunięcia chirurgicznego lub na drodze radioterapii (przerzut w ośrodkowym układzie nerwowym, nadnerczu lub drugim płucu). Przed planowanym leczeniem operacyjnym konieczna jest dokładna ocena stopnia zaawansowania choroby (wykluczenie przerzutów odległych i przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia przy pomocy badań obrazowych TK i PET/CT oraz badań małoinwazyjnych takich jak EBUS, EUS, mediastinoskopia czy wideotorakoskopia). Równie ważnym elementem przygotowania przedoperacyjnego jest ocena wydolności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego oraz ocena ryzyka operacyjnego związanego z wiekiem i chorobami towarzyszącymi. Ocena wydolności układu oddechowego opiera się przede wszystkim na analizie badania spirometrycznego (głównie parametrów FEV1- *forced expiratory volume-1st second* i VC- *vital capacity*) oraz pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO- *diffusing lung carbon monoxide*), wykonaniu prób wysiłkowych (test wejścia po schodach, sześciominutowy test chodu) oraz obliczeniu przewidywanych, pooperacyjnych wartości FEV1 i DLCO. W sytuacjach granicznych wykonuje się badanie ergospirometryczne z pomiarem VO₂max (maksymalne zużycie tlenu w ml/kg/min).

Od lat złotym standardem w leczeniu operacyjnym raka płuca pozostaje lobektomia (anatomiczne wycięcie płata płuca) z usunięciem węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza (limfadenektomia powinna obejmować przynajmniej 6 węzłów chłonnych, w tym 3 z grupy N1 i 3 z grupy N2). W stopniu

I i II NDRP w leczeniu chirurgicznym zaleca się dostęp małoinwazyjny (lobektomia wideotorakoskopowa). Pneumonektomię wykonuje się wyłącznie w sytuacji, gdy lobektomia nie zapewnia doszczętności wycięcia. Resekcje mniejsze niż płat płuca (segmentektomia, resekcja klinowa) są wykonywane wyjątkowo, u chorych z istotnymi ograniczeniami wydolności oddechowej, w guzach mniejszych niż 2 cm i przy możliwości zachowania przynajmniej 2 cm marginesu zdrowego miąższu płuca. Rekomendowane jest w tych sytuacjach wykonanie segmentektomii z limfadenektomią.

1.5.2 Leczenie systemowe oraz radioterapia

U chorych na NDRP z cechą T1 lub T2 bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i bez przerzutów odległych, którzy nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne bądź nie mogą być operowani z powodu zbyt dużego ryzyka operacyjnego postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna. W stadium II i III NDRP standardem postępowania jest leczenie skojarzone- obok leczenia chirurgicznego konieczne jest zastosowanie chemioterapii lub chemioradioterapii, natomiast w przypadku uogólnienia choroby (stadium IV) podstawowym sposobem leczenia jest terapia systemowa (chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie, immunoterapia). Przedoperacyjną chemioterapię w schemacie dwulekowym zawierającym cisplatynę można rozważyć u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z pojedynczą cechą pN2. Do leczenia operacyjnego w tych przypadkach kwalifikuje się chorych z całkowitą remisją węzłową po zakończonej chemioterapii potwierdzoną histologicznie. Przedoperacyjną radioterapię lub chemioradioterapię stosuje się jedynie w guzach górnego otworu klatki piersiowej (guzy Pancoasta) potencjalnie kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Pooperacyjna chemioterapia w stadium zaawansowania II i IIIA obejmuje 3-4 cykle leczenia oparte na cisplatynie i winorelbinnie. Pooperacyjna radioterapia jest zalecana jedynie w przypadku obecności komórek nowotworowych w linii cięcia chirurgicznego w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (resekcja niedoszczętna- cecha R1). Pooperacyjną radioterapię można również rozważyć u chorych z cechą N2, choć jej rola w tych przypadkach nie została do końca określona. U chorych w stadium IIIA,

u których nie można wykonać doszczętniej resekcji oraz w stopniu IIIB najskuteczniejszym sposobem postępowania jest równoczesna radykalna chemioradioterapia. W przypadku przeciwwskazań do chemioterapii stosuje się wyłączną radioterapię. Wybór metody leczenia systemowego u chorych w stadium rozsiewu NDRP (stopień IV) zależy od oceny klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej. W pierwszej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie EGFR zaleca się inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR, w przypadku rearanżacji genu ALK- inhibitor kinazy tyrozynowej ALK. Również u chorych z rearanżacją genu ROS1 zaleca się zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej ALK [8-11]. W ostatnich latach opublikowano szereg doniesień naukowych podkreślających bardzo obiecujące rezultaty zastosowania immunoterapii w rozsianym NDRP (inhibitory punktów kontrolnych reakcji immunologicznej- inhibitory PD-1 i PD-L1). Wg aktualnych rekomendacji chorzy w stadium IV NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych powinni otrzymać w pierwszej linii leczenia inhibitor PD-1[12].

1.6 Rokowanie

Rokowanie u chorych na NDRP zależy od wielu czynników, ale kluczowe znaczenie mają: stopień zaawansowania choroby wg TNM (szczególnie obecność lub brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i przerzutów odległych), typ histologiczny raka oraz wykonanie doszczętnego zabiegu operacyjnego. 5-letnie przeżycia u chorych z rozpoznaniem NDRP nie przekraczają 10-15%, należy jednak pamiętać, iż w momencie rozpoznania choroby ok. 80% chorych nie kwalifikuje się do leczenia chirurgicznego. W grupie pacjentów leczonych operacyjnie odsetki 5-letnich przeżyć zależą od stopnia zaawansowania raka wg pTNM i wynoszą odpowiednio: 76-95% w stadium IA, 53-68% w stopniu IB, 46-60% w stopniu IIA, 36-45% w stadium IIB, 15-35% w stopniu IIIA, 5-10% w stadium IIIB i 1-13% w stadium IV [13].

1.7 Pneumonektomia

Choć pierwszą operację wycięcia całego płuca wykonał już w 1911 r. Hermann Kümmel, to do historii przeszedł Evarts Ambrose Graham, który w 1933 r. wykonał pierwszą udaną pneumonektomię z powodu raka płuca. Natomiast przeprowadzona w 1951 r. przez Williama G. Cahana resekcja płuca jako pierwsza spełniała wszystkie kryteria radykalności onkologicznej [14-16].

Przez lata pneumonektomia była najczęściej wykonywanym zabiegiem resekcyjnym u chorych na raka płuca. Jeszcze w latach 80-tych XX wieku w wielu ośrodkach torakochirurgicznych odsetek pneumonektomii w grupie chorych leczonych chirurgicznie z powodu NDRP przekraczał 60%. Było to związane głównie z opóźnionym rozpoznaniem choroby, pacjenci byli operowani w znacznym zaawansowaniu miejscowym raka płuca. W miarę upływu lat, dzięki rozwojowi technik diagnostycznych (przede wszystkim dzięki rozpowszechnieniu nowoczesnych badań obrazowych takich jak spiralna tomografia komputerowa) umożliwiającym rozpoznanie raka we wcześniejszych stadiach zaawansowania oraz dzięki udoskonaleniu techniki operacyjnej liczba wykonywanych pneumonektomii zmniejszyła się na korzyść mniej rozległych zabiegów. Aktualnie złotym standardem w leczeniu operacyjnym raka płuca pozostaje anatomiczne wycięcie płata płuca (lobektomia). W porównaniu z lobektomią pneumonektomia charakteryzuje się przynajmniej 2-3 krotnie większą śmiertelnością, istotnie większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych oraz gorszą jakością życia [17-18]. Stąd dążenie do ograniczania liczby pneumonektomii na rzecz mniej rozległych resekcji (lobektomia, mankietowa lobektomia). Choć resekcja całego płuca nadal pozostaje w arsenale zabiegów operacyjnych wykonywanych z powodu raka płuca, to aktualnie w większości nowoczesnych ośrodków torakochirurgicznych odsetek pneumonektomii nie przekracza 10% [19].

Technika pneumonektomii ewoluowała, początkowo struktury wnęki płuca były zaopatrywane „en block”, co wiązało się z dużym ryzykiem śmiertelnych powikłań takich jak krwotok z naczyń płucnych czy przetoka oskrzelowa. Operacje wykonywano „na oddychającym płucu” z dostępu przez rozległą, tylną-boczną torakotomię [20]. Zastosowanie dwukanałowych rurek intubacyjnych umożliwiło wyłączenie wentylacji płuca po stronie operowanej, co znacznie ułatwiło wykonywanie zabiegu, a rozpowszechnienie dostępu przez przednio-boczną

torakotomię zmniejszyło uraz operacyjny. Dzięki dynamicznemu rozwojowi technik małoinwazyjnych obecnie w wybranych przypadkach zabiegi pneumonektomii wykonuje się również metodą wideotorakoskopową (VATS-video-assisted thoracic surgery) [21-22]. Niezależnie od dostępu operacyjnego technika pneumonektomii jest podobna i polega na selektywnym zaopatrzeniu (wypreparowaniu, zamknięciu i odcięciu) struktur wnęki płuca, tzn. naczyń płucnych (żyła płucna górna, żyła płucna dolna i tętnica płucna) oraz oskrzela głównego. Naczynia płucne zamyka się przy pomocy podwiązek lub szwu ciągłego albo przy pomocy szwu mechanicznego (stapler).

Opisano wiele sposobów zamknięcia kikuta oskrzela głównego, ale wydaje się, że dotychczas żaden z nich nie zdobył zdecydowanej przewagi nad pozostałymi pod względem ryzyka powstania przetoki w kikucie oskrzela. Większość autorów preferuje zamknięcie kikuta oskrzela przy pomocy szwu mechanicznego (stapler liniowy o wysokości zszywek 4,8 mm zakładany prostopadle do osi oskrzela) pod warunkiem uzyskania odpowiedniego marginesu ściany oskrzela wolnego od nacieków nowotworowych [23]. Niewątpliwą zaletą zastosowania staplera jest łatwość jego użycia i skrócenie czasu operacji. Technika zamknięcia kikuta szwem ręcznym zależy w dużej mierze od tradycji i doświadczeń konkretnych ośrodków torakochirurgicznych. Stosowane są szwy monofilamentowe o długim czasie wchłaniania, mogą to być szwy pojedyncze lub ciągłe, z wgłobieniem części błoniastej kikuta oskrzela lub bez wgłobienia. Wiele sposobów szycia kikuta oskrzela wzięło swą nazwę od ich twórców lub propagatorów, np. szew Derry'ego, Overholta, Klingenberg, Sweeta i Nissena, Hansena, Gordon-Jacka, Naruke [24]. Niezależnie od sposobu zamknięcia kikuta należy przestrzegać czterech ogólnych zasad:

1. kikut oskrzela powinien być jak najkrótszy, aby nie zalegała w nim wydzielina oskrzelowa
2. szew ręczny bądź mechaniczny powinien być absolutnie szczelny (brak nawet śladowego przecieku powietrza z kikuta w czasie próby wodnej)
3. podczas preparowania oskrzela głównego i wykonywania limfadenektomii należy chronić naczynia odpowiedzialne za ukrwienie kikuta oskrzela
4. u chorych z większym ryzykiem powstania przetoki można rozważyć pokrycie kikuta dobrze ukrwioną tkanką np. uszypułowanym mięśniem międzyżebrowym, grasicą, tkanką tłuszczową śródpiersia czy osierdziem.

Po zamknięciu kikuta oskrzela wykonuje się próbę wodną celem sprawdzenia szczelności kikuta, a następnie po wykonaniu hemostazy pozostawia się w komorze poresekcyjnej dren wyprowadzony z osobnego cięcia (drenaż grawitacyjny). Zabieg kończy warstwowe zeszywanie powłok.

Śmiertelność pooperacyjna po zabiegu wycięcia płuca waha się od 1,5 do 4%, a odsetek powikłań oscyluje między 30 a 50% [25]. Do najczęstszych powikłań krążeniowych należą nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, których odsetek sięga 25-30%. Częstość występowania ciężkich powikłań oddechowych takich jak zapalenie pozostałego płuca, zatorowość płucna czy niewydolność oddechowa wymagająca przedłużonej wentylacji wynosi 10 - 20% [26]. Do innych poważnych powikłań zalicza się: krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji, niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu.

Jednym z najcięższych powikłań po operacji wycięcia płuca jest przetoka oskrzelowo-opłucnowa [27]. Zaburzenia gojenia kikuta oskrzela głównego po pneumonektomii mają złożoną etiologię i pojawiają się u 4-14% chorych [22-29]. Odsetek przetok po pneumonektomii jest przynajmniej 2-3 krotnie wyższy niż po lobektomii, gdzie wg różnych autorów waha się od 0,2 do 3% [29-31]. Szczególnie wysokie jest ryzyko powstania przetoki po prawostronnej uzupełniającej pneumonektomii (>10%) oraz prawostronnej pneumonektomii poprzedzonej indukcyjną chemioterapią (nawet do 24%) [32].

Śmiertelność u chorych z przetoką w kikucie oskrzela głównego jest bardzo wysoka- oscyluje między 20 a 71% i jest związana z ropniakiem komory poresekcyjnej, aspiracją zakażonej treści do przeciwległego drzewa oskrzelowego, ciężkim zapaleniem jedyne płuca, a w następnym etapie z szybko rozwijającą się ostrą niewydolnością oddechową i posocznicą [27, 30, 33, 24]. Przetoka oskrzelowo-opłucnowa rozwija się zwykle między 8. a 12. dobą po pneumonektomii. Przyczyn powstania przetoki należy poszukiwać zarówno w czynnikach miejscowych związanych z samą operacją jak i w pewnych uwarunkowaniach ogólnych niezależnych od samej operacji. Niewątpliwie za jeden z najważniejszych czynników ryzyka powstania przetoki jest uznawana dewitalizacja kikuta oskrzela związana przede wszystkim z ekstensywną limfadenektomią śródpiersia, zwłaszcza w okolicy podostrogowej. Uwarunkowania anatomiczne sprawiają, że ryzyko powstania przetoki w kikucie oskrzela głównego jest zdecydowanie wyższe po stronie prawej. Ukrwienie kikuta

oskrzela po stronie prawej pochodzi od jednej tętnicy oskrzelowej, po stronie lewej od dwóch naczyń oskrzelowych, po stronie lewej w sposób naturalny kikut oskrzela chowa się do śródpiersia i zostaje otoczony strukturami okienka aortalno-płucnego, po stronie prawej „zieje” do jamy opłucnej [30,33-35]. Również limfadenektomia po stronie prawej jest zwykle bardziej ekstensywna (w okolicy podostrogowej i przytchawiczej), co istotnie zaburza ukrwienie gojącego się kikuta. Przyczyną powstania przetoki oskrzelowo-opłucnowej mogą być błędy techniczne w zaopatrzeniu kikuta zarówno przy pomocy szwu ręcznego jak i szwu mechanicznego (przetoka wczesna), pozostawienie zbyt długiego kikuta oskrzela, a także naciek nowotworowy w ścianie kikuta (cecha R1)[36-39]. Czynniki zwiększające ryzyko przetoki to: zaawansowany wiek chorego, infekcje w obrębie drzewa oskrzelowego, zły stan odżywienia, niedokrwistość, przewlekłe leczenie immunosupresyjne, cukrzyca, przedoperacyjna chemio- lub radioterapia, a w okresie pooperacyjnym przedłużona wentylacja mechaniczna i zapalenie płuc [40-43]. Leczenie przetoki oskrzelowej po pneumonektomii jest trudne, długotrwałe i nierzadko wymagające kilku interwencji chirurgicznych, a rokowanie co do wygojenia trudne do przewidzenia. We wczesnym okresie polega na drenażu komory poresekcyjnej i antybiotykoterapii, leczeniu sepsy i niewydolności wielonarządowej. W kolejnym etapie zwykle rozważa się okienkowanie (fenestrację) komory poresekcyjnej, a w następnym (po upływie 6 tygodni do 3 miesięcy) wykonanie operacji mioplastycznej (zamknięcie okna opłucnowego z wszyciem w kikut oskrzela i komorę poresekcyjną uszypułowanych płatów mięśniowych) [44]. W przypadku wczesnej przetoki (do 7 dni od pneumonektomii) można rozważyć reoperację polegającą na skróceniu i ponownym zeszcyciu kikuta oskrzela, a następnie wzmocnieniu go uszypułowanym mięśniem, osierdziem, grasicą, tkanką tłuszczową śródpiersia, opłucną bądź przeciągniętą z jamy brzusznej siecią [45-46]. Weder i wsp. opisali metodę powtarzanych przez kolejne 3 dni torakotomii w przypadkach wczesnych ropniaków z towarzyszącą przetoką lub bez przetoki. Podczas pierwszego otwarcia klatki piersiowej wykonuje się oczyszczenie komory poresekcyjnej, skrócenie i ponowne zeszcycie kikuta oskrzela oraz plombaż komory poresekcyjnej setonami ze środkiem antyseptycznym. Kolejnego dnia wymienia się setony, a ostatniego usuwa setony i wypełnia komorę poresekcyjną roztworem antybiotyków [46]. W niewielkich przetokach śr. do 3 mm (mikroprzetoka) można rozważyć leczenie endoskopowe (bronchoskopowa

implementacja kleju tkankowego lub miejscowe stosowanie azotanu srebra) [47-49].

2. Cel pracy

1. Ocena częstości występowania przetoki oskrzelowo-opłucnowej po lewostronnej pneumonektomii w zależności od sposobu zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego (szew ręczny vs stapler rotikularny) w grupie chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca
2. Analiza innych czynników mogących mieć wpływ na rozwój przetoki w kikucie oskrzela po lewostronnej pneumonektomii (wiek, płeć, choroby towarzyszące, wybrane przedoperacyjne parametry laboratoryjne i spirometryczne, stopień zaawansowania raka wg TNM, sposób wzmocnienia kikuta oskrzela oraz powikłania pooperacyjne)

3. Material i metody badawcze

W latach 2008 – 2013 w Klinice Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wykonano 359 operacji wycięcia całego płuca z powodu pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca. W niniejszym badaniu analizie retrospektywnej poddano grupę 177 chorych, u których pneumonektomię wykonano po stronie lewej. Wyłączono z badania chorych operowanych po stronie prawej ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia przetoki oskrzelowo-opłucnowej po stronie prawej oraz specyficzne warunki anatomiczne po stronie lewej predysponujące do zastosowania staplera liniowego z łamaną głowicą do zamknięcia kikuta oskrzela głównego (oskrzele główne schowane w okienku aortalno-płucnym). Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wydała zgodę na badanie nie stwierdzając cech eksperymentu medycznego. Dane demograficzne badanej grupy chorych przedstawiono w Tab. 4, a choroby współistniejące w Tab. 5.

Tabela 4 Charakterystyka kliniczna badanej grupy chorych

	n = 177
Wiek	23 – 82 lata śr. 61 lat
Płeć	
Kobiety	41 (23.2%)
Mężczyźni	136 (76.8%)
Typ histopatologiczny	
Rak płaskonabłonkowy	124 (70.1%)
Gruzołakorak	35 (19.8%)
Inne	18 (10.1%)
Stopień zaawansowania raka wg TNM	
IA	8 (4.5%)
IB	22 (12.4%)
IIA	7 (3.9%)
IIB	74 (41.8%)
IIIA	52 (29.4%)
IIIB	11 (6.2%)
IIVA	3 (1.7%)

Tabela 5 Choroby współistniejące w badanej grupie

Choroby współistniejące	liczba pacjentów n = 177	procent z całości
Nadciśnienie tętnicze	58	32,7%
POChP	36	20,3%
Cukrzyca	17	9,6%
Zawał m. sercowego	16	9,0%
Choroba niedokrwienna serca	14	7,9%
Migotanie przedsionków	10	5,6%
Choroba wrzodowa żołądka	6	3,4%
RZS	6	3,4%
Gruźlica	5	2,8%
Astma oskrzelowa	4	2,3%
Udar mózgu	4	2,3%
Łuszczyca	3	1,7%
Depresja	2	1,1%
Schizofrenia	2	1,1%
Sarkoidoza	2	1,1%
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	2	1,1%
Choroba Leśniowskiego – Crohna	2	1,1%
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	1	0,6%
Zapalenie stawów	1	0,6%

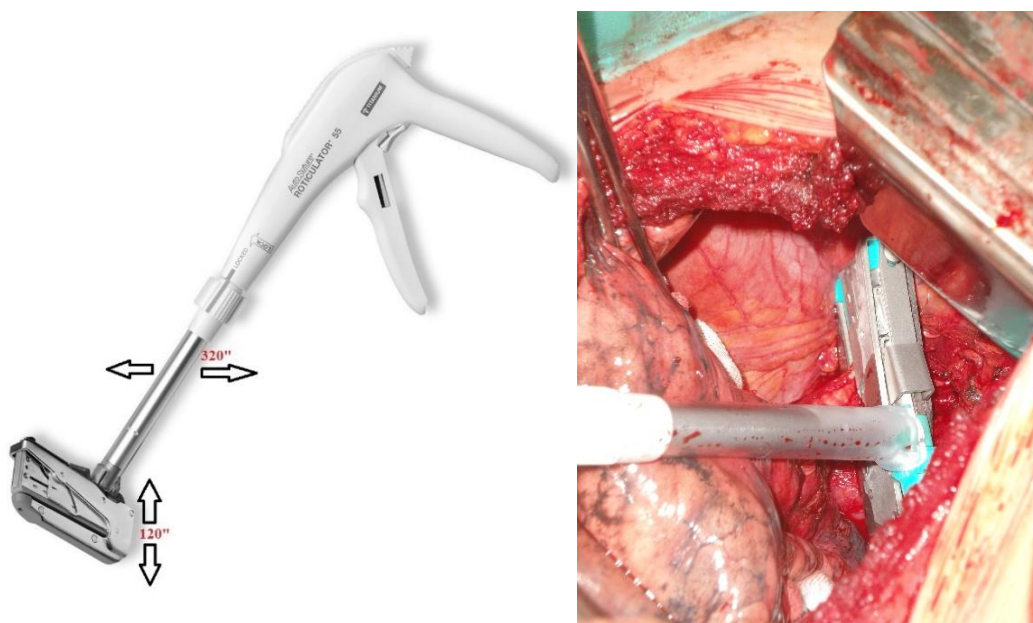
U pacjentów kwalifikowanych do operacji przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonano podstawowe badania laboratoryjne, badania obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, ultrasonografia lub tomografia komputerowa jamy brzusznej, tomografia komputerowa głowy u chorych z objawami sugerującymi przerzuty do mózgu, pozytonowa emisyjna

tomografia), badania endoskopowe (bronchofiberoskopia, EBUS-TBNA, EUS-FNA) oraz badania oceniające wydolność układu oddechowego i krążeniowego (spirometria, pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla, sześciominutowy test chodu, test wejścia po schodach, elektrokardiografia, echokardiografia). W przypadku powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia w badaniu KT lub aktywnych metabolicznie węzłów w badaniu PET/CT wykonywano biopsję węzłów chłonnych celem wykluczenia przerzutów (EBUS-TBNA, EUS-FNA, mediastinoskopia).

Operację wycięcia płuca wykonywano w całkowitym znieczuleniu dożylnym (ang. total intravenous anesthesia, TIVA) z intubacją rozdzielnooskrzelową (rurka intubacyjna dwukanałowa Robertshow'a, Mallinckrodt, USA) umożliwiającą wyłączenie wentylacji operowanego płuca. Przy braku przeciwwskazań i po uzyskaniu zgody chorego przed wprowadzeniem do znieczulenia wprowadzano cewnik do przestrzeni zewnątrzoponowej lub przykręgowej celem prowadzenia analgezji śród- i pooperacyjnej z użyciem ciągłego wlewu bupiwakainy lub ropiwakainy. Zabieg pneumonektomii wykonywano z dostępu przez torakotomię przednio-boczną pod V żebrem z zastosowaniem klasycznego instrumentarium z rozwieraczem żebrowym. Do preparowania tkanek i koagulacji naczyń używano elektrokoagulacji monopolarnej. Naczynia płucne (żyła płucna górna, żyła płucna dolna, tętnica płucna) zaopatrywano przy pomocy niewchłaniających podwiązek, podkłucia, szwu ciągłego niewchłaniającego lub staplera liniowego z ładunkiem naczyniowym. Kikut oskrzela głównego zamykano szwem ręcznym (podwójna warstwa szwu ciągłego monofilamentowego o długim czasie wchłaniania- Ryc.1) lub szwem mechanicznym (stapler rotikularny- liniowy z łamaną głowicą- Ryc.2).



Ryc. 1 Szew monofilamentowy do zamknięcia kikuta oskrzela (szew ręczny)



Ryc. 2 Stapler rotikularny do zamknięcia kikuta oskrzela głównego (szew mechaniczny)

Stapler rotikularny dzięki głowicy ruchomej w dwóch płaszczyznach umożliwia maksymalne skrócenie kikuta oskrzela w trudnych warunkach anatomicznych. Może to mieć szczególne znaczenie podczas lewostronnej pneumonektomii, gdzie kikut oskrzela „chowa się” w okienku aortalno-płucnym i założenie szwu ręcznego wiąże się z pewnymi trudnościami technicznymi. Jest to stapler liniowy jednorazowego użytku z ruchomą głowicą o długości linii zszywek 55 mm i wysokości zszywek 4,8 mm. Stapler zamyka kikut oskrzela podwójną linią tytanowych zszywek ułożonych naprzemiennie. Kąt zgięcia szczęk instrumentu wynosi 120°, a kąt obrotu trzonu 320°. Zszywka przybiera po zamknięciu kształt zbliżony do litery „B” o wysokości 2,0 mm.

Po wycięciu i usunięciu płuca wykonywano doszczętną limfadenektomię śródpiersia obejmującą grupy węzłowe: okienka aortalno-płucnego, okołoaortalne, podostrogowe, okołoprzełykowe, więzadła płucnego, wnęki płuca i międzypłatowe. Po wykonaniu próby wodnej i potwierdzeniu szczelności kikuta oskrzela wykonywano hemostazę, a w łóżach po resekcjach węzłów chłonnych umieszczano opatrunki hemostatyczne surgicel (Ethicon, USA). W jamie opłucnej pozostawiano jeden dren śr. 24 lub 28 Fr, który podłączano do biernego zestawu drenażowego SentinelSeal (Covidien, USA). Zabieg kończono warstwowym zeszcieniem powłok. Dren opłucnowy usuwano w drugiej lub trzeciej dobie po operacji. W 7.-ej dobie pooperacyjnej wykonywano kontrolną bronchofiberoskopię celem oceny procesu gojenia kikuta oskrzela. W przypadku niepowikłanego przebiegu pooperacyjnego pacjenta wypisywano do domu między 7. a 10. dobą po zabiegu.

W badanej grupie analizie statystycznej poddano następujące czynniki mogące mieć potencjalnie wpływ na ryzyko wystąpienia przetoki oskrzelowo-opłucnowej:

-wiek

-płeć

-choroby towarzyszące (cukrzyca, POCHP)

-przewlekła sterydoterapia

-przedoperacyjne badania laboratoryjne (stężenie hemoglobiny, białka, cholesterolu całkowitego)

-parametry spirometryczne (FEV1, VCMAX, FEV1%VCMAX)

-sposób zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego (szew ręczny vs stapler rotikularny)

-wzmocnienie kikuta oskrzela (uszypułowany mięsień międzyżebrowy, osierdzie, tkanka tłuszczowa śródpiersia)

-rodzaj pneumonektomii (wewnątrzosierdziowa, zewnątrzosierdziowa, rozszerzona)

- stopień zaawansowania raka wg TNM (cecha T, cecha N)
- powikłania pooperacyjne (krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji,
niewydolność oddechowa wymagająca przedłużonej wentylacji)

Zastosowane metody statystyczne

W pracy analizowano parametry, które były danymi ilościowymi w skali interwałowej oraz dane jakościowe w skali porządkowej lub skali nominalnej. Parametry ilościowe przedstawiono za pomocą wartości maksymalnej i minimalnej oraz mediany. Zmienne w skali porządkowej przedstawiono za pomocą wartości mediany oraz wartości minimalnej i maksymalnej. Dla danych jakościowych w skali nominalnej podano także liczebność badanej cechy w analizowanym materiale wraz z zapisem procentowym. Wybrane zmienne przedstawiono również graficznie za pomocą wykresów „ramka-wąsy”, wykresów słupkowych oraz tabel zbiorczych. Zgodność z rozkładem normalnym zmiennych w skali interwałowej badano testem Shapiro-Wilka. Do porównania dwóch niezależnych grup użyto testu nieparametrycznego Manna-Whitney’a. Zmienne w skali nominalnej (tabele wymiaru 2x2) analizowano za pomocą testu niezależności Chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera lub testu Chi-kwadrat z poprawką Yatesa. W przypadku większych tabel, innych niż tabele wymiaru 2x2, stosowano odpowiednio test niezależności Chi-kwadrat lub test Fishera-Freemana-Haltona. Analizę przeprowadzono za pomocą dwustronnych testów statystycznych na poziomie istotności $p=0,05$ w pakiecie statystycznym STATISTICA 12.0 firmy StatSoft oraz przy pomocy pakietu StatXact 11.0 firmy Cytel Studio.

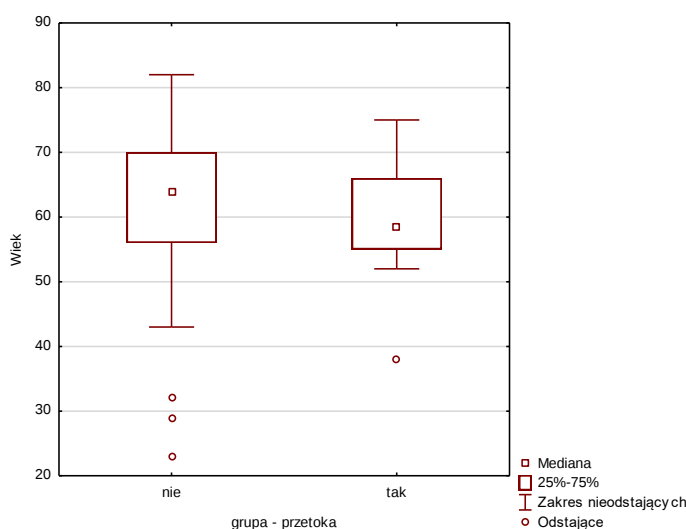
4. Wyniki badań

Spośród 177 chorych poddanych lewostronnej pneumonektomii u 14 (7,9%) stwierdzono przetokę oskrzelowo-opłucnową. Badaną grupę chorych (n=177) podzielono na dwie podgrupy:

- A. chorych, u których nie stwierdzono przetoki oskrzelowo-opłucnowej (n=163)
- B. chorych, u których wystąpiła przetoka w kikucie oskrzela głównego (n=14)

4.1 Wiek i płeć

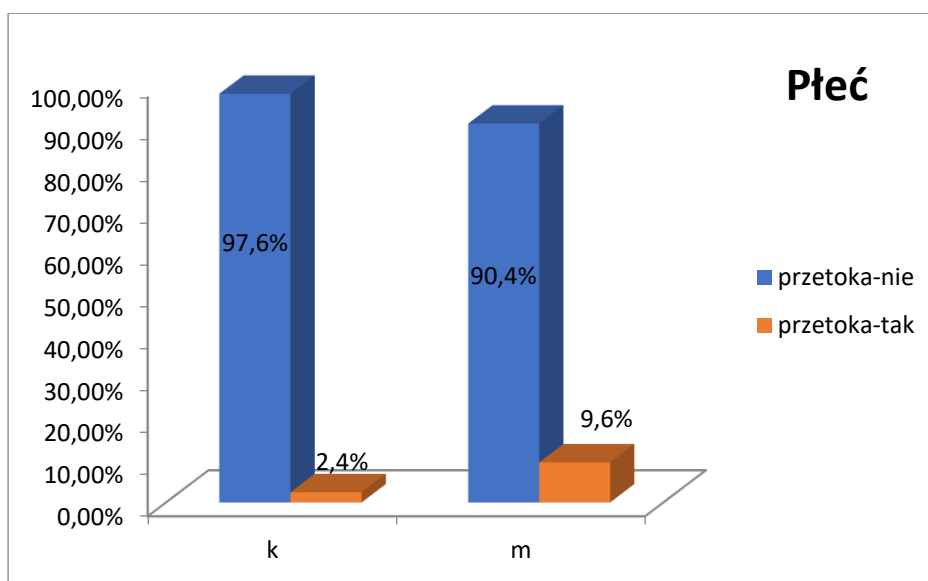
Średnia wieku w podgrupie A wyniosła 64 lata (min. 23 lata, max 82 lata), a w podgrupie B 58 lat (min. 38 lat, max. 75 lat). Różnice nie były istotne statystycznie ($p=0,107$) (Ryc.3).



Ryc. 3 Wiek chorych w analizowanych podgrupach

Podobnie jak w przypadku wieku, płeć pacjentów nie miała istotnego znaczenia jeśli chodzi o ryzyko wystąpienia przetoki. W podgrupie A mężczyźni stanowili 75,5% chorych (n=123), a kobiety 24,5% (n=40). W podgrupie B było 13 mężczyzn (92,9%) i tylko jedna kobieta (7,1%) (Ryc.4). Dokładnym testem Fishera

nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy występowaniem przetoki a płcią ($p=0.194$).



Ryc. 4 Płeć chorych a przetoka oskrzelowa

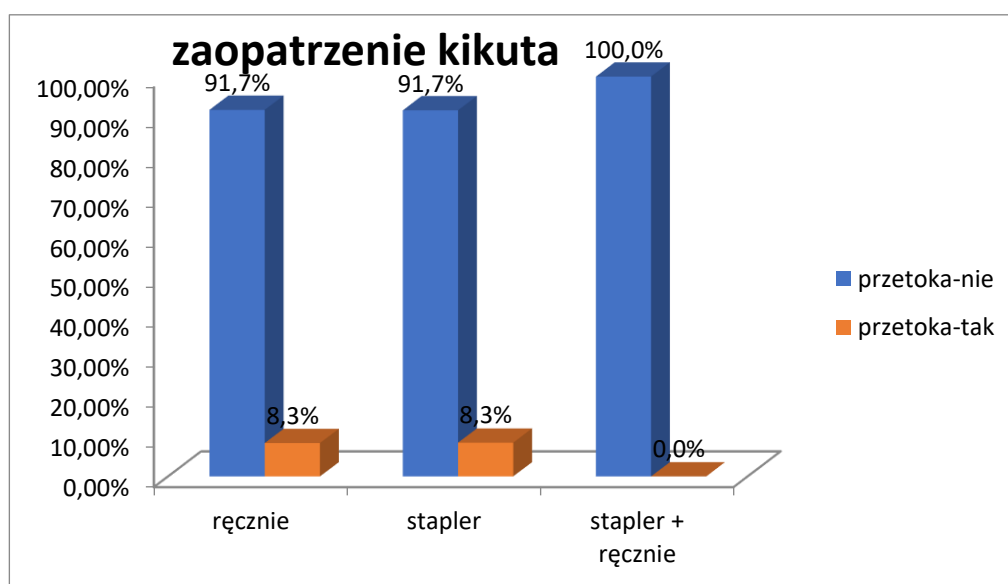
4.2 Technika zaopatrzenia kikuta oskrzela

W grupie A zaopatrzenie kikuta oskrzela staplerem rotikularnym wykonano u 77 chorych (47,2%), szwem ręcznym również u 77 chorych (47,2%), a u 9 pacjentów (5,5%) zastosowano szew mechaniczny dodatkowo wzmocniony szwem ręcznym. W grupie B u 50% chorych (7 pacjentów) zastosowano szew ręczny i w takim samym odsetku przypadków (50%- 7 chorych) kikut oskrzela zaopatrzoneo staplerem rotikularnym. W tej grupie nie było chorych z kikutem oskrzela zamkniętym staplerem i dodatkowo wzmocnionym szwem ręcznym (Tab. 6, Ryc.5). W analizie statystycznej (test Fishera) nie stwierdzono istotnej zależności między sposobem zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego a wystąpieniem przetoki oskrzelowo-opłucnowej ($p = 1.0$).

Tabela 6 Sposób zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego lewego w grupie z przetoką i bez przetoki

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
zaopatrzenie kikuta ręcznie	77 (91,7%)	7 (8,3%)
zaopatrzenie kikuta stapler	77 (91,7%)	7 (8,3%)
zaopatrzenie kikuta stapler + ręcznie	9 (100%)	0

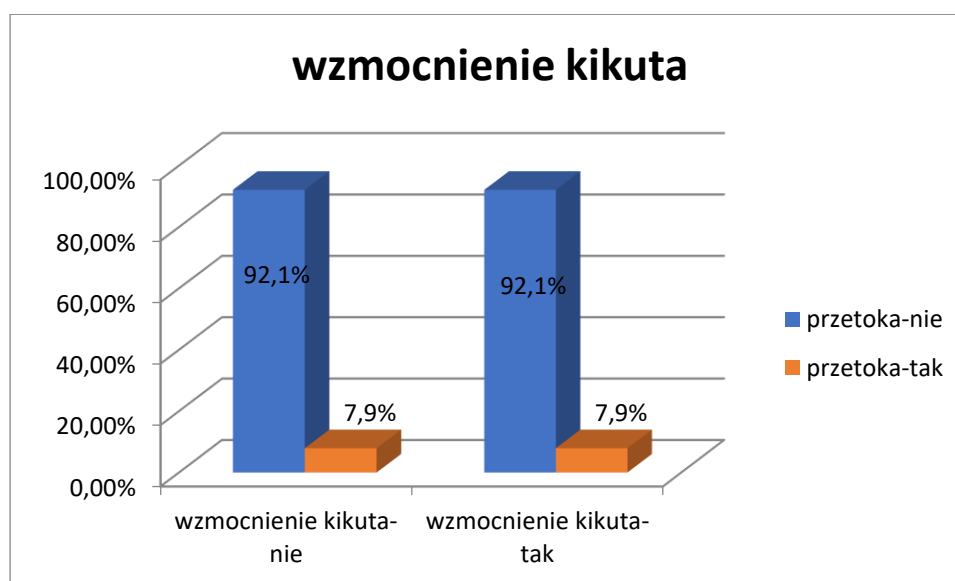
Ryc. 5 Odsetek przetok oskrzelowo-opłucnowych w zależności od sposobu zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego lewego



Spośród 163 chorych, u których nie stwierdzono przetoki, u 128 (78,5%) wzmocniono kikut oskrzela poprzez naszywanie okolicznych tkanek, natomiast u 35 pacjentów (21,5%) nie wzmocniono kikuta. W grupie chorych z przetoką oskrzelowo-opłucnową (n=14) w 11 przypadkach (78,6%) wzmocniono kikut oskrzela, a w 3 (21,4%) nie dokonano wzmocnienia (Tab.7, Ryc.6). W teście Chi-kwadrat z poprawką Yatesa Haltona nie stwierdzono istotnej zależności między wystąpieniem przetoki oskrzelowej a wzmocnieniem kikuta oskrzela ($p=0,737$).

Tabela 7 Wzmocnienie kikuta oskrzela u chorych z przetoką i bez przetoki

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
wzmocnienie kikuta tak	128 (92,1%)	11 (7,9%)
wzmocnienie kikuta nie	35 (92,1%)	3 (7,9%)

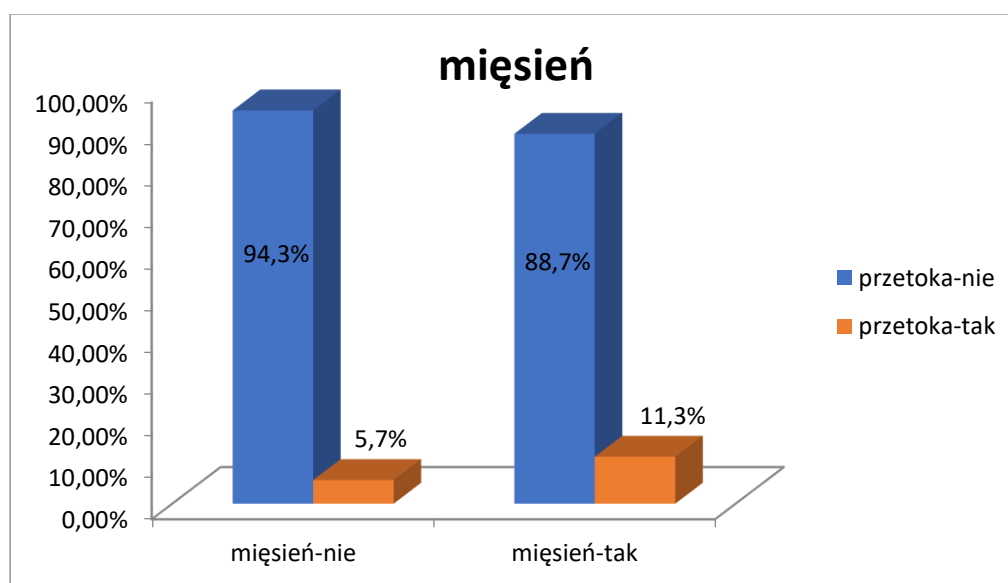


Ryc. 6 Wzmocnienie kikuta oskrzela u chorych z przetoką i bez przetoki

Przeanalizowano także rodzaj wzmocnienia kikuta oskrzela głównego lewego. W podgrupie A (n=163) u 63 chorych (38,6%) wzmocniono kikut uszypułowanym mięśniem międzyżebrowym, natomiast w podgrupie B (n=14) mięsień naszyto na kikut oskrzela w 8 przypadkach (57,1%) (Tab.8, Ryc.7). W analizie statystycznej (test Chi-kwadrat) nie stwierdzono zależności między naszyciem na kikut mięśnia międzyżebrowego a wystąpieniem przetoki ($p=0,176$).

Tabela 8 Analiza wzmocnienia kikuta oskrzela przez mięsień międzyżebrowy

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
mięsień nie	100 (94,3%)	6 (5,7%)
mięsień tak	63 (88,7%)	8 (11,3%)

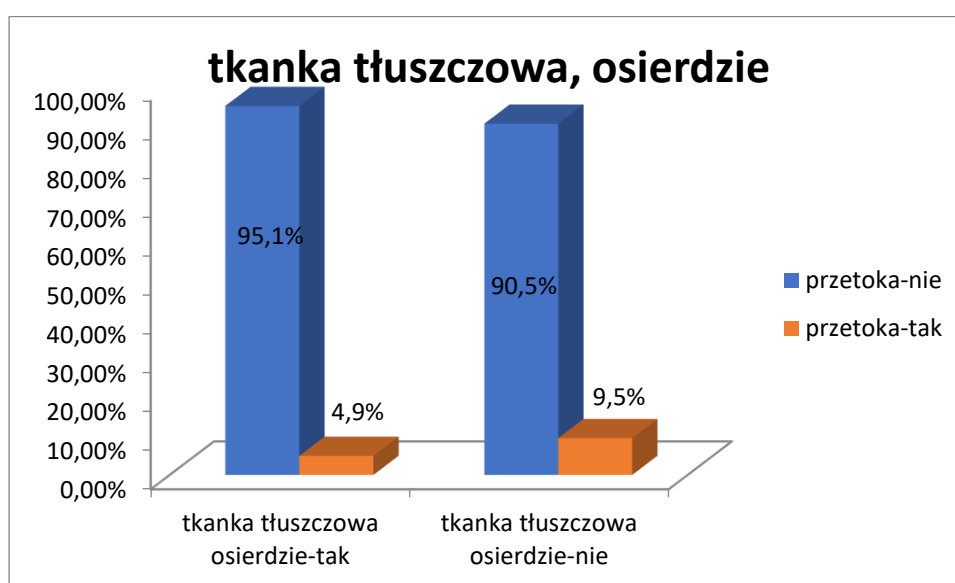


Ryc. 7 Wzmocnienie mięśniem międzyżebrowym kikuta oskrzela w grupie chorych z przetoką i bez przetoki

W grupie chorych bez przetoki (n=163) kikut oskrzela wzmocniono tkanką tłuszczową śródpiersia lub osierdziem u 58 pacjentów (35,6%). W grupie chorych z przetoką (n=14) tkankę tłuszczową śródpiersia lub osierdzie zastosowano w trzech przypadkach (21,4%) (Tab.9, Ryc.4). Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa Haltona nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy wystąpieniem przetoki a wzmocnieniem kikuta tkanką tłuszczową śródpiersia lub osierdziem (p=0,438).

Tabela 9 Wzmocnienia kikuta oskrzela przez osierdzie lub tkankę tłuszczową w grupie chorych z przetoką i bez przetoki

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
tkanka tłuszczowa osierdzie tak	58 (95,1%)	3 (4,9%)
tkanka tłuszczowa osierdzie nie	105 (90,5%)	11 (9,5%)



Ryc. 8 Wzmocnienie kikuta oskrzela tkanką tłuszczową śródpiersia lub osierdziem u chorych z przetoką i bez przetoki

4.3 Parametry spirometryczne

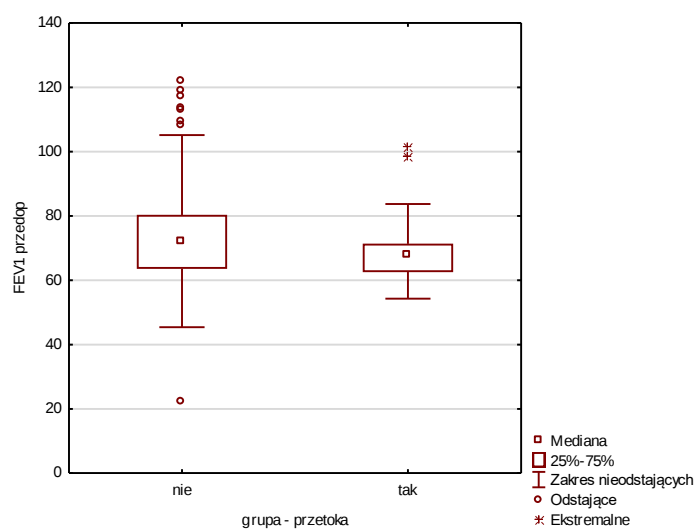
Analizie poddano przedoperacyjne parametry spirometryczne FEV1, VC MAX i FEV1%VC MAX w podgrupie A i B. Średnie wartości FEV1, VC MAX i FEV1%VC MAX w podgrupie A wyniosły odpowiednio: 72,2 %, 71,8 % i 80,8%, a w podgrupie B odpowiednio: 68,2%, 73,4 % i 73,6% . Różnice nie były istotne statystycznie (test U Manna-Whitney’a) (Tab.10,11 Ryc. 9,10,11).

Tabela 10 Przedoperacyjne parametry spirometryczne w podgrupie A i B

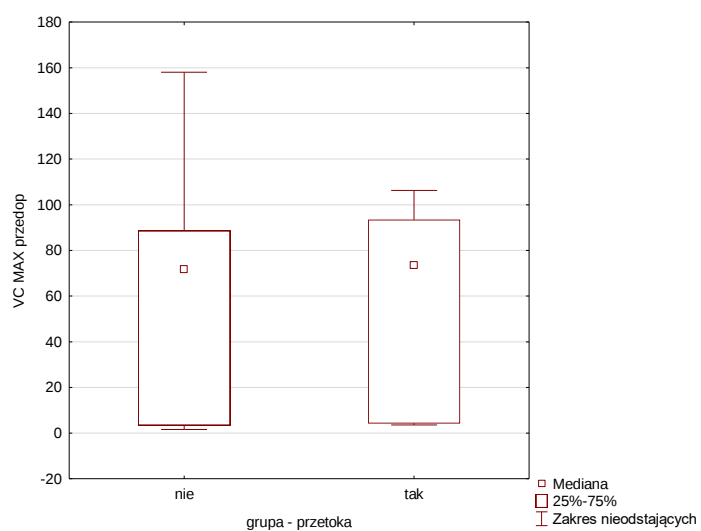
Zmienna	Przetoka – nieobecna Mediana (min-max)	Przetoka – obecna Mediana (min-max)
FEV1 przedoperacyjne	72,3% (22,4-121,8)	62,2% (54,3-101,9)
VC MAX przedoperacyjne	71,8% (1,6-158,1)	73,4% (3,6-106,3)
FEV1 % VC MAX przedoperacyjne	80,8% (1,2-108,9)	73,6% (2,3-99,4)

Tabela 11 Przedoperacyjne parametry spirometryczne a przetoka oskrzelowa –
wyniki analizy statystycznej

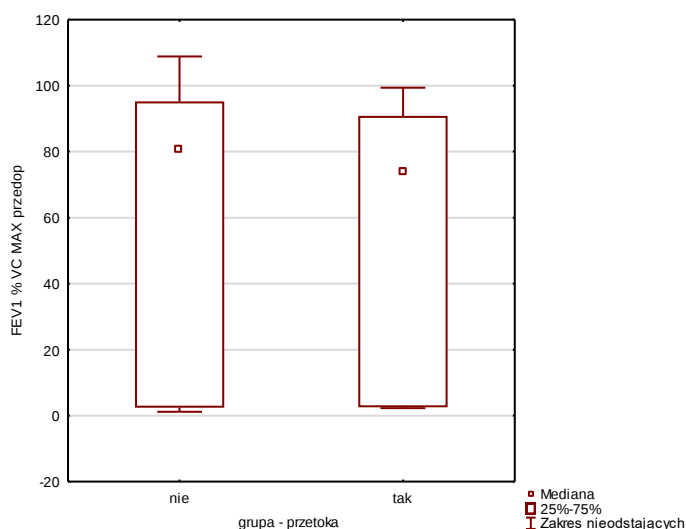
Zmienna	Test U Manna-Whitney’a (z poprawką na ciągłość) (Pneumonektomie lewostronne) Względem zmiennej: grupa – przetoka. Zaznaczone wyniki są istotne z $p < 0,05$		
	P	N ważn. nie	N ważn. tak
FEV1 przedop	0,452	160	14
VC MAX przedop	0,330	160	14
FEV1 % VC MAX przedop	0,696	160	14



Ryc. 9 Przedoperacyjne FEV1 a przetoka oskrzelowa



Ryc. 10 Przedoperacyjne VC MAX a przetoka oskrzelowa



Ryc. 11 Przedoperacyjne FEV1 % VC MAX a przetoka oskrzelowa

4.4 Badania laboratoryjne

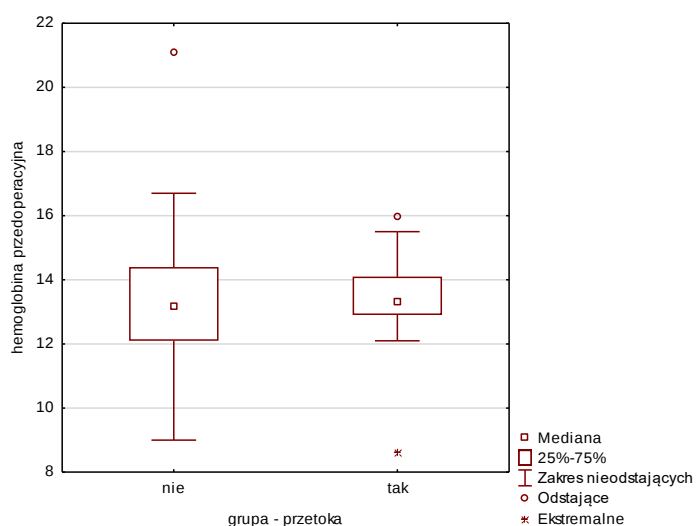
Oceniono wybrane przedoperacyjne parametry laboratoryjne mogące mieć wpływ na wystąpienie przetoki oskrzelowo – opłucnowej. W podgrupie A średnie stężenie hemoglobiny wyniosło 13,2 g/dl (9,0 – 21,1 g/dl), średnie stężenie białka 7,0 g/dl (5,7 – 9,9 g/dl), a średnie stężenie cholesterolu 185 mg/dl (110 – 242 mg/dl). W podgrupie B średnie stężenie hemoglobiny wyniosło 13,3 g/dl (8,6 – 16,0 g/dl), średnie stężenie białka 7,1 g/dl (4,7 – 7,5 g/dl), a średnie stężenie cholesterolu 183 mg/dl (110 – 242 mg/dl). Różnice między podgrupami nie były istotne statystycznie (test U Manna-Whitney’a) (Tab. 12,13 Ryc. 12,13,14).

Tabela 12 Wybrane przedoperacyjne parametry laboratoryjne w podgrupie A i B

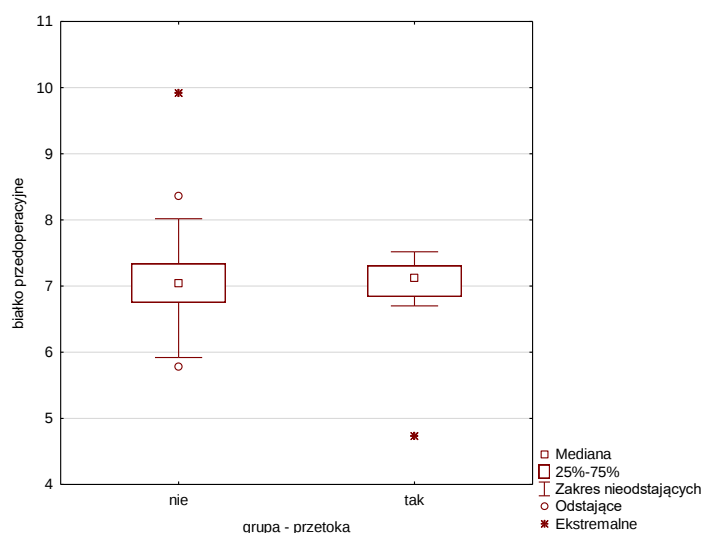
Zmienna	Przetoka – nieobecna Mediana (min-max)	Przetoka – obecna Mediana (min-max)
hemoglobina g/dl stężenie przedoperacyjne	13,2 (9,0-21,1)	13,3 (8,6-16,0)
białko g/dl stężenie przedoperacyjne	7,0 (5,7-9,2)	7,1 (7,7-7,5)
cholesterol mg/dl stężenie przedoperacyjne	185 (85-363)	183 (110-242)

Tabela 13 Przedoperacyjne parametry laboratoryjne a przetoka oskrzelowa –
wyniki analizy statystycznej

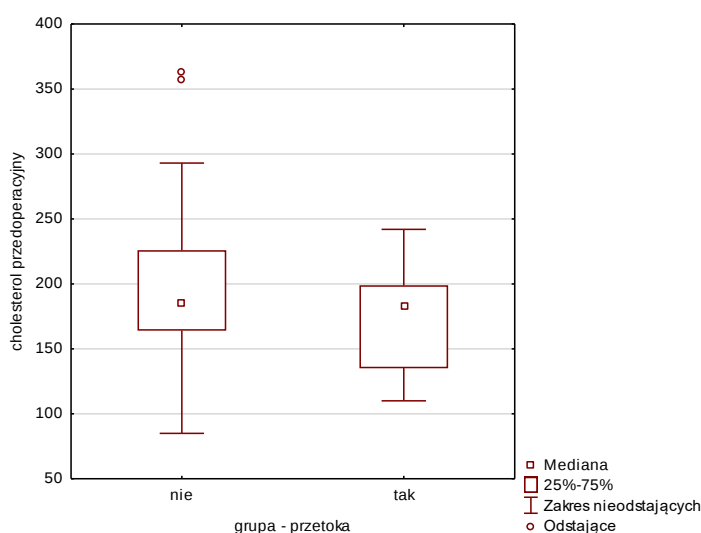
Zmienna	Test U Manna-Whitneya (z poprawką na ciągłość) (Pneumonektomie lewostronne) Względem zmiennej: grupa – przetoka. Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$		
	P	N ważn. nie	N ważn. tak
hemoglobina przedoperacyjna	0,709515	163	14
białko przedoperacyjne	0,798351	163	14
cholesterol przedoperacyjny	0,233871	163	14



Ryc. 12 Przedoperacyjne stężenie hemoglobiny a przetoka oskrzelowa



Ryc. 13 Przedoperacyjne stężenie białka a przetoka



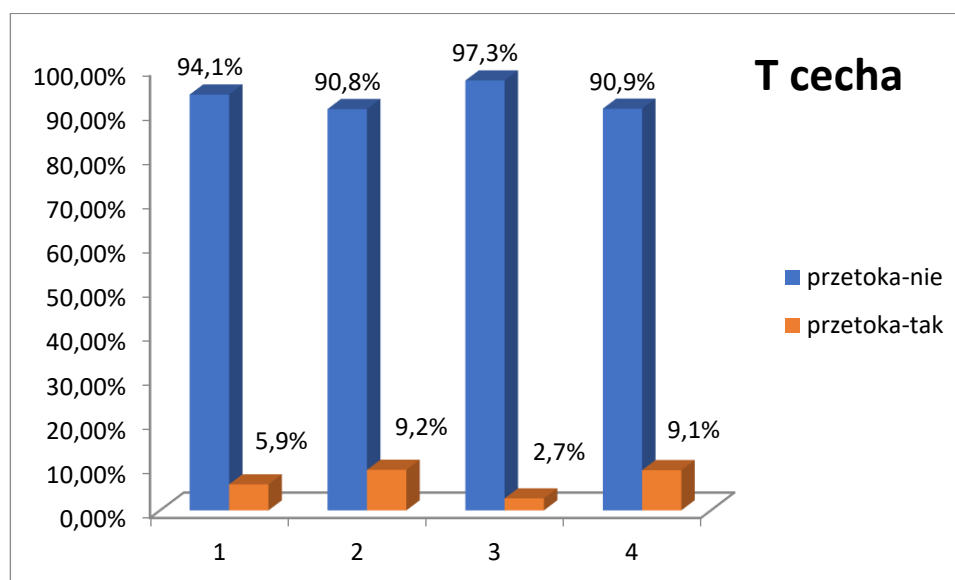
Ryc. 14 Przedoperacyjne stężenie cholesterolu a przetoka oskrzelowa

4.5 Stopień zaawansowania raka wg pTNM

W grupie chorych bez przetoki oskrzelowej cechę T na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego najczęściej, bo w 60,7% przypadków określono jako T2 (n=99). Podobnie w grupie chorych z przetoką przeważała cecha T2 (71,43% przypadków, n=10) (Tab. 14). W analizie statystycznej (test Fishera Freemana Haltona) nie stwierdzono istotnej zależności między przetoką a cechą T ($p=0,137$) (Ryc. 15).

Tabela 14 Cecha T w podgrupie A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
Cecha T1	16 (94,1%)	1 (5,9%)
Cecha T2	101 (90,8%)	10 (9,2%)
Cecha T3	36 (97,3%)	1 (2,7%)
Cecha T4	10 (90,9%)	1 (9,1%)

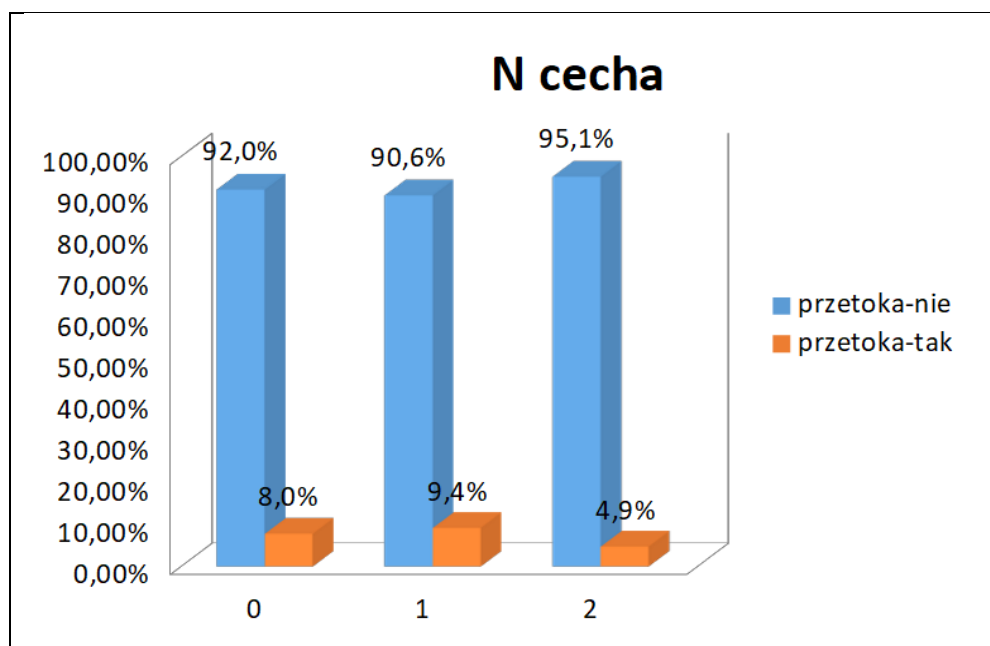


Ryc. 15 Odsetek przetok oskrzelowych w zależności od cechy T

W podgrupie A w 28,2% (n=46) przypadków nie stwierdzono przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, u 47,2% chorych (n=77) potwierdzono cechę N1, a w 23,9% przypadków (n=39) stwierdzono przerzuty w węzłach chłonnych N2. W podgrupie B cecha N kształtowała się następująco: N0- 28,7% (n=4), N1- 57,1% (n=8), N2-14,3% (n=2) (Tab.15 Ryc.16). Test Fishera Freemana Haltona nie potwierdził istotnej zależności między wystąpieniem przetoki oskrzelowej a cechą N (p=0,740).

Tabela 15 Cecha N w podgrupie A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
N0	46 (92,%)	4 (8,%)
N1	77 (90,6%)	8 (9,4%)
N2	40 (95,1%)	2 (4,9%)



Ryc. 16 Odsetek przetok oskrzelowych w zależności od cechy N

4.6 Choroby współistniejące (cukrzyca, POCHP) i przewlekła sterydoterapia

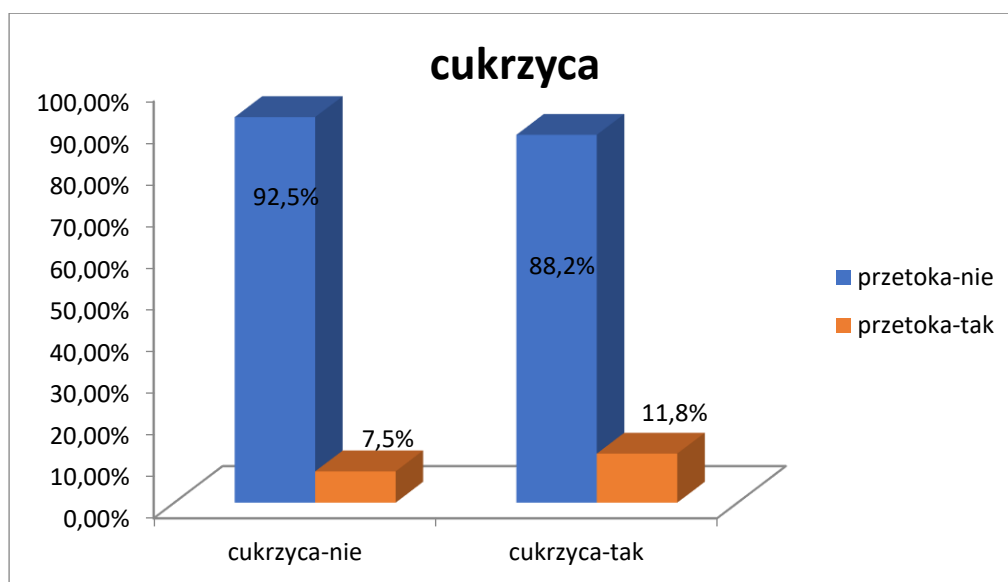
Spośród chorób współistniejących przeanalizowano dwie mogące potencjalnie wpłynąć na ryzyko rozwoju przetoki oskrzelowej: cukrzycę i POCHP.

W grupie A pacjenci z cukrzycą stanowili 9,2% przypadków (n=15), a w grupie B 14,3% przypadków (n=2) (Tab.16). Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa

Haltona nie stwierdzono istotnej zależności między wystąpieniem przetoki a cukrzycą ($p=0,883$) (Ryc.17).

Tabela 16 Cukrzyca w grupach chorych A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
cukrzyca nie	148 (92,5%)	12 (7,5%)
cukrzyca tak	15 (88,2%)	2 (11,8%)

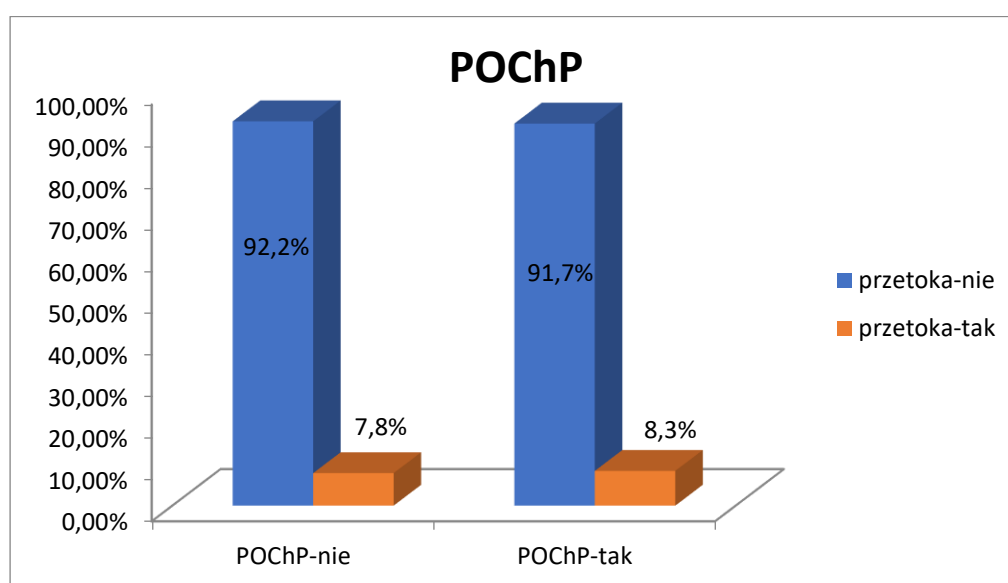


Ryc. 17 Odsetek przetok oskrzelowych w korelacji z cukrzycą

33 chorych (20,2%) z podgrupy A leczyło się z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W podgrupie B u 3 pacjentów (21,4%) odnotowano POCHP jako chorobę współistniejącą. (Tab.17, Ryc. 18). Testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa Haltona nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy POCHP a przetoką oskrzelową ($p=0,810$)

Tabela 17 POChP jako choroba współistniejąca w podgrupie A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
POChP nie	130 (92,2%)	11 (7,8%)
POChP tak	33 (91,7%)	3 (8,3%)



Ryc. 18 Odsetek przetok oskrzelowych w korelacji z POChP

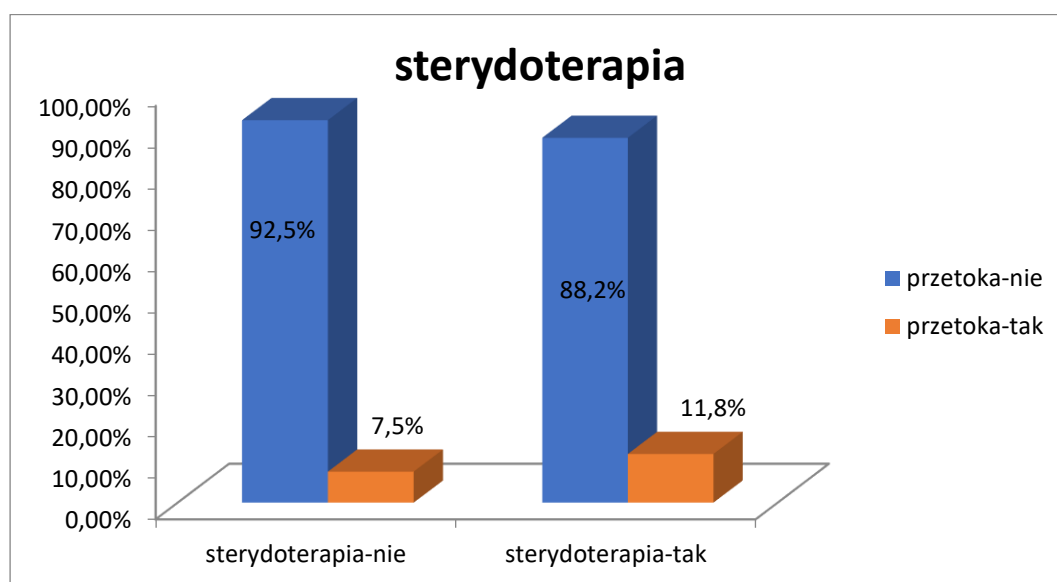
Jednym z czynników mogących mieć istotny wpływ na ryzyko wystąpienia przetoki w kikucie oskrzela jest przewlekłe leczenie immunosupresyjne. W badanej grupie nie było chorych po chemioterapii, natomiast 17 pacjentów (9,6%) było przewlekłe systemowo leczonych glikokortykosteroidami. Wskazaniem do sterydoterapii u 6 chorych było reumatoidalne zapalenie stawów, u 3 chorych łuszczyca, u 2 sarkoidoza, u 2 wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u 2 choroba Leśniowskiego-Crohna, u 1 zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i u 1 pacjenta przewlekłe zapalenie stawów o niejasnej etiologii.

W grupie chorych bez przetoki oskrzelowej odsetek chorych leczonych sterydami wyniósł 9,2% (n=15), a w grupie pacjentów z rozpoznaną przetoką

14,3% (n=2). Różnica nie była znamienne statystycznie (test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa Haltona, $p=0,883$) (Tab. 18, Ryc.19).

Tabela 18 Przewlekła sterydoterapia w grupach chorych z przetoką oskrzelową i bez przetoki

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
sterydoterapia nie	148 (92,5%)	12 (7,5%)
sterydoterapia tak	15 (88,2%)	2 (11,8%)



Ryc. 19 Odsetki przetok oskrzelowych w zależności od przewlekłej sterydoterapii systemowej

4.7 Zakres operacji (pneumonektomia wewnątrzosierdziowa, rozszerzona pneumonektomia)

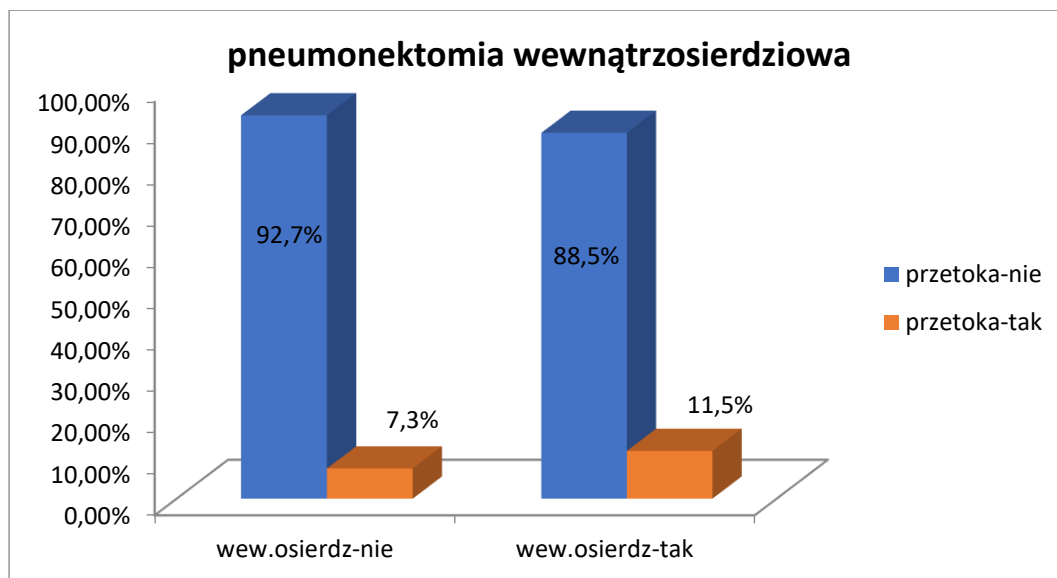
Analizie poddano również rozległość zabiegu operacyjnego. U części chorych ze względu na naciekanie przez guz struktur wnęki płuca operator zmuszony był do otwarcia worka osierdziowego i zaopatrzenia naczyń płucnych w

odcinku wewnątrzosierdziowym. U innych obok wycięcia płuca konieczne było usunięcie nacieczonych, pozapłucnych struktur anatomicznych (pneumonektomia rozszerzona). Resekcja wewnątrzosierdziowa może wiązać się z większą dewitalizacją oskrzela głównego i potencjalnie większym ryzykiem przetoki w kikucie oskrzela.

W grupie A w 23 przypadkach (14,1%) naczynia płucne zaopatrzone wewnątrzosierdziowo, a w grupie B pneumonektomię wewnątrzosierdziową wykonano u 3 chorych (21,4%) (Tab.19). Wewnątrzosierdziowe zaopatrzenie naczyń nie miało istotnego wpływu na wystąpienie przetoki oskrzelowej (test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa Haltona, $p=0,727$) (Ryc.20).

Tabela 19 Wewnątrzosierdziowe zaopatrzenie naczyń płucnych w grupie A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
Pneumonektomia wewnątrzosierdziowo nie	140 (92,7%)	11 (7,3%)
Pneumonektomia wewnątrzosierdziowo tak	23 (88,5%)	3 (11,5%)

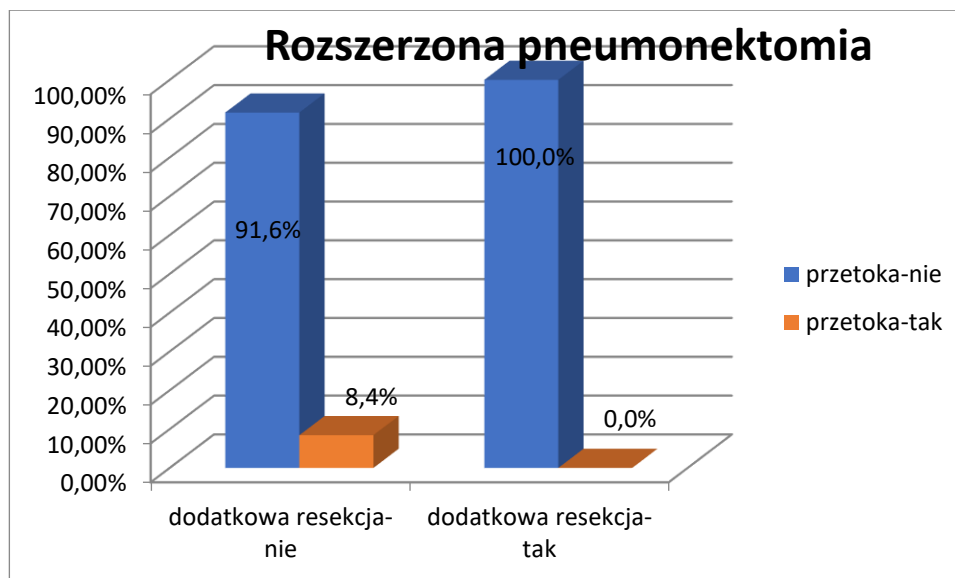


Ryc. 20 Odsetki przetok oskrzelowych w zależności od zaopatrzenia naczyń płucnych (wewnątrzosierdziowo vs zewnątrzosierdziowo)

W przypadku naciekania struktur pozapłucnych w trakcie pneumonektomii wykonuje się usunięcie w jednym bloku („en block”) nacieczonych struktur anatomicznych klatki piersiowej. Mówimy wówczas o pneumonektomii rozszerzonej. W badanym materiale pneumonektomię rozszerzoną wykonano u 11 chorych (6,2%). W tej grupie nie odnotowano żadnej przetoki, podczas gdy w grupie pozostałych 166 pneumonektomii odsetek przetok wyniósł 8,4% (Tab.20). Różnica nie była istotna statystycznie w teście Fishera ($p=0.605$) (Ryc.21).

Tabela 20 Rozszerzona pneumonektomia w grupie A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
pneumonektomia rozszerzona nie	152 (91,6%)	14 (8,4%)
pneumonektomia rozszerzona tak	11 (100%)	0



Ryc. 21 Odsetki przetok oskrzelowych u pacjentów wymagających resekcji dodatkowych struktur anatomicznych

4.8 Powikłania pooperacyjne

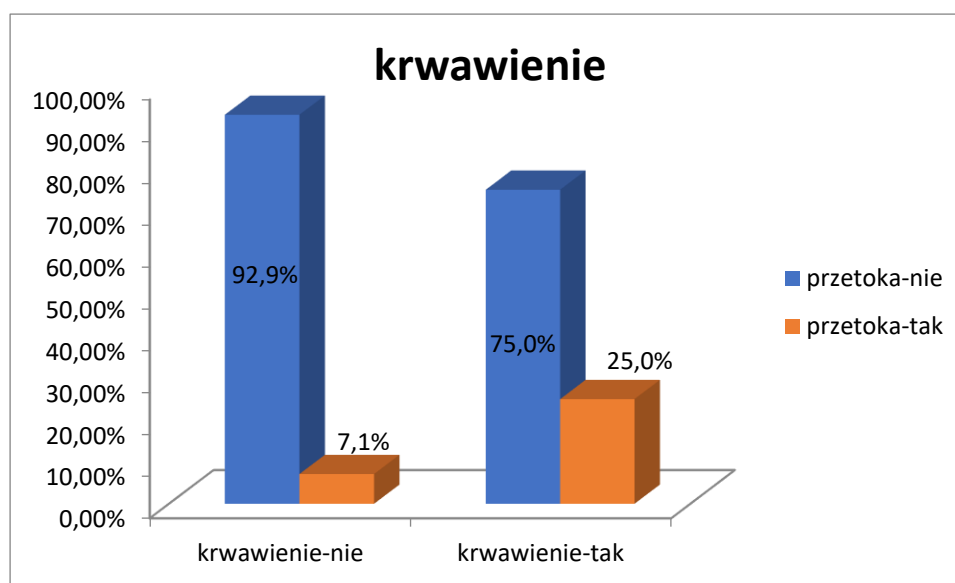
Spośród wszystkich powikłań pooperacyjnych wybrano i poddano dalszej analizie dwa mogące potencjalnie wpłynąć na rozwój przetoki oskrzelowej:

- krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji
- niewydolność oddechowa wymagająca przedłużonej wentylacji

W grupie chorych bez przetoki krwawienie wymagające reoperacji wystąpiło u 6 chorych (3,7%), a w grupie pacjentów z przetoką reoperację z powodu krwawienia przeprowadzono w 2 przypadkach (14,3%) (Tab.21, Ryc.22). Różnica nie była znamienna statystycznie (test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa Haltona, $p=0,245$).

Tabela 21 Krwawienie pooperacyjne w podgrupie A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
krwawienia nie	157 (92,9%)	12 (7,1%)
krwawienia tak	6 (75%)	2 (25%)

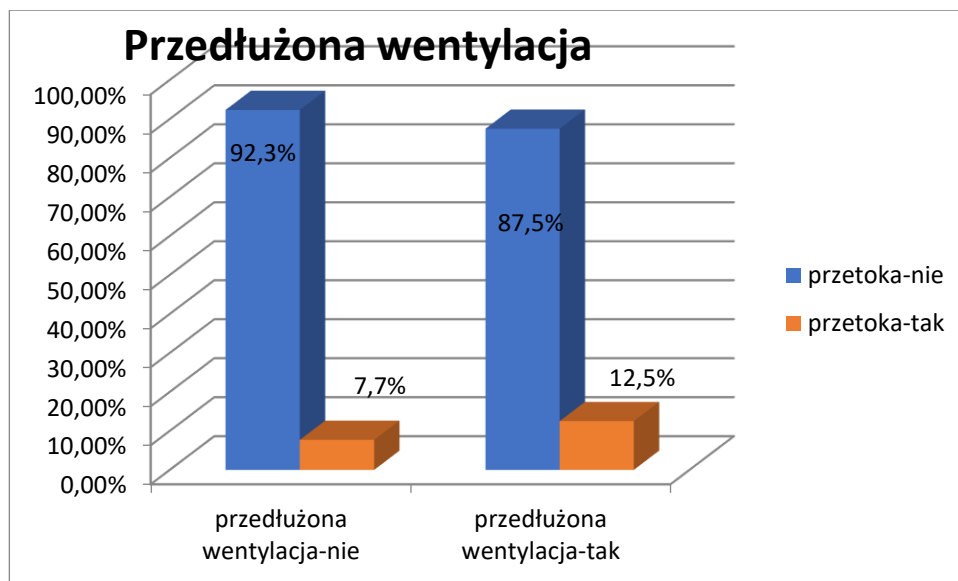


Ryc. 22 Krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji w odniesieniu do przetoki oskrzelowej

7 chorych w grupie A (4,3%) wymagało przedłużonej wentylacji mechanicznej z powodu niewydolności oddechowej. Natomiast w grupie B tylko w jednym przypadku (7,1%) zaistniała konieczność przedłużonej wentylacji (Tab.22). W teście Chi kwadrat z poprawką Yatesa różnica nie była znamienna statystycznie ($p=0.859$) (Ryc. 23).

Tabela 22 Przedłużona wentylacja w grupie chorych A i B

Zmienna	Przetoka – nieobecna	Przetoka – obecna
przedłużona wentylacja nie	156 (92,3%)	13 (7,7%)
przedłużona wentylacja tak	7 (87,5%)	1 (12,5%)



Ryc. 23 Odsetki przetok oskrzelowych u pacjentów wymagających przedłużonej wentylacji mechanicznej

5. Dyskusja

Operacja wycięcia całego płuca wykonana po raz pierwszy pod koniec XIX wieku nadal pozostaje w arsenale zabiegów torakochirurgicznych mimo stosunkowo wysokiej w porównaniu z innymi zabiegami śmiertelności pooperacyjnej i znaczącego odsetka poważnych powikłań pooperacyjnych. Mimo pewnych ograniczeń w codziennej aktywności życiowej i zawodowej związanej z ubytkiem znacznej części miększu płucnego, u części chorych pneumonektomia jest jedynym możliwym zabiegiem resekcyjnym dającym szansę na całkowite wyleczenie. Dotyczy to przede wszystkim chorych na pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Pierwszą wieloetapową pneumonektomię u chorego na gruźlicę z towarzyszącym ropniakiem opłucnej wykonał w 1895 roku William Macewen. Pierwszą pneumonektomię z powodu pierwotnego raka płuca przeprowadził Kummel w 1910 r., ale pacjent zmarł w 6. dobie po zabiegu. Podobnie Hinz w 1922 r., Churchill w 1930 r., Archibald w 1931 r. i Ivanissevich w 1933 r. wykonali resekcje całego płuca, także zakończone zgonem chorego we wczesnym okresie pooperacyjnym. Pierwszą zakończoną sukcesem dwuetapową lewostronną pneumonektomię wykonał w Europie Rudolf Nissen w 1930 r. w Berlinie. Evarts A. Graham i J. J. Singer w 1933 r. jako pierwsi wykonali udaną jednoetapową lewostronną pneumonektomię „en block” z powodu pierwotnego raka płuca. Pacjentem był 48-letni ginekolog James Gilmore, który po zabiegu wrócił do aktywności zawodowej i przeżył jeszcze 25 lat. Pierwszą udaną prawostronną jednoetapową pneumonektomię wykonał Richard H. Overholt u pacjenta z rakowiakiem płuca w 1935 r. [50]. Przez lata pneumonektomia była jedynym zabiegiem resekcyjnym wykonywanym u chorych na raka płuca. Aktualnie złotym standardem w leczeniu chirurgicznym raka płuca jest lobektomia, a w większości ośrodków torakochirurgicznych odsetek wykonywanych pneumonektomii nie przekracza 10-15%. Jeszcze w latach siedemdziesiątych XX wieku śmiertelność pooperacyjna po wycięciu płuca sięgała 50-60%. Dzięki szybkiemu rozwojowi anestezjologii i intensywnej terapii, poprawie opieki okołopooperacyjnej oraz rozwojowi nowoczesnych technik chirurgicznych ryzyko zgonu po pneumonektomii znacznie zmniejszyło się i obecnie kształtuje się na poziomie 3-5% [51-53].

Jednym z głównych czynników odpowiedzialnych za 3-4-krotnie większą w porównaniu z lobektomią śmiertelność po zabiegach pneumonektomii jest większy odsetek poważnych powikłań pooperacyjnych, wśród których szczególne miejsce zajmuje przetoka oskrzelowo-opłucnowa. Ryzyko rozwoju przetoki w kikucie oskrzela głównego ocenia się wg różnych autorów na 4 – 14 % po stronie prawej i 2 – 5 % po stronie lewej [30, 34, 54], a śmiertelność w przypadku przetoki jest bardzo wysoka i waha się od 13 do 67% [55-59].

5.1 Przyczyny powstania przetoki oskrzelowo - opłucnowej

Do rozwoju przetoki w kikucie oskrzela głównego predysponują czynniki ogólne (zaawansowany wiek chorego, niedożywienie, cukrzyca, przewlekłe leczenie immunosupresyjne, przedoperacyjna chemio- lub radioterapia) oraz miejscowe (błędy techniczne w zaopatrzeniu kikuta oskrzela, niedokrwienie kikuta, miejscowy stan zapalny w okolicy kikuta, przedłużona wentylacja mechaniczna).

Większość autorów jest zgodna, iż najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia przetoki jest strona operowana [60]. Uważa się, że 2-3 krotnie większe ryzyko powstania przetoki po pneumonektomii prawostronnej związane jest z uwarunkowaniami anatomicznymi i zakresem limfadenektomii. Szeroki, ustawiony pionowo kikut oskrzela z zaleganiem wydzieliny oskrzelowej i zapaleniem w okolicy kikuta, ukrwienie kikuta przez tylko jedną tętnicę oskrzelową oraz brak naturalnego otoczenia kikuta przez sąsiadujące struktury anatomiczne sprawia, że po stronie prawej ryzyko zaburzeń prawidłowego procesu gojenia kikuta oskrzela jest istotnie większe [61-62]. Po stronie prawej wykonuje się również bardziej ekstensywną limadenektomię śródpiersia (przede wszystkim w okolicy podostrogowej i przytchawiczej dolnej), która w znaczącym stopniu upośledza ukrwienie kikuta oskrzela [63-64]. Po stronie lewej kikut oskrzela zaopatrzony jest przez dwie tętnice oskrzelowe, w sposób naturalny chowa się do śródpiersia i zostaje przykryty okolicznymi tkankami. Dostęp do okolicy podostrogowej po stronie lewej jest ograniczony, a do okolicy przytchawiczej bardzo utrudniony, a czasami wręcz niemożliwy, stąd limfadenektomia w tych

okolicach jest mniej rozległa niż po stronie prawej, a więc ryzyko niedokrwienia kikuta mniejsze.

W niniejszej pracy analizie poddano jedynie chorych po lewostronnej pneumonektomii aby uzyskać jednorodną grupę chorych i wyeliminować wpływ strony operowanej na ryzyko wystąpienia przetoki oskrzelowej. Z drugiej strony po stronie lewej trudniej niż po stronie prawej uzyskać maksymalnie krótki kikut oskrzela aby nie zalegała w nim wydzielina oskrzelowa. Mając na uwadze konieczność maksymalnego skrócenia kikuta, zastosowanie szwu ręcznego wiąże się po stronie lewej z pewnymi trudnościami technicznymi. Dlatego wydaje się, iż skonstruowanie odpowiedniego narzędzia, które umożliwiłoby założenie szwu mechanicznego blisko rozwidlenia tchawicy ułatwiłoby i przyspieszyło zabieg przy równoczesnym zminimalizowaniu ryzyka przetoki. Z taką intencją skonstruowano stapler rotikularny z łamaną głowicą. Oceniając w niniejszej pracy przydatność staplera rotikularnego w zamknięciu kikuta oskrzela po lewostronnej pneumonektomii wzięto pod uwagę przede wszystkim ryzyko powstania przetoki oskrzelowo-opłucnowej w porównaniu do szwu ręcznego.

5.2 Sposób zaopatrzenia kikuta oskrzela

W badanej grupie wyodrębniono trzy sposoby zaopatrzenia kikuta oskrzela: szew ręczny ciągły, szew mechaniczny (stapler rotikularny) oraz szew mechaniczny dodatkowo wzmocniony pojedynczymi szwami założonymi ręcznie. Sposób zaopatrzenia kikuta oskrzela zależał w dużej mierze od preferencji operatora oraz od śródoperacyjnych warunków anatomicznych. W grupie 84 chorych, u których kikut zamknięto szwem ręcznym i 84 chorych, u których kikut oskrzela zaopatrzone staplerem rotikularnym odsetek przetok oskrzelowych był identyczny i wynosił 8,33%. Nie stwierdzono przetoki w kikucie oskrzela u żadnego pacjenta, u którego kikut zamknięto szwem mechanicznym i dodatkowo wzmocniono pojedynczymi szwami ręcznymi, jednak grupa ta liczyła jedynie 9 chorych. Analiza statystyczna potwierdziła brak istotnej zależności między sposobem zamknięcia kikuta oskrzela a wystąpieniem przetoki. Zastosowanie staplera rotikularnego niewątpliwie ułatwia i skraca czas zabiegu, co wynika z praktyki klinicznej, natomiast analiza materiału prezentowanego w niniejszej pracy

dowodzi, iż zamknięcie kikuta oskrzela głównego staplerem rotikularnym nie ma istotnego wpływu na ryzyko powstania przetoki oskrzelowej w porównaniu do szwu ręcznego. W piśmiennictwie opisano wiele sposobów zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego, ale żaden nie został jednoznacznie oceniony jako najskuteczniejszy pod względem minimalizacji ryzyka przetoki oskrzelowej. Stąd wybór metody zamknięcia kikuta oskrzela w dużej mierze zależy od doświadczeń i tradycji poszczególnych ośrodków torakochirurgicznych, a opinie poszczególnych autorów publikacji są różne [65]. Cardillo i wsp. w analizie 165 chorych nie zaobserwowali istotnej różnicy w odsetkach przetok oskrzelowych w zależności od sposobu zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego [66]. Z kolei inny zespół badawczy, na którego czele stanął Cicenás, na podstawie analizy 253 chorych poddanych lewostronnej pneumonektomii wywnioskował, iż użycie staplera miało istotny wpływ na zmniejszenie ryzyka powstania przetoki w porównaniu do szwu ręcznego [67]. Podobnie Deschamps i wsp. z Mayo Clinic preferowali szew mechaniczny w zamykaniu oskrzela głównego. W grupie 713 chorych poddanych pneumonektomii aż w 652 przypadkach (92%) do zamknięcia kikuta oskrzela użyto staplera, a odsetek przetok w tej grupie wyniósł 3,8%. W grupie chorych, u których kikut oskrzela zamknięto szwem ręcznym (n=56) nieszczelność w kikucie oskrzela głównego zaobserwowano w 12,5% przypadków (p=0,009) [42]. Uçvet analizując 206 chorych po pneumonektomii stwierdził przetokę oskrzelowo-opłucnową w 10,2% przypadków, w tym po stronie prawej w 17,4% przypadków, a po stronie lewej u 5% chorych. W prawie 80% przypadków zarówno po stronie prawej jak i lewej kikut oskrzela zamknięto staplerem. Obok prawostronnej pneumonektomii istotny wpływ na większe ryzyko przetoki miały zastosowanie szwu mechanicznego oraz przedoperacyjna chemioterapia [68]. W publikacji Nikolasa na 243 chorych poddanych pneumonektomii w latach 1999-2005 aż w 192 przypadkach kikut oskrzela głównego zamknięto staplerem. Autor wyodrębnił grupę 130 chorych operowanych po stronie lewej i 113 pacjentów operowanych po stronie prawej- w obu grupach ocenił zamknięcie kikuta oskrzela staplerem jako bezpieczne. Kikut oskrzela zaopatrzone szwem mechanicznym w 87,7% przypadków lewostronnej pneumonektomii i 80,5% przypadków pneumonektomii prawostronnej. Przetokę oskrzelową stwierdzono jedynie u 5 chorych po prawostronnej pneumonektomii, w tym tylko u 2 po zamknięciu kikuta staplerem [69]. Podobnie jak wielu innych autorów również Darling w swojej

publikacji opartej na analizie 187 chorych po pneumonektomii zwraca uwagę na wysokie ryzyko powikłań (w tym szczególnie przetoki oskrzelowej) i zgonu w okresie okołoperacyjnym u pacjentów po wycięciu prawego płuca. Śmiertelność w grupie chorych po prawostronnej pneumonektomii wyniosła 10,3%, a po wycięciu lewego płuca 3,3%; odsetek przetok wyniósł odpowiednio 13,2% i 5%. Śmiertelność w grupie chorych z rozpoznaną przetoką oskrzelową wyniosła 44% po stronie prawej i 33% po stronie lewej. Autorzy wskazali na szew ręczny jako jeden z czynników istotnie zwiększających ryzyko przetoki [70]. Dostępne pozycje piśmiennictwa nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, która metoda zaopatrzenia kikuta oskrzela po pneumonektomii jest lepsza. Asamura [33], Wright [71], Hubaut [72] i Sweet [73] należą do grupy zwolenników szwu ręcznego, z kolei Tokaro [74] i Petterfy [75] preferują szew mechaniczny. Zwolennicy szwu mechanicznego zwracają uwagę na stosunkowo łatwe pod względem technicznym w porównaniu ze szwem ręcznym zamknięcie kikuta przy pomocy staplera, skrócenie czasu zabiegu oraz mniejsze ryzyko kontaminacji pola operacyjnego. Należy jednak pamiętać, że nie zawsze użycie staplera jest możliwe i w sytuacji naciekania nowotworowego proksymalnego odcinka oskrzela głównego nierzadko konieczne jest odcięcie oskrzela na poziomie rozwidlenia tchawicy i zeszytanie kikuta szwem ręcznym. Stąd konieczność szkolenia lekarzy specjalizujących się w torakochirurgii w zakresie umiejętności zaopatrywania kikuta oskrzela szwem ręcznym [71, 76]. Jeśli chodzi o rodzaj staplera używanego do zamknięcia kikuta oskrzela głównego, to wszyscy autorzy w/w publikacji używali staplera liniowego z ładunkiem posiadającym dwa rzędy zszywek tytanowych o wysokości 4,8 mm. W dostępnej literaturze brak jest doniesień na temat zastosowania staplera rotikularnego w zaopatrzeniu kikuta oskrzela po pneumonektomii. Mimo, że jest to również stapler liniowy posiadający dwa rzędy zszywek tytanowych o wysokości 4,8 mm, to wydaje się, iż jego konstrukcja (stapler obrotowy z łamaną głowicą) może w istotny sposób ułatwić zamknięcie i umożliwić maksymalne skrócenie kikuta oskrzela w trudnych warunkach anatomicznych. Ma to szczególne znaczenie w lewostronnej pneumonektomii ze względu na odmienne niż po stronie prawej uwarunkowania anatomiczne. W przeprowadzonej w niniejszej pracy analizie 177 lewostronnych pneumonektomii zastosowanie staplera rotikularnego do zamknięcia kikuta oskrzela nie zwiększało ani nie zmniejszało ryzyka przetoki oskrzelowej w porównaniu do szwu ręcznego. Można więc wnioskować, iż jest to

bezpieczny sposób zamknięcia kikuta oskrzela głównego i dzięki niewątpliwym zaletom takim jak łatwość techniczna w zamknięciu kikuta oskrzela, skrócenie czasu zabiegu i skrócenie czasu ekspozycji pola operacyjnego na florę bakteryjną wydzieliny oskrzelowej może być metodą preferowaną w zaopatrzeniu kikuta oskrzela po lewostronnej pneumonektomii.

5.3 Sposób wzmocnienia kikuta oskrzela

Tocząca się od lat dyskusja na temat sposobów zaopatrzenia kikuta oskrzela po pneumonektomii dotyczy nie tylko rodzaju szwu, ale również ewentualnego wzmocniania kikuta poprzez pokrycie go okolicznymi tkankami. Zabieg ten ma na celu uszczelnienie potencjalnych mikroprzecieków powietrza oraz waskularyzację kikuta poprawiającą jego ukrwienie. Teoretycznie naszywanie na kikut oskrzela uszypułowanego płata mięśnia międzyżebrowego, tkanki tłuszczowej śródpiersia, opłucnej ściennej lub osierdzia powinno zmniejszyć ryzyko nieszczelności w obrębie kikuta. Wyniki prac prezentowanych przez różnych autorów są jednak w tej kwestii niejednoznaczne. W niniejszej pracy przeanalizowano ten czynnik biorąc pod uwagę sam fakt wzmocnienia kikuta oraz rodzaj tkanki użytej do pokrycia kikuta. W grupie 139 pacjentów, u których zastosowano wzmocnienie kikuta przetoka wystąpiła u 11, co stanowiło 7.91%. W drugiej grupie 38 chorych, u których kikuta nie wzmocniono odsetek przetok był niemal identyczny i wyniósł 7.89% (n=3). W dalszym etapie porównano wpływ rodzaju użytej do wzmocnienia tkanki. Uszypułowany płat mięśnia międzyżebrowego został wykorzystany u 71 chorych- w tej grupie przetokę oskrzelową stwierdzono w 11,3% przypadków. Dla porównania u 61 chorych, u których kikut wzmocniono tkanką tłuszczową śródpiersia lub osierdziem, przetokę stwierdzono w 4.9% przypadków. Różnica nie była istotna statystycznie. Może dziwić fakt, iż potencjalnie lepiej od pozostałych struktur unaczyniony uszypułowany płat mięśniowy naszyty na kikut oskrzela nie tylko nie zmniejszył, ale wręcz zwiększył ryzyko przetoki. Wy tłumaczeniem tego fenomenu mogą być wyniki prac z użyciem zieleni indocyjaninowej do oceny ukrwienia płatów mięśniowych. Dowodzą one, że końcowy odcinek płata mięśniowego naszywany na kikut oskrzela może być niedokrwiony i w dalszym

etapie ulegać martwicy powodując stan zapalny wokół kikuta zwiększający ryzyko nieszczelności [77].

W dostępnej literaturze nie ma jednoznacznych rekomendacji dotyczących wzmocnienia kikuta oskrzela głównego po pneumonektomii. Są zwolennicy naszywania na kikut oskrzela okolicznych tkanek w każdym przypadku [42, 64, 78]. Część autorów uważa, że do wzmocnienia kikuta oskrzela powinno się używać jedynie struktur dobrze unaczynionych (np. uszypułowanego płata mięśnia międzyżebrowego, mięśnia najszerszego grzbietu lub mięśnia zębatego przedniego) [40, 71]. Klepetko w analizie 129 chorych po pneumonektomii zaobserwował mniejszy odsetek przetok w grupie pacjentów, u których kikut wzmocniono łąką osierdziową [79]. Podobnie Anderson i wsp. preferują wzmocnienie kikuta oskrzela osierdziem, mięśniem międzyżebrowym lub opłucną [78, 80]. Z drugiej strony Taghavi i Lidner na podstawie własnych doświadczeń opartych na analizie odpowiednio 234 i 63 chorych poddanych pneumonektomii uważają, że wzmocnienie kikuta oskrzela nie zmniejsza ryzyka przetoki niezależnie od rodzaju naszytej tkanki [59, 81]. Podobne wyniki uzyskał Algar w analizie 242 przypadków wykazując brak istotnej zależności między dodatkowym wzmocnieniem kikuta a częstością występowania przetoki [82] oraz cytowany wcześniej Ucvet w publikacji z 2011 r. analizującej grupę 206 pneumonektomii [68]. Deschamps zaobserwował wręcz gorsze wyniki gojenia się kikuta oskrzela po naszyciu okolicznych tkanek. Odsetek przetok w grupie ze wzmocnieniem kikuta był ponad dwukrotnie większy niż w grupie bez wzmocnienia, a różnica była znamienna statystycznie (7,7% vs 3,6%, $p=0,03$). Niewątpliwą zaletą w/w publikacji jest liczebność badanej grupy- przeanalizowano 713 chorych po pneumonektomii [42]. Asamura oraz Olsen rekomendują wzmocnienie kikuta oskrzela głównego jedynie po prawostronnej pneumonektomii lub po przedoperacyjnej chemio- bądź radioterapii. Wg w/w autorów po stronie lewej kikut oskrzela w sposób naturalny chowa się do śródpiersia i zostaje przykryty okolicznymi tkankami, stąd nie ma potrzeby dodatkowego wzmocnienia kikuta po tej stronie [33, 83]. Decydując się na pokrycie kikuta oskrzela większość autorów wybiera mięsień międzyżebrowy, w dalszej kolejności osierdzie, tkankę tłuszczową śródpiersia, opłucną lub żyłę nieparzystą [84-85].

5.4 Choroby współistniejące

W wielu doniesieniach naukowych udokumentowano istotny wpływ niektórych chorób towarzyszących na przebieg pooperacyjny i śmiertelność po różnego typu zabiegach chirurgicznych. Jedną z najczęściej analizowanych chorób jest cukrzyca, a wyniki tych analiz dają podstawy do uznania cukrzycy za ważny czynnik zwiększający ryzyko poważnych, w tym śmiertelnych, powikłań pooperacyjnych [86-88]. W niniejszej pracy zbadano wpływ cukrzycy jako choroby współistniejącej na ryzyko rozwoju przetoki w kikucie oskrzela głównego po pneumonektomii. W analizowanej grupie chorych częstość występowania cukrzycy wyniosła 9,6%. Choć odsetek chorych na cukrzycę był wyraźnie większy wśród pacjentów, u których stwierdzono przetokę oskrzelową (14,3% vs 9,2%), to różnica nie była istotna statystycznie. Potencjalny wpływ cukrzycy na proces gojenia się kikuta oskrzela był analizowany przez autorów chińskich, którzy w 2016 r. opublikowali wyniki metaanalizy badań przeprowadzonych w 15 ośrodkach na świecie. W poszczególnych ośrodkach liczebność badanych pacjentów wahała się od 64 do 1360, a metaanaliza wykazała prawie dwukrotnie większe ryzyko przetoki oskrzelowej u chorych z cukrzycą ($p < 0,001$) [89]. Podobnie Asamura oraz Hu opierając się na analizie odpowiednio 1360 i 684 chorych potwierdzili wpływ cukrzycy na ryzyko rozwoju przetoki oskrzelowej [33,90]. Z drugiej strony Suzuki i wsp. nie stwierdzili istotnego wpływu cukrzycy na ryzyko przetoki analizując również dużą grupę chorych po resekcjach anatomicznych płuca z powodu raka ($n=1177$) [91]. W kilku innych publikacjach autorzy podobnie jak w niniejszej pracy zaobserwowali wyższy odsetek przetok u chorych z cukrzycą, ale różnice nie były istotne statystycznie [92].

POChP uważana jest za niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych na raka płuca [93]. Ponadto zwiększa ona ryzyko pooperacyjnych powikłań oddechowych u chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka płuca [94-96]. W badanym materiale przeanalizowano częstość występowania POChP i jej ewentualną korelację z występowaniem przetoki oskrzelowo-opłucnowej. Spośród 177 chorych u 36 rozpoznano POChP i w tej podgrupie przetokę stwierdzono u 3 pacjentów (8,33%). U pozostałych chorych ($n=141$) przetokę rozpoznano w 11 przypadkach (7,8%), a różnica nie była istotna statystycznie. Autorzy japońscy (Sekine i wsp.) w analizie dużej grupy 1461 chorych na raka płuca nie zaobserwowali istotnego

wpływu POCHP na ryzyko rozwoju przetoki oskrzelowej w całej badanej grupie. Natomiast stwierdzili taką zależność po wyodrębnieniu poszczególnych stopni ciężkości POCHP. Chorzy z ciężkim przebiegiem POCHP mieli większe ryzyko przetoki oskrzelowej niż pacjenci ze średnim i lekkim przebiegiem POChP [95]. Shuang-Jiang Li i wsp. w metaanalizie ośmiu badań retrospektywnych obejmujących grupę 4149 chorych na raka płuca (w tym 27,2% leczonych z powodu POCHP) potwierdzili, iż POCHP może w znaczący sposób zwiększać ryzyko przetoki w kikucie oskrzela. Wg w/w autorów ryzyko to jest ponad dwukrotnie większe niż w grupie chorych bez POCHP [97]. Również wyniki badań publikowane przez innych autorów dokumentują istotny wpływ POCHP na ryzyko wystąpienia przetoki w kikucie oskrzela po pneumonektomii [30,81,98-99].

Jednym z czynników ryzyka powikłań pooperacyjnych, w tym przetoki oskrzelowej, u chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca podkreślanym w wielu doniesieniach naukowych jest przewlekłe leczenie immunosupresyjne. W badanej w niniejszej pracy grupie 177 chorych, 17 pacjentów (9,6%) wymagało przewlekłej systemowej sterydoterapii z powodu chorób współistniejących. Odsetek przetok w tej podgrupie wyniósł 11,8% i był wyższy niż w podgrupie chorych, którzy nie byli leczeni glikokortykosterydami (7,5% przetok) choć różnica nie była znamienna statystycznie. Przewlekła terapia glikokortykosterydami zarówno podawanymi doustnie jak i w iniekcjach upośledza proces gojenia i zwiększa ryzyko zakażenia miejsca operowanego. W zabiegach resekcyjnych wykonywanych z powodu raka płuca może przyczynić się do zakażenia rany pooperacyjnej czy rozwoju pooperacyjnego ropniaka opłucnej, ale również do zaburzeń gojenia kikuta oskrzela. Dane z piśmiennictwa wskazują także, że przewlekła wziewna sterydoterapia stosowana w chorobach płuc może zwiększać ryzyko pojawienia się przetoki oskrzelowej [33,76,89].

5.5 Wiek oraz płeć w korelacji z występowaniem przetoki oskrzelowo-opłucnowej

W badanej grupie wiek chorych ani płeć nie miały istotnego wpływu na wystąpienie przetoki oskrzelowej. W większości publikacji płeć chorych nie ma wpływu na ryzyko powikłań po leczeniu chirurgicznym raka płuca choć teoretycznie mężczyźni mogą być bardziej narażeni na ryzyko przetoki oskrzelowej w związku z częstszym występowaniem chorób współistniejących (między innymi POCHP) oraz częstszym niż u kobiet niedożywieniem [69, 100]. Co do zależności między wiekiem chorych a ryzykiem przetoki, to zdania badaczy są podzielone. W pracach Turnera [101] i Kalathiya [102] autorzy udokumentowali istotnie większe ryzyko przetoki w kikucie oskrzela u chorych po 70. roku życia. Odmienne wyniki zaprezentowali w swoich publikacjach Algar [82] oraz Sioris [103], którzy analizowali różne czynniki mogące mieć potencjalny wpływ na wystąpienie przetoki oskrzelowej po pneumonektomii. W grupie pacjentów po 75. roku życia odsetek przetok był zbliżony do obserwowanego w młodszych grupach wiekowych, a więc wiek nie wpływał istotnie na częstość występowania przetoki.

5.6 Badania laboratoryjne

Niedokrwistość towarzysząca chorobie nowotworowej oraz niskie stężenia białka i cholesterolu będące wykładnikami niedożywienia mogą również wpływać na procesy gojenia po zabiegach operacyjnych, w tym na gojenie kikuta oskrzela po resekcjach anatomicznych płuca. Asamura na podstawie obserwacji 2359 chorych poddanych pneumonektomii z powodu raka płuca na przestrzeni 28 lat [33] oraz Al-Kattana w oparciu o analizę 451 chorych po operacji wycięcia płuca z powodu raka [76] stwierdzili, że hipoalbuminemia istotnie zwiększa ryzyko przetoki oskrzelowej. W 2010 roku Matsuoka opublikował wyniki swoich badań na grupie 64 chorych poddanych pneumonektomii z powodu raka płuca. W badanej grupie w 5 przypadkach rozpoznano przetokę u chorych ze znaczącą hipoalbuminemią i był to istotny czynnik ryzyka wystąpienia przetoki [104].

W niniejszej pracy nie zaobserwowano w/w korelacji. W grupach chorych bez przetoki i z przetoką średnie stężenia hemoglobiny, białka i cholesterolu we krwi

były porównywalne i wyniosły odpowiednio: 13.2 g/dl, 7.0 g/dl i 185 mg/dl w podgrupie A oraz 13,3 g/dl, 7,1 g/dl i 183 mg/dl w podgrupie B.

5.7 Badania spirometryczne

Analiza wyników badania spirometrycznego jest jednym z kluczowych elementów oceny wydolności układu oddechowego przed planowanym leczeniem operacyjnym raka płuca. Obniżone wartości parametrów spirometrycznych mogą dyskwalifikować chorego od leczenia chirurgicznego lub zwiększać ryzyko oddechowych powikłań pooperacyjnych takich jak niewydolność oddechowa wymagająca przedłużonej wentylacji, niedodma operowanego płuca czy zapalenie płuc [104]. W niniejszej pracy zbadano wpływ podstawowych parametrów spirometrycznych: FEV1, VC/MAX oraz wskaźnik Tiffeneau (FEV1%VCMAX) na ryzyko wystąpienia przetoki. Średnie wartości w/w parametrów w grupie chorych z przetoką wyniosły: FEV1- 68,2%, VC/MAX- 73,4%, FEV1%VCMAX - 73,6%, a w grupie chorych bez przetoki: FEV1-72,2% , VC/MAX- 71,8%, FEV1%VCMAX – 80,8%. Różnice nie były istotne statystycznie, a więc czynnik ten nie miał istotnego znaczenia w zaburzeniach gojenia kikuta oskrzela po pneumonektomii. Do odmiennych wniosków doszedł Shuang-Jiang Li, który w obszernej analizie przeprowadzonej na podstawie wyników badań z kilkunastu ośrodków na świecie potwierdził wpływ niskich wartości parametrów spirometrycznych na większe ryzyko powstania przetoki oskrzelowej [89].

5.8 Wewnątrzosierdziowa pneumonektomia

Konieczność wewnątrzosierdziowego zaopatrzenia naczyń płucnych w czasie pneumonektomii jest związana ze znacznym miejscowym zaawansowaniem raka i potencjalnie zabieg taki może wiązać się z większą dewitalizacją oskrzela głównego. Stąd również ten czynnik wzięto pod uwagę w analizie potencjalnych przyczyn rozwoju przetoki oskrzelowej. Odsetek przetok w grupie chorych, u których naczynia płucne zaopatrzone klasycznie bez otwierania worka osierdziowego wyniósł 7,3% i był niższy niż w grupie pneumonektomii wewnątrzosierdziowych (11,5%). Różnica nie była istotna statystycznie choć

trzeba zaznaczyć, że dysproporcja w liczebności obu podgrup była znaczna (151 vs 26 przypadków). W nielicznych doniesieniach w dostępnym piśmiennictwie światowym nie stwierdzono korelacji między wewnątrzosierdziowym zaopatrzeniem naczyń a ryzykiem rozwoju przetoki po pneumonektomii [105-106].

5.9 Krwawienie śród- i pooperacyjne oraz przedłużona wentylacja

Analizowano pod kątem ryzyka rozwoju przetoki także czynnik istotnego krwawienia podczas zabiegu i w pierwszych dobach po operacji. Masywne krwawienie i związany z nim wstrząs hipowolemiczny może doprowadzić do istotnego niedokrwienia kikuta oskrzela, a w późniejszym etapie do martwicy kikuta i jego rozejścia. Znacząca utrata krwi upośledza gojenie tkanek miejsca operowanego, związane z nią przetoczenia KKCz wiążą się z ryzykiem wprowadzenia zakażenia oraz immunosupresją, a reoperacja spowodowana krwawieniem zwiększa ryzyko zakażenia miejsca operowanego. W badanym materiale przetoka oskrzelowa wystąpiła u 25% chorych, którzy wymagali retorakotomii z powodu krwawienia. U pozostałych pacjentów, u których nie stwierdzono istotnego krwawienia pooperacyjnego przetokę rozpoznano w 7% przypadków. Różnica nie była istotna statystycznie. Należy jednak zwrócić uwagę małą liczbę chorych w grupie pacjentów z krwawieniem pooperacyjnym (n=8) w porównaniu do grupy bez krwawienia (n=169). Krishna Khargi w swojej publikacji zwrócił uwagę na większe ryzyko przetoki oskrzelowej po pneumonektomii u chorych reoperowanych z powodu krwawienia jak również na fakt, iż sama obecność przetoki może być również przyczyną śmiertelnego krwawienia z tętnicy płucnej [107]. Podobnie Anderson zaobserwował wpływ istotnej hipowolemii związanej z utratą krwi na niedokrwienie kikuta oskrzela i rozwój przetoki [108].

Przedłużona wentylacja u chorych po pneumonektomii może zwiększać ryzyko zakażenia w obrębie kikuta oskrzela, jak również generować wyższe ciśnienia w drogach oddechowych. W analizowanej w niniejszej pracy grupie chorych przedłużona wentylacja była konieczna jedynie w 8 przypadkach (7 w podgrupie A i 1 w podgrupie B) i nie zaobserwowano zależności między przedłużoną wentylacją a wystąpieniem przetoki oskrzelowej. Horia Sirbu i wsp. w

analizie 165 chorych, u których wykonano pneumonektomię stwierdzili, że w 18.7% przypadków przetoka oskrzelowa była związana z przedłużoną wentylacją mechaniczną. W badanej grupie odsetek przetok był znacznie wyższy po stronie prawej (13.5% vs 1.9%) [109].

5.10 Stopień zaawansowania raka wg TNM

Regionalne zaawansowanie guza płuca może mieć również potencjalny wpływ na procesy gojenia w kikucie oskrzela po leczeniu chirurgicznym raka płuca. Wyższy stopień zaawansowania raka zarówno w zakresie cechy T jak i N zmusza do bardziej ekstensywnej resekcji i rozleglejszej limfadenektomii, co wiąże się z większym ryzykiem dewitalizacji kikuta oskrzela. W badanym materiale ani cecha T ani cecha N nie miała istotnego wpływu na wystąpienie przetoki oskrzelowej. Hidetaka Uramato potwierdził w swoim badaniu zwiększone ryzyko powstania przetoki u pacjentów z rakiem płuca w stadium T3-T4 i/lub z przerzutami do węzłów chłonnych [110]. Z kolei Johan Vansteenkiste analizując chorych w stadium IIIA z cechą N2 nie wykazał zwiększonego ryzyka przetoki oskrzelowej w tej grupie w porównaniu do niższych stopni zaawansowania raka. Również chemioterapia przedoperacyjna nie zwiększała ryzyka przetoki w analizowanej grupie [111].

Podsumowując wyniki analizy przeprowadzonej w niniejszej pracy oraz doniesienia innych autorów można wywnioskować, iż ryzyko powstania przetoki w kikucie oskrzela głównego po pneumonektomii nie zależy od rodzaju szwu zastosowanego do zamknięcia kikuta. Zamknięcie kikuta oskrzela przy pomocy staplera liniowego w porównaniu do szwu ręcznego jest łatwiejsze technicznie, skraca czas zabiegu i zmniejsza ryzyko zakażenia miejsca operowanego, a odsetek przetok oskrzelowych w obu sposobach zaopatrzenia kikuta jest podobny. Zalety konstrukcyjne staplera rotikularnego sprawiają, że jest on szczególnie przydatny w trakcie operacji wycięcia płuca po stronie lewej ze względu na odmienne niż po stronie prawej warunki anatomiczne. Większość autorów jest zgodna co do faktu, iż najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju przetoki oskrzelowej po pneumonektomii jest strona operowana. Istotnie wyższy odsetek przetok po

prawostronnej pneumonektomii jest przede wszystkim związany z bardziej ekstensywną limfadenektomią i dewaskularyzacją kikuta oskrzela [112-114]. Obok dewaskularyzacji kikuta podkreślane są również: czynnik zapalny, chemioterapia indukcyjna oraz większe napięcia w części błoniastej kikuta oskrzela po stronie prawej zgodnie z prawem Laplace'a [90,115-119]. Natomiast niezależnie od przyczyny powstania, przetoka oskrzelowo-opłucnowa jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na wysoką śmiertelność pooperacyjną po pneumonektomii [120-128].

6. Wnioski

1. Sposób zamknięcia kikuta oskrzela głównego (szew mechaniczny vs szew ręczny) po operacji wycięcia lewego płuca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia przetoki oskrzelowo-opłucnowej. Wzmocnienie kikuta oskrzela poprzez naszytie na kikut uszypułowanego płata mięśnia międzyżebrowego, tkanki tłuszczowej śródpiersia czy osierdzia nie zmniejsza ryzyka wystąpienia przetoki.
2. Stapler rotikularny jest przydatnym i bezpiecznym narzędziem do zamykania kikuta oskrzela głównego. Jego konstrukcja umożliwia maksymalne i bezpieczne skrócenie kikuta lewego oskrzela głównego w odmiennych (trudniejszych) niż po stronie prawej warunkach anatomicznych nie powodując większego w porównaniu do szwu ręcznego ryzyka zaburzeń gojenia kikuta.
3. Żaden z analizowanych czynników ogólnych oraz miejscowych nie miał istotnego statystycznie wpływu na proces gojenia kikuta oskrzela po lewostronnej pneumonektomii.

7. Spis rycin

Ryc. 1 Szew monofilamentowy do zamknięcia kikuta oskrzela (szew ręczny)...	28
Ryc. 2 Stapler rotikularny do zamknięcia kikuta oskrzela głównego (szew mechaniczny).....	28
Ryc. 3 Wiek chorych w analizowanych podgrupach	32
Ryc. 4 Płeć chorych a przetoka oskrzelowa	33
Ryc. 5 Odsetek przetok oskrzelowo-opłucnowych w zależności od sposobu zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego lewego	34
Ryc. 6 Wzmocnienie kikuta oskrzela u chorych z przetoką i bez przetoki.....	35
Ryc. 7 Wzmocnienie mięśniem międzyżebrowym kikuta oskrzela w grupie chorych z przetoką i bez przetoki.....	36
Ryc. 8 Wzmocnienie kikuta oskrzela tkanką tłuszczową śródpiersia lub osierdziem u chorych z przetoką i bez przetoki.....	37
Ryc. 9 Przedoperacyjne FEV1 a przetoka oskrzelowa.....	39
Ryc. 10 Przedoperacyjne VC MAX a przetoka oskrzelowa	39
Ryc. 11 Przedoperacyjne FEV1 % VC MAX a przetoka oskrzelowa	40
Ryc. 12 Wpływ stężenia hemoglobiny na wystąpienie przetoki.....	41
Ryc. 13 Wpływ stężenia białka na wystąpienie przetoki	42
Ryc. 14 Wpływ stężenia cholesterolu na wystąpienie przetoki	42
Ryc. 15 Odsetek przetok oskrzelowych w zależności od cechy T.....	43
Ryc. 16 Odsetek przetok oskrzelowych w zależności od cechy N	44
Ryc. 17 Odsetek przetok oskrzelowych w korelacji z cukrzycą	45
Ryc. 18 Odsetek przetok oskrzelowych w korelacji z POCHP.....	46
Ryc. 19 Odsetek przetok oskrzelowych w zależności od przewlekłej sterydoterapii systemowej	47
Ryc. 20 Odsetek przetok oskrzelowych w zależności od zaopatrzenia naczyń płucnych (wewnątrzosierdziowo vs zewnątrzosierdziowo).....	49
Ryc. 21 Odsetki przetok oskrzelowych u pacjentów wymagających resekcji dodatkowych struktur anatomicznych.....	50
Ryc. 22 Krwawienie pooperacyjne wymagające reoperacji w odniesieniu do przetoki oskrzelowej.....	51
Ryc. 23 Odsetki przetok oskrzelowych u pacjentów wymagających przedłużonej wentylacji mechanicznej	52

8. Spis tabel

Tabela 1 Klasyfikacja histologiczna nowotworów płuca i opłucnej wg WHO z 2015r..10	
Tabela 2 Klasyfikacja TNM raka płuca (UICC VIII edycja, 2016 r.).....	13
Tabela 3 Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016 r.).....	14
Tabela 4 Charakterystyka kliniczna badanej grupy chorych.....	25
Tabela 5 Choroby współistniejące w badanej grupie.	26
Tabela 6 Sposób zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego lewego w grupie z przetoką i bez przetoki	34
Tabela 7 Wzmocnienie kikuta oskrzela u chorych z przetoką i bez przetoki	35
Tabela 8 Analiza wzmocnienia kikuta oskrzela przez mięsień międzyżebrowy. .	36
Tabela 9 Analiza wzmocnienia kikuta oskrzela przez osierdzie lub tkankę tłuszczową.	37
Tabela 10 Przedoperacyjne parametry spirometryczne w podgrupie A i B.....	38
Tabela 11 Przedoperacyjne parametry spirometryczne a przetoka oskrzelowa– wyniki analizy statystycznej.....	38
Tabela 12 Wybrane przedoperacyjne parametry laboratoryjne w podgrupie A i B	40
Tabela 13 Przedoperacyjne parametry laboratoryjne a przetoka oskrzelowa – wyniki analizy statystycznej.....	41
Tabela 14 Cecha T w podgrupie A i B.....	43
Tabela 15 Cecha N w podgrupie A i B.....	44
Tabela 16 Cukrzyca w grupach chorych A i B.....	45
Tabela 17 POCHP jako choroba współistniejąca w podgrupie A i B	46
Tabela 18 Przewlekła sterydoterapia w grupach chorych z przetoką oskrzelową i bez przetoki	47
Tabela 19 Wewnątrzosierdziowe zaopatrzenie naczyń płucnych w grupie A i B	48
Tabela 20 Rozszerzona pneumonektomia w grupie A i B	49
Tabela 21 Krwawienie pooperacyjne w grupie A i B	50
Tabela 22 Przedłużona wentylacja w grupie A i B	51

9. Streszczenie

Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów nowotworowych wśród mężczyzn i kobiet. Najskuteczniejszym sposobem postępowania terapeutycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest leczenie chirurgiczne. Ze względu na miejscowe zaawansowanie procesu rozrostowego u ok. 10-15% chorych jedynym zabiegiem spełniającym kryteria radykalności onkologicznej pozostaje operacja wycięcia całego płuca (pneumonektomia). W porównaniu do lobektomii pneumonektomia wiąże się z większym ryzykiem powikłań pooperacyjnych, wyższą śmiertelnością okołoperacyjną oraz gorszą jakością życia. Jednym z najpoważniejszych powikłań po pneumonektomii od lat pozostaje przetoka oskrzelowo-opłucnowa, którą rozpoznaje się u 4-14% chorych, a śmiertelność w tej grupie waha się od 20 do 71%. W piśmiennictwie przeanalizowano szereg czynników mogących potencjalnie wpływać na ryzyko rozwoju przetoki w kikucie oskrzela głównego, zarówno ogólnych jak i miejscowych, ale wyniki badań są niejednoznaczne. Celem niniejszej pracy była ocena częstości występowania przetoki oskrzelowo-opłucnowej po lewostronnej pneumonektomii w zależności od sposobu zaopatrzenia kikuta oskrzela głównego (szew ręczny vs stapler rotikularny) w grupie chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Do analizy wybrano chorych operowanych po stronie lewej ze względu na odmienne warunki anatomiczne predysponujące do zamknięcia kikuta oskrzela staplerem liniowym z łamaną głowicą (stapler rotikularny). Zbadano również inne czynniki mogące mieć wpływ na rozwój przetoki (wiek, płeć, choroby współistniejące, stopień zaawansowania raka wg TNM, sposób wzmocnienia kikuta oskrzela, wybrane przedoperacyjne parametry laboratoryjne i spirometryczne oraz powikłania pooperacyjne). Praca miała charakter retrospektywny i obejmowała grupę 177 chorych, u których wykonano lewostronną pneumonektomię z powodu NDRP. Analizowaną grupę podzielono na dwie podgrupy: A- chorzy, u których nie stwierdzono przetoki oskrzelowo-opłucnowej (n=163) oraz B- pacjenci, u których potwierdzono przetokę w kikucie oskrzela głównego (n=14). Analizę statystyczną

przeprowadzono w oparciu o program Statistica 12.0 i pakiet StatXact 11.0. W badanej grupie ani sposób zamknięcia kikuta oskrzela głównego (stapler rotikularny vs szew ręczny) ani fakt wzmocnienia kikuta oskrzela poprzez naszywanie uszypułowanego płata mięśnia międzyżebrowego, tkanki tłuszczowej śródpiersia czy osierdzia nie miały istotnego wpływu na ryzyko wystąpienia przetoki oskrzelowo-opłucnowej. Stapler rotikularny, którego konstrukcja umożliwia maksymalne skrócenie kikuta lewego oskrzela głównego w odmiennych (trudniejszych) niż po stronie prawej warunkach anatomicznych okazał się przydatnym i bezpiecznym narzędziem do zamykania kikuta oskrzela głównego, nie powodując większego w porównaniu do szwu ręcznego ryzyka zaburzeń gojenia kikuta. Niektóre z analizowanych czynników (cukrzyca, przewlekła sterydoterapia, wzmocnienie kikuta oskrzela mięśniem międzyżebrowym, resekcja wewnątrzosierdziowa, krwawienie wymagające reoperacji) wykazywały niekorzystny trend jeśli chodzi o ryzyko przetoki, ale żaden z nich nie miał istotnego statystycznie wpływu na częstość występowania przetoki oskrzelowej.

10. Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer death in both men and women. Surgery is the most effective kind of radical treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Lobectomy (the resection of the lobe of the lung) is the golden standard in surgical treatment of lung cancer. Due to the local progression of this malignant disease, in approximately 10 to 15% of patients the resection of the entire lung (pneumonectomy) may be necessary for oncological radicality. Compared to lobectomy, pneumonectomy has a higher risk of postoperative complications, perioperative mortality and results in poorer quality of life. For years, one of the most serious complications after this procedure has been broncho-pleural fistula, which affects 4 to 14% of patients with lung cancer. The mortality following this complication ranges from 20 to 71%. The numerous factors, both general and local, that could potentially affect the risk of developing of main bronchial fistula, were analyzed. However the results of this analysis are still inconclusive.

The purpose of this study was to assess the incidence of broncho-pleural fistula after left-sided pneumonectomy for non-small cell lung cancer depending on the main bronchial stump supply (hand suturing vs. roticlar stapler).

Due to different anatomical conditions predisposing to the closure of the main bronchial stump using stapler device with a round head (roticlar stapler), only patients operated on the left side were included into this analysis. Other factors that may affect the development of broncho-pleural fistula after left-sided pneumonectomy (age, gender, coexisting diseases, histological type of cancer, cancer clinical stage, the way bronchial stump reinforcement, selected preoperative laboratory and spirometry parameters as well as postoperative complications) were also analyzed. One hundred seventy seven patients who underwent left-sided pneumonectomy due to NSCLC diagnosis were included in this retrospective study. The entire study group was divided into two subgroups: A- patients without broncho-pleural fistula (n=163) and B- patients in which the fistula of the stump was confirmed (n=14). The statistical analysis was performed using Statistica 12.0 and StatXact 11.0. Neither the method of the main bronchi supply (hand suturing vs reticular stapler) nor the way of the bronchial stump reinforcement (intercostal muscle flap, mediastinal or pericardial fat) had a significant impact on the risk of

development of broncho-pleural fistula in the studied group. The roticuler stapler, which design allows the maximum shortening of the left main bronchial stump in different, even more difficult, anatomical conditions compared to the right main bronchial stump, has proven to be a useful and safe device in the main bronchi closure and gives no greater risk of bronchial stump healing disorders than hand suturing. The statistical analysis showed that some of the factors (diabetes, chronic steroid therapy, the bronchial stump reinforcement using intercostal muscle flap, intra-pericardial approach, bleeding requiring redo-surgery) had an unfavorable trend on the risk of broncho-pleural fistula, however the statistical significance of these factors was not reached .

11. Piśmiennictwo

- [1] Global Status Report on noncommunicable diseases 2014. World Health Organization, 2014.
- [2] World Cancer Report 2018. IARC, 2018.
- [3] Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i wsp Krajowy Rejestr Nowotworów 2017; 8.
- [4] Jassem, Krzakowski. Nowotwory klatki piersiowej 2015; 2: 527-529.
- [5] De Leyn P., Doms C., Kuzdzal J. i wsp Guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2014 May;45(5): 787-98.
- [6] Travis WD., Travis LB., Devesa SS. Lung cancer. Cancer. 1995; 75: 191–202.
- [7] Krzakowski M., Jassem J. Antczak A. i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract 2019; 15.
- [8] Mańdziuk S., Wójcik-Superczyńska M. Kwalifikacja do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej u chorej na raka gruczołowego płuca z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014; 10: 14–17.
- [9] Kowalczyk A., Szutowicz-Zielińska E., Dziadziuszko R. i wsp. Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2005; 1: 217–224.
- [10] Anish T., Arun R., Giuseppe G. Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012 ; 26: 589–605.

- [11] Ansari J., Palmer DH., Rea DW., Hussain SA. Role of tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; 9: 569-75.

- [12] Massarelli E. Papadimitrakopoulou V., Welsh J. i wsp. Immunotherapy in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014; 3: 53–63.

- [13] Wang J., Wu N., Lv Ch. i wsp. Recommended changes for the 8th edition of the TNM classification for lung cancer-the findings of a single-institution evaluation. *Ann Transl Med.* 2020; 8: 123.

- [14] Evarts A. Graham E., Singer J. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA.* 1933; 101: 1371-1374.

- [15] Kummell H. Total resektion einer lunge wegen karzinom. *Zentralbl Chir.* 1911;38: 423-432.

- [16] Cahan W., Watson W., Pool J. Radical Pneumonectomy. *J Thorac Surg* 1951; 22: 449-73.

- [17] Alexiou C., Beggs D., Rogers ML. i wsp. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: predictors of operative mortality and survival. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2001; 20: 476–80.

- [18] Kalathiya RJ., Saha SP. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J* 2012; 105: 350–54.

- [19] Balduyck B., Hendriks J., Lauwers P. i wsp. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients. *Lung Cancer* 2007; 56: 423–31.

- [20] Fell SC. A history of pneumonectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1999; 9: 267–90.
- [21] Williams E., Evans TW., Goldstraw P. Acute lung injury following lung resection: is one lung anesthesia to blame. *Thorax*. 1996; 51: 114–6.
- [22] Williams E., Quinlan GJ., Goldstraw P. i wsp. Postoperative lung injury and oxydative damage in patients undergoing pulmonary resection. *Eur Respir J*. 1998; 11: 1028–34.
- [23] Subotic D., Hojski A., Wiese M. i wsp. Use of staplers and adverse events in thoracic surgery. *J Thorac Dis*. 2019; 11: 1216–1221.
- [24] García-Tirado J., Rieger-Reyes C. Suture Techniques of the Intercostal Space in Thoracotomy and Their Relationship With Post-Thoracotomy Pain: A Systematic Review. *Arch Bronconeumol*. 2012 Jan; 48 : 22-8.
- [25] Hubaut JJ., Baron O., Al Habash O. i wsp. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 418-23.
- [26] Franczuk M., Wesołowski S. Ocena czynności układu oddechowego w kwalifikacji do leczenia operacyjnego raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2015; 83: 74–82.
- [27] Dancewicz M, Kowalewski J, Pepliński J. Factors associated with perioperative complications after pneumonectomy for primary carcinoma of the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 97-100.
- [28] Shields TW, LoCicero J, Ronald BP. i wsp. General Thoracic surgery. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 557-559
- [29] Lois M., Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128: 3955-65.

- [30] Sirbu H., Busch T., Aleksic I. i wsp. Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors, and management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 330-6.
- [31] Chataigner O., Elie Fadel E., Yildizeli B. i wsp. Factors affecting early and long-term outcomes after completion pneumonectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 837-43.
- [32] Vansteenkiste J., De Leyn P., Deneffe G. i wsp. Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a review. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1998; 13: 1–12.
- [33] Asamura H., Naruke T., Tsuchiya R. i wsp. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1456-1464.
- [34] Panagopoulos ND., Apostolakis E., Koletsis E. i wsp. Low incidence of bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer. *Interact Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 9: 571–575.
- [35] Massard G., Lyons G., Wihlm Ji. i wsp. Early and long-term results after completion pneumonectomy. *Ann. Thorac.Surg* 1995; 59: 196-200.
- [36] Jichen QV., Guangyu Ch., Gening J. i wsp. Risk Factor Comparison and Clinical Analysis of Early and Late Bronchopleural Fistula After Non-Small Cell Lung Cancer Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 88: 1589-1593
- [37] Grégoire J., Deslauriers J., Guojin L. i wsp. Indications, risks, and results of completion pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 105: 918-24.
- [38] Cerfolio R., Bryant A., Jones V. i wsp. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe

and may provide increased survival. Eur J of Cardio-thoracic Surgery 2009; 35: 718—723.

[39] Al-Kattan K., Cattalani L., Goldstraw P. Bronchopleural fistula after pneumonectomy with a hand suture technique. Ann Thorac Surg 1994; 58: 1433-36.

[40] Mendel T., Jakubetz J., Steen M. i wsp. Post-lobectomy bronchopleural fistula - a challenge for postoperative intensive care. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006; 41: 278-83.

[41] Dyszkiewicz W., Pawlak P., Gasiorowski Ł. Early post-pneumonectomy complications in the elderly. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 17: 246-50.

[42] Deschamps C., Bernard A., Nichols F. i wsp. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence. Ann Thorac Surg. 2001; 72: 243-247.

[43] Mansour Z., Kochetkova E., Santelmo N. i wsp. Risk Factors for Early Mortality and Morbidity After Pneumonectomy: A Reappraisal. The Annals of Thoracic Surgery 2009;88 : 1737-1743.

[44] Regnard J., Alifano M., Puyo P. i wsp. Open window thoracotomy followed by intrathoracic flap transposition in the treatment of empyema complicating pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 270-5.

[45] Leschber G., Klemm W., Merk J. Video-mediastinoscopic resection of a long bronchial stump and reclosure of bronchial insufficiency after pneumonectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 1105-7.

[46] Schneiter D., Kestenholz P., Dutly A. i wsp. Prevention of recurrent empyema after pneumonectomy for chronic infection. Eur J of Cardio-Thoracic Surgery 2002; 21: 644–648.

- [47] Lois M., Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128: 3955-65.
- [48] Hollaus P., Lax F., Janakiev D. i wsp. Endoscopic treatment of postoperative bronchopleural fistula: experience with 45 cases. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 923-27.
- [49] Høier-Madsen K., Schulze S., Møller-Pedersen V. i wsp. Management of bronchopleural fistula following pneumonectomy *Scand. J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 18: 263-6.
- [50] Waters P., Pearson F., Hiebert C. i wsp. Pneumonectomy. *Thoracic surgery*, 1995: 844 - 848.
- [51] Mitsudomi T., Mizoue T., Yoshimatsu T. i wsp. Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. *J Surg Oncol*, 1996; 61: 218-222.
- [52] Harpole D., Liptay M., DeCamp M. i wsp. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac. Surg*, 1996; 61: 977-982.
- [53] Wada H., Nakamura T., Nakamoto K. i wsp. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 115: 70-73.
- [54] Kopec S., Irwin R., Umali-Torres C. i wsp. The postpneumonectomy state. *Chest*, 1998; 114: 1158-1184.
- [55] Al-Kattan K, Cattalani L, Goldstraw P. Bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 1995; 9: 479-82.

- [56] Pforr A., Pagès P., Baste J. i wsp. A Predictive Score for Bronchopleural Fistula Established Using the French Database Epithor. *Ann Thorac. Surg* 2016; 101: 287–93.
- [57] Thomas P., Berbis J., Baste J. i wsp. Pneumonectomy for lung cancer: contemporary national early morbidity and mortality outcomes. *J Thorac. Cardiovasc. Surg* 2015; 149: 73–82.
- [58] Hollaus P., Setinek Up, Lax F. i wsp. Risk factors for bronchopleural fistula after pneumonectomy: stump size does matter. *Thorac. Cardiovasc.Surg* 2003; 51: 162–6.
- [59] Taghavi S., Marta G., Lang G. i wsp. Bronchial Stump Coverage With a Pedicled Pericardial Flap: An Effective Method for Prevention of Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 284–8.
- [60] Vester S., Faber L., Kittle C. i wsp. Bronchopleural fistula after stapled closure of bronchus. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1253–8.
- [61] Patel R., Townsend E., Fountain S. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 84–8.
- [62] Shekar K., Foot C., Fraser J. i wsp. Bronchopleural fistula: an update for intensivists. *J Crit Care* 2010;25:47-55. 10.1016/j.jcrc.2009.05.007.
- [63] Sugarbaker D., Bueno R., Colson Y. i wsp. Bronchopleural fistula after pneumonectomy. *Adult Chest Surg*. 2nd ed. 2015.
- [64] Simeone A. Empyema and bronchopleural fistula following lung resection. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2012; 8: 274-279.
- [65] Subotic D., Hojski A., Wiese M. i wsp. Use of staplers and adverse events in thoracic surgery. *J ThoracDis* 2019; 11: 1216–21.

- [66] Cardillo G., Galetta D., Schil P. i wsp. Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients . *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 42: 405–409.
- [67] Cicėnas S., Jackevičius A., Aškinis R. i wsp. Methods of main bronchus stump closure and incidence of bronchopleural fistula after pneumonectomies for lung cancer (a retrospective single center review). *Acta Medica lituanica*. 2013; 20: 183–189.
- [68] Uçvet A., Gursoy S., Sirzai S. i wsp. Bronchial closure methods and risks for bronchopleural fistula in pulmonary resections: how a surgeon may choose the optimum method. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011; 12: 558–562.
- [69] Panagopoulos N., Apostolakis E., Koletsis E. i wsp. Low incidence of bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer. *I CardioVascular and Thoracic Surgery* 2009; 9: 571–575.
- [70] Darling G., Abdurahman A., Yi Q. i wsp . Risk of a Right Pneumonectomy: Role of Bronchopleural Fistula. *Thoracic* 2005; 79: 433-437.
- [71] Wright C., Wain J., Mathisen D. i wsp. Post pneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112: 1367-1371.
- [72] Hubaut J., Baron O. ,Al Habash O. i wsp. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999; 16: 418-423.
- [73] Sweet R. Closure of the bronchial stump following lobectomy or pneumonectomy. *Surgery*, 1945; 18: 82-84.

- [74] Takaro T., Grillo H., Eschapasse H. Use of staplers in bronchial closure. *International trends in general thoracic surgery*, 1987; 2: 452-457.
- [75] Petterfy A., Clabrese E. Mechanical and conventional manual sutures of the bronchial stump. A comparative study of 298 surgical patients. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979; 13: 87-91.
- [76] Alkattan K., Cattelani L., Goldstraw P. Bronchopleural Fistula after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9: 479-482.
- [77] Piwkowski C., Gabryel P., Gąsiorowski Ł. i wsp. Indocyanine green fluorescence in the assessment of the quality of the pedicles intercostal muscle flap. a pilot study. 2013; 44: 77-81.
- [78] Anderson T., Miller J. Use of pleura, azygos vein, pericardium, and muscle flaps in tracheobronchial surgery. *Ann Thorac. Surg* 1995; 60: 729–33.
- [79] Klepetko W., Taghavi S., Pereszlenyi A. i wsp. Impact of different coverage techniques on incidence of postpneumonectomy stump fistula. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 758–63.
- [80] Anderson T., Miller J. Surgical technique and application of pericardial fat pad and pericardiophrenic grafts. *Ann Thorac. Surg* 1995; 59: 1590–1.
- [81] Lindner M., Hapfelmeier A., Morresi-Hauf A. i wsp. Bronchial stump coverage and postpneumonectomy bronchopleural fistula. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18: 443–9.
- [82] Algar F., Alvarez A., Aranda J. i wsp. Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 1662-1667.

- [83] Olsen G., Block A., Swenson E. I wsp. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 379–87.
- [84] Mineo T., Ambrogi V., Pompeo E. i wsp. Comparison between intercostal and diaphragmatic flap in the surgical treatment of early bronchopleural fistula. *Eur J Cardio-ThoracSurg Off J EurAssocCardio-ThoracSurg* 1997; 12: 675–7.
- [85] Brewer L., King E., Lilly L. i wsp. Bronchial closure in pulmonary resection: a clinical and experimental study using a pedicled pericardial fat graft reinforcement. *J ThoracSurg* 1953; 26: 507–32.
- [86] Hernandez A., Kaw R., Pasupuleti V. i wsp. Association between obesity and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac operations: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96: 1104-1116.
- [87] Liu P., He W., Chen H. Diabetes mellitus as a risk factor for surgery-related pressure ulcers: a meta-analysis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2012; 39: 495-499.
- [88] Lin X., Li J., Chen W. i wsp. Diabetes and risk of anastomotic leakage after gastrointestinal surgery. *J Surg Res*. 2015; 196: 294-301.
- [89] Li S., Fan J., Zhou J. i wsp. Diabetes Mellitus and Risk of Bronchopleural Fistula After Pulmonary Resections: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 328-39.
- [90] Hu X., Duan L., Jiang G. i wsp. A clinical risk model for the evaluation of bronchopleural fistula in non-small cell lung cancer after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 419–24.
- [91] Suzuki M., Otsuji M., Baba M. i wsp. .Bronchopleural fistulas after lung cancer surgery: multivariate analysis of risk factors. *J Cardiovasc Surg*. 2002; 43: 263-267.

- [92] Lindner M., Hapfelmeier A., Morresi-Hauf A. i wsp. Bronchial stump coverage and postpneumonectomy bronchopleural fistula. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18: 443-9.
- [93] Gao Y., Guan W., Liu Q. i wsp. Impact of COPD and emphysema on survival of patients with lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Respirology* 2016; 21: 269-79.
- [94] Kroenke K., Lawrence V., Theroux J. i wsp. Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest* 1993; 104: 1445-51.
- [95] Sekine Y., Behnia M., Fujisawa T. Impact of COPD on pulmonary complications and on long-term survival of patients undergoing surgery for NSCLC. *Lung Cancer* 2002; 37: 95-101.
- [96] Licker M., Widikker I., Robert J. i wsp. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1830-7.
- [97] Li S., Zhou X., Huang J. i wsp. A systematic review and meta-analysis - does chronic obstructive pulmonary disease predispose to bronchopleural fistula formation in patients undergoing lung cancer surgery. *J Thorac Dis.* 2016; 8: 1625–1638.
- [98] Darling G., Abduraman A., Yi Q. i wsp. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 433-437.
- [99] Hubaut J., Baron O., Al Habash O. i wsp. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999; 16: 418-423.

- [100] Lois M, Marc Noppen Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest* 2005; 128: 3955-65.
- [101] Turner N., Haward R., Mulley G. i wsp. Cancer in old aged—is it inadequately investigated and treated?. *BMJ*. 1999; 319: 309-312.
- [102] Kalathiya R, Saha S. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: outcomes analysis. *South Med J*. 2012; 105: 350-354.
- [103] Sioris T., Salo J., Perhoniemi V. i wsp. Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Cardiovasc J*. 1999; 33: 222-227.
- [104] Paul E. Van Schil, Jeroen M. Hendriks, Patrick Lauwers. Focus on treatment complications and optimal management surgery. *Transl Lung Cancer Res*. 2014; 3: 181–186.
- [105] De Groot M., Douie W. Postpneumonectomy Stump Fistula in a Ventilated Patient. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 552– 4.
- [106] Ng Ju-Mei, Gerner P., Vacanti C. i wsp. *Bronchopleural fistula* Publisher: Cambridge University Press
DOI: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511842306.171>. :1043-1045
- [107] Khargi K,, Vincent A., Duurkens M. i wsp. Hemorrhage Due to Inflammatory Erosion of the Pulmonary Artery Stump in Postpneumonectomy Bronchopleural Fistula. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 357-8.
- [108] Anderson R., Li W. Anterior transpericardial closure of a main bronchus fistula after pneumonectomy. *Am J Surg* 1983; 145: 630-2.
- [109] Sirbu H., Busch T., Aleksic I. i wsp. Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors, and management. *Ann of*

Thorac and Cardiovascular Surgery : Official J of the Association of Thorac and Cardiovascular Surgeons of Asia 2001; 7: 330-336.

[110] Uramato H., Hanagiri T. The Development of Bronchopleural Fistula in Lung Cancer Patients after Major Surgery: 31 Years of Experience with 19 Cases. Anticancer Research February 2011; 31: 619-624.

[111] Vansteenkiste J., De Leyn P., Deneffe G. i wsp. The Leuven Lung Cancer Group. Present status of induction treatment in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a review. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 1998; 13: 1–12 .

[112] Smith G. Complications of cardiopulmonary surgery, Bailliere Tindall, 1984: 18-20.

[113] Thomas J., Mohamed H., Ikenna C. i wsp. Risk factors for bronchopleural fistula after right pneumonectomy: does eliminating the stump diverticulum provide protection. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1336-1342.

[114] Gudbjartsson T., Gyllstedt E., Pikwer A. i wsp. Early surgical results after pneumonectomy for non–small cell lung cancer are not affected by preoperative radiotherapy and chemotherapy. Ann Thorac Surg. 2008; 86: 376-82.

[115] Darling G., Abdurahman A., Yi QL. i wsp. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. The Ann of Thorac Surgery 2005; 79: 433-437.

[116] Cameron D., John C., Douglas J. i wsp. Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 1367-137.

[117] Asamura H., Klepetko W., Ferguson MK. Assessment of operative risk for pneumonectomy. Chest Surg Clin N Am, 1999; 199: 339-351.

- [118] De Perrot M., Licher M., Robert J. i wsp. Incidence, risk factors, and management of postpneumonectomy bronchopleural fistula. *Scand Cardiovasc J.* 1999; 33: 171-174.
- [119] Wahi R., McMurtrey M., DeCaro L. i wsp. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 1989; 48: 33-37.
- [120] Swartz D., Lachpappelle K., Sampalis J. i wsp. Perioperative mortality after pneumonectomy: analysis of risk factors and review of the literature. *Can J Surg.* 1997; 40: 437-444.
- [121] Bernard A., Deschamps C., Allen M. i wsp. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 1076-1082.
- [122] Nagasaki F., Flehinger B., Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest.* 1982; 1: 25-29.
- [123] Ginsberg R., Hill L., Eagan R. i wsp. Modern thirty day operative mortality for surgical resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 86: 654-658.
- [124] Kohman L., Meyer J., Ikens P. i wsp. Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 91: 551-554.
- [125] Roxburgh J., Thompswon J., Goldstraw P. Hospital mortality and long- term survival after pulmonary resection in the elderly. *Ann Thorac Surg.* 1991; 51: 800-803.
- [126] Alexiou C., Beggs D., Rogers M. i wsp. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: predictors of operative mortality and survival. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2001; 20: 476-480.

[127] Harpole D., deCamp M., Daley J. i wsp. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117: 969-979.

[128] Sonobe M., Nakgawa M., Ichinose M. i wsp. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2000; 18: 519-523.