

Vurdering af den fysiologiske operabilitet hos patienter med lungekræft

Metoder og kriterier

Klaus Richter Larsen, Jann Mortensen, Jesper J. Holst Pedersen, Henrik Jessen Hansen & Niels Maltbæk

Resumé

Der foreligger en lang række undersøgelser af metoder til vurdering af risikoen ved operation for lungekræft. Komorbiditet, men ikke alderen i sig selv giver øget risiko. Postbronkodilatatorisk forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV₁) i procent af forventet eller beregnet efter udførelse af perfusionscintigrافي er velegnet. Også diffusionskapacitet kan anvendes. Anvendelsen af arbejdstest på ergometercykel er veldokumenteret. Nye operative teknikker med sigte på at minimere det operative traume har givet flere muligheder for at operere patienter med nedsat lungfunktion, og erfaringer med lungenvolumenreduktionskirurgi har øget interessen for at tilbyde et begrænset operativt indgreb til patienter med lungekræft. Det er muligt, at man kan justere nogle af de gældende kriterier, således at lidt flere patienter tilbydes en potentiel kurabel operation for en ellers 100% dødelig sygdom.

Inden stillingtagen til operation for nonsmåcellet lungekarcinom skal der foretages en klassifikation og stadieinddeling samt en fysiologisk vurdering.

I denne artikel foretages der en kritisk gennemgang af den eksisterende litteratur, og der gives en oversigt over anvendte lungefysiologiske metoder og kriterier med henblik på vurdering af operabilitet samt en gennemgang af muligheden for skånsom kirurgi i tilfælde af nedsat lungefunktion. Der er foretaget litteratursøgning via MEDLINE med søgetermene *lung cancer, operability, pulmonary function, exercise test, pre-operative evaluation* og beslægtede termer.

Alder

Tidligere vurderedes patienter med høj alder at være i øget risiko ved lungeresektion, men det tyder på, at den øgede risiko med øget alder mere afspejler en øget forekomst af samtidige medicinske lidelser end alderen i sig selv [1]. Ved pneumonektomi synes risikoen for komplikationer og død dog at være øget hos ældre i forhold til hos yngre, men risikoen kan nedbringes ved omhyggelig undersøgelse for konkurrerende lidelser [2].

Spirometri

I en lang række undersøgelser dokumenterer man anvendeligheden af spirometri i vurderingen af den fysiologiske opera-

bitet. Især synes forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV₁) at være velegnet. I de ældre undersøgelser anvendes den absolutte værdi, mens man i nyere undersøgelser peger på, at FEV₁ i procent af den forventede værdi giver en stærkere prædiktions af morbiditet og mortalitet. Der er således evidens for, at pneumonektomi kan foretages uden øget postoperativ risiko, hvis FEV₁ er over to liter eller 60% af forventet værdi. En FEV₁ over 1,5 liter synes at sikre, at der kan foretages en lobektomi [3, 4]. Da det aldrig på forhånd kan udelukkes, at en planlagt lobektomi peroperativt udvides til en pneumonektomi, bør man, hvis FEV₁ er under to liter, foretage en vurdering af den regionale fordeling, hvilket gennemgås nedenfor. Det er veldokumenteret, at en beregnet postoperativ FEV₁ (FEV₁-ppo) såvel i absolutte tal [5, 6] som i procent af forventet er godt korreleret til den peri- og postoperative morbiditet og mortalitet. En FEV₁-ppo på over 40% af den forventede værdi giver en tilfredsstillende sikkerhed [7, 8]. De undersøgelser, hvor man anbefaler anvendelse af absolutte værdier af FEV₁, er især udført på en mandlig population, og man anbefaler en grænseværdi for FEV₁ på 800 ml [5], hvilket i nogen grad øger risikoen for fejlagtigt at bedømme især kvinder af lav højde som inoperable. Det synes rimeligt at anvende den postbronkodilatatoriske FEV₁.

Diffusionskapacitet

En diffusionskapacitet for kulmonoxid (D_LCO) på over 50-60% af den forventede værdi sikrer en lille risiko for postoperative komplikationer ved større resektioner [9, 10]. Man kan på baggrund af en scintigrafisk beregnet perfusionsfordeling beregne den forventede postoperative D_LCO (D_LCO-ppo), som skal være over 40% [7]. Diffusionskapaciteten bør anvendes ved dyspnø, som ikke kan forklares ved de spirometriske værdier, ved røntgenologisk mistanke om interstitiel lungelidelse eller til patienter, som er i grænseområdet, når de vurderes med regional lungefunktionsundersøgelse.

Arterielle gasmålinger

Det er tidligere påvist, at en arteriel ilttension (PaO₂) på under 6,7 kPa [9] eller 8,0 kPa [11], eller en øget arteriel kuldioxidtension (PaCO₂) på over 6 kPa [12] eller 6,7 kPa [9] giver en øget operativ risiko. I nyere studier har man derimod vist, at en PaCO₂ over 6,0 kPa ikke var en risikofaktor [13], og at en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

PaCO₂ over 6,0 kPa kunne tillades, hvis patienten havde en god arbejdskapacitet [14]. En ilt saturation (SAT) i hvile på under 90% eller en desaturation på over 4% under arbejde medfører en øget risiko [15]. Selv om arterielle gasmålinger kan give information om den operative risiko, bør målingerne i sig selv ikke føre til, at patienten vurderes som inoperabel.

Enkle arbejdstest

Enkle arbejdstest som trappetest har længe været anvendt som klinisk mål, om end dokumentationen for anvendelsen som præoperativ screening er sparsom. I et mindre studie på 16 patienter påviste man en mindre dødelighed, hvis patienterne kunne gå 44 trin (4. afsats ~ 7,5 m) [8]. I en retrospektiv opgørelse af 54 patienter fandt man ingen forskel i antal trappe-trin, der kunne klares, imellem grupper henholdsvis med og uden postoperative komplikationer [16]. I andre undersøgelser har man vist, at en gangdistance på mindre end 68-83 trin ved en trappetest eller mindre end 25 *shuttles* ved en *shuttle walk*-test svarer til en ilt optagelse (VO₂) på mindre end 15 ml/min/kg. *Shuttle walk*-testen har god reproducerbarhed [17]. Det britiske lungemedicinske selskab anbefaler på denne baggrund, at anvende *shuttle walk*-test, hvor en cykeltest ikke er tilgængelig [18].

Arbejdstest på ergometercykel

Der foreligger en række undersøgelser, hvor man dokumenterer en omvendt sammenhæng imellem arbejdskapacitet og forekomst af komplikationer. I en undersøgelse viste man, at en maksimal ilt optagelse (VO₂-max) på over 20 ml/min/kg sikrede et komplikationsfrit postoperativt forløb, mens en VO₂-max på under 10 ml/min/kg indebar komplikationer hos fem ud af syv patienter [19]. *Markos et al* [7] kunne ikke bekræfte, at VO₂-max var prædiktiv, men derimod at et fald i ilt saturation på over 4% under arbejde var det. *Morice et al* [14] fandt en øget operativ risiko ved en VO₂-max på under 40% af det forventede (VO₂%-max). *Bolliger et al* [20] fandt ved undersøgelse af 80 patienter, at

VO₂%-max var den bedste parameter, og at en værdi på 60% af forventet sikrede en lav risiko ved resektion af mere end en lap. *Larsen et al* [21] fandt ved undersøgelse af 97 patienter, at VO₂%-max under 50% gav en øget risiko for postoperativ kardiopulmonal død. Man kan på baggrund af en scintigrafisk perfusionsfordeling beregne den forventede postoperative VO₂-max (VO₂max-ppo), hvilket også korrelerer til forekomsten af komplikationer, hvor VO₂max-ppo <35% af forventet værdi er forbundet med en høj risiko [22]. Disse kriterier er siden blevet kontrolleret i større og mindre prospektive arbejder, og i alle har man fundet dem anvendelige [23-26].

Regional lungefunktionsundersøgelse

Ved at kombinere perfusionsscintigrافي og lungefunktionsundersøgelse kan man beregne den skønnede postoperative restfunktion: skønnet postoperativ lungefunktion = lungefunktion før operation multipliceret med ratio mellem scintigrafisk radioaktivt tælleantal i områder, der ikke skal reseceres, delt med begge lunger totalt [27].

Både perfusions- og ventilationsfordelingen kan anvendes [7]. På de fleste centre anvendes et gennemsnittet af en forfra og en bagfra thoraxoptagelse og restfunktionen efter pneumonektomi kan umiddelbart beregnes. Da lungelapperne overlapper hinanden, bliver vurderingen før lobektomi ikke lige så præcis som vurderingen ved pneumonektomi. En af følgende metoder kan anvendes: 1) ved planlagt venstresidig lobektomi deles venstre lunge i et over- og underfelt, 2) ved planlagt højresidig lobektomi deles højre lunge op i to halvdele, og restfunktionen beregnes ved f.eks. overlapsresektion som summen af funktionen af venstre lunge og højre nedre lungefelt samt en tredjedel af højre overfelt [28], 3) den regionale funktion beregnes ud fra skråt bagfra-optagelser samt evt. også lateraloptygelsler, hvorved de enkelte lappers funktion bedre kan adskilles [29], og 4) tomografisk gamma kamera-teknik (SPECT) benyttes, og funktionen i de enkelte lapper beregnes.

FEV₁ = forceret ekspiratorisk volumen i 1. sekund
 FEV₂-ppo = forventet postoperativ FEV₁
 VO₂-max = maksimal ilt optagelse
 D₁CO = diffusionskapacitet
 D₁CO-ppo = forventet postoperativ D₁CO

Fig. 1. Præoperativ vurdering af lungekræftpatienter.

Spirometri	
FEV ₁ >2 liter eller 60% af forventet	→ Lille risiko, tåler pneumonektomi
FEV ₁ <2 liter eller 60% af forventet	→ Regional lungefunktionsundersøgelse
Regional lungefunktionsundersøgelse	
FEV ₁ -ppo >40% af forventet	→ Lille risiko, tåler pneumonektomi
FEV ₁ -ppo <40% af forventet	→ Øget risiko. Diffusionskapacitet eller arbejdstest tilrådes
Diffusionskapacitet	
D ₁ CO >50-60% af forventet	→ Lille risiko, tåler pneumonektomi
D ₁ CO-ppo >40% af forventet	→ Lille risiko, tåler pneumonektomi
D ₁ CO-ppo <40% af forventet	→ Høj risiko, operation frarådes eller arbejdstest
Arbejdstest	
VO ₂ -max >20 ml/kg/min eller 60% af forventet	→ Lille risiko, tåler pneumonektomi
VO ₂ -max =10-20 ml/kg/min	→ Intermediær risiko, begrænset indgreb
VO ₂ -max <10 ml/kg/min eller 40% af forventet	→ Høj risiko, operation frarådes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Ved genundersøgelser seks måneder postoperativt finder man god korrelation mellem den skønnede og den faktiske postoperative lungefunktion, men også en tendens til under-vurdering af den faktiske lungefunktion [28]. Efter lobektomi reduceres FEV₁ og forceret vitalkapacitet (FVC) med 10-15% og efter pneumonektomi med 30-40% [30, 31]. CT eller tælling af resecerede segmenter kan også anvendes [4, 7].

Mindre operative indgreb hos patienter med øget risiko

Hvorvidt man kan forvente en radikal resektion, vurderes ved TNM-klassifikationen, som korrelerer stærkt til prognosen. I nogle tilfælde kan centrale tumorer reseceres ved en lobektomi ledsaget af en bronkieresektion (*sleeve resection*), således at pneumonektomi kan undgås. I et randomiseret studie af 276 patienter med sammenligning af lobektomi over for mindre lungere-sektion for stadium I-tumorer viste man, at efter lokal resektion var der en signifikant øget risiko for lokalt recidiv [32].

Det operative traume kan reduceres på flere måder: 1) ved anvendelse af muskelsparende incisioner, 2) ved minimal opspærring af costae og 3) ved øget anvendelse af thoraxkirurgiske skopiresektioner (VATS). Der foreligger store serier (med 150-300 patienter) med langtidsoverlevelse efter lobektomi via VATS for primær lungecancer [33, 34], som viser en femårsoverlevelse ved stadium I på 76-94%, hvilket svarer til overlevelsen ved konventionel kirurgi. Også lymfeknudeopsamling kan foretages via VATS [34, 35]. Ikke-randomiserede opgørelser tyder på, at VATS i forhold til traditionel torakotomi indebærer et mindre kirurgisk traume [33]. Ulemper ved VATS-operationer er bl.a., at der kræves en længerevarende oplæring. Indførelse af lungevolumenreduktionskirurgi (LVRS) har vist, at operation er mulig ved dårligere lungefunktion end tidligere antaget [36]. Indgrebet kan kombineres med resektion af lungecancer i stadium I eller II, selv ved en svært nedsat lungefunktion (FEV₁ <0,4 l) [37, 38]. Lungevolumenreducerende operationer kan også udføres torakoskopisk [38, 39].

Konklusion

De dokumenterede kriterier er samlet i **Fig. 1**. Det kan blive nødvendigt at kombinere kriterierne. Hvis f.eks. FEV₁-ppo er over 40% og diffusionskapaciteten (D_LCO) er under 50% eller omvendt, kan arbejdstesten være afgørende. Det skal dog understreges, at der ikke foreligger studier, som specifikt omhandler anvendelse af de forskellige kriterier i kombination. Det tidligere meget benyttede ventilationsindeks (l/min/m²), som beregnes ud fra FEV₁, er ikke dokumenteret at være anvendeligt. Den med alderen tiltagende morbiditet, men ikke alderen i sig selv, medfører en øget risiko. FEV₁ er den bedste spirometriske parameter – især i procent af den forventede værdi eller den beregnede postoperative FEV₁. Også diffusionskapaciteten er velegnet. Perfusionsscintigrafi er stadig den mest simple og præcise metode til bestemmelse af den regionale lungefunktion. Dokumentationen for at kunne anvende enkle arbejdstest i vurderingen er ikke god. Bedst

- Der findes en række parametre, som kan anvendes i den præoperative fysiologiske vurdering.
- Der findes flere operative teknikker, som kan anvendes hos patienter med nedsat lungefunktion.
- Den endelige beslutning om operation bør altid foretages på baggrund af en samlet vurdering af den tekniske og fysiologiske operabilitet samt patientens egen vurdering.

anvendelig er *shuttle walk*-testen. Anvendeligheden af arbejdstest på ergometercykel med måling af iltoptagelsen er veldokumenteret. Bedste parameter er VO₂-max korrigeret for vægt eller i procent af den forventede værdi. Nye operative teknikker med sigte på at minimere det operative traume har givet mulighed for at operere patienter med nedsat lungefunktion. Også erfaringer med lungevolumenreduktionskirurgi har øget interessen for at tilbyde et begrænset operativt indgreb til patienter med nedsat lungefunktion. Det er derfor muligt, at man kan justere nogle af de gældende kriterier ned, således at lidt flere patienter kan tilbydes en potentielt kurabel operation for en ellers 100% dødelig sygdom. Enkelte studier støtter dette, men yderligere forskning på området er nødvendig.

Korrespondance: Klaus Richter Larsen, Lungemedicinsk Afdeling Y, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup.

Antaget den 23. maj 2003.
Amtssygehuset i Gentofte, Lungemedicinsk Afdeling Y,
H:S Rigshospitalet, Klinik for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Diagnostisk Center, og
Amtssygehuset i Gentofte, Thoraxkirurgisk Afdeling R.

Litteratur

1. Breyer RH, Zippe C, Pharr WF et al. Thoracotomy in patients over age seventy years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:187-93.
2. Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT et al. Modern thirty day operative mortality for surgical resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86: 654-8.
3. Boushy SF, Billig DM, North LB et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971;59:383-91.
4. Wernly JA, DeMeester TR, Kirchner PT et al. Clinical value of quantitative ventilation-perfusion lung scans in the surgical management of bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:535-43.
5. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW et al. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975;111: 379-87.
6. Pierce RJ, Copland JM, Sharpe K et al. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:947-55.
7. Markos J, Mullan BP, Hillman DR et al. Preoperative assessment as a predictor for mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-9.
8. Holden DA, Rice TW, Stelmach K et al. Exercise testing, 6 min walk and stair climb in the evaluation of patients at high risk of pulmonary resection. *Chest* 1992;102:1774-9.
9. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982;82:25-9.
10. Ferguson MK, Little L, Rizzo L et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96: 894-900.
11. Mittman C, Bruderman I. Lung cancer: to operate or not? *Am Rev Respir Dis* 1977;116:477-96.

12. Tisi GM. Preoperative evaluation of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:293-310.
13. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ et al. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994;105:753-9.
14. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB et al. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992;101:356-61.
15. Ninan M, Sommers KE, Landreneau RJ et al. Standardised exercise oximetry predicts postpneumectomy outcome. *Ann Thorac Surg* 1997;64:328-33.
16. Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS et al. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. *Chest* 1991;99:587-90.
17. Booth S, Adams L. The shuttle walking test: a reproducible method for evaluating the impact of shortness of breath on functional capacity in patients with advanced cancer. *Thorax* 2001;56:146-50.
18. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001;56:89-108.
19. Bechard D, Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1987;44:344-9.
20. Bolliger CT, Jordan P, Soler M et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1472-80.
21. Larsen KR, Svendsen UG, Milman N et al. Exercise testing in the preoperative evaluation of patients with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1997;10:1559-65.
22. Bolliger CT, Wyser C, Roser H et al. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995;108:341-8.
23. Walsh GL, Morice RC, Putnam J et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994;58:704-11.
24. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP et al. Preoperative assessment of the high risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1494-500.
25. Wyser C, Stulz P, Soler M et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Care Med* 1999;159:1450-6.
26. Brutsche MH, Spiopoulos A, Bolliger CT et al. Exercise capacity and extent of resection as predictors of surgical risk in lung cancer. *Eur Respir J* 2000;15:828-32.
27. Mortensen J, Dirksen A, Olesen K. Billeddiagnostik af lunger og pleurae. *Ugeskr Læger* 1997;159:7479-831.
28. Larsen KR, Lund JO, Svendsen UG et al. Prediction of post-operative cardiopulmonary function using perfusionscintigraphy in patients with bronchogenic carcinoma. *Clin Physiol* 1997;17:257-67.
29. Ali MK, Mountain CF, Ewer MS et al. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma. *Chest* 1980;77:337-42.
30. Larsen KR, Svendsen UG, Milman N et al. Cardiopulmonary function at rest and during exercise after resection for bronchial carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1997;64:960-4.
31. Bollinger CT, Jordan P, Soler M et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. *Eur Respir J* 1996;9:415-21.
32. Ginsberg RJ, Rubinstein LVI. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-22.
33. Kaseda S, Aoki T, Hangai N et al. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1644-6.
34. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000;24:27-30.
35. Kaseda S, Hangai N, Yamamoto S et al. Lobectomy with extended lymph node dissection by video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Surg Endosc* 1997;11:703-6.
36. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1995;109:106-19.
37. Mentzer SJ, Swanson SJ. Treatment of patients with lung cancer and severe emphysema. *Chest* 1999;116:477s-479s.
38. McKenna RJ, Fischel RJ, Brenner M. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest* 1996;110:885-8.
39. Ambrogi V, Pompeo E, Matteucci G et al. Combined surgery for emphysema and lung cancer. *Eur J Card Thorac Surg* 2000;18:372-4.

Efterlysning af fotografier med lægefagligt indhold

UGESKRIFT FOR LÆGER

d. astronomi testil-é-rosicilab
København og praksis
s. 2650



Ugeskrift for Læger, Danmarks Lægeforening
Journal of The Danish Medical Association
Ugeskrift for Læger 2003;165:2650-2700

23. juni 2003, nr. 26



Kan sundhedscentre overtage lægeopgaver?
Lægeforeningen afviser forslaget om sundhedscentre s. 2629

<p>Astma Der er godt 300.000 danskere, der har astma, og flere og flere. Hvad kan det sige om os? s. 2646</p>	<p>Interessekonflikter Ugeskriftet foreslår, at forfattere røber for eventuelle interessekonflikter. Denne idé synes vi nu ikke rigtig sammen med manuskriptet. s. 2666</p>	<p>Folkesundhed Et år med højere livskvalitet står på regeringens dagsorden, men hvordan måles folkesundheden? s. 2637</p>
---	---	--

Ugeskrift for Læger har siden april bragt et stort foto eller en tegning på forsiden. Har du taget et foto som kunne pryde forsiden af Ugeskriftet? Vi opfordrer læsere, bedømmere og forfattere til at indsende fotografier.

Billeder skal være i vandret format og måle mindst 9×13 cm og helst være i farve. Dias og digitale fotos modtages også. Digitale billeder skal være i jpg- eller tif-format og skal mindst være 2.100×1.600 pixels (minimum 3 megapixels). Der bør i billedet ikke forekomme genkendelige personer.

Billeder indsendes til Ugeskriftets redaktion mærket »forsidefoto« ledsaget af dit navn og et par ord om, hvad billedet viser og under hvilke omstændigheder, det er taget. Vi ser frem til, at dit billede kommer på forsiden.

Torben V. Schroeder
Redaktør Videnskab og praksis