

CZĘŚĆ I. DYSERTACJE I ARTYKUŁY

RAK PŁUC W BRZESKIM OBWODZIE BIAŁORUSI: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSTYKA I LECZENIE

Człowiek i Zdrowie Nr 1 (V) 2011, 3-11

**Siarhei Panko^{1,2}, Aliaksandr Karpicki³, Konstantin Shelepen⁴, Denis Vakulich³
Rostisław Boufalik³, Genadź Żurbenka³**

¹Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej

²Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Brzeski Regionalny Szpital, Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Białoruś

⁴Brzeski Regionalny Szpital Onkologiczny, Białoruś

Streszczenie: Rak płuc jest najczęściej rozpoznawaną postacią raka spowodowaną przez palenie tytoniu, która co roku powoduje na całym świecie ponad 1.4 mln zgonów [Thun MJ, 2008]. Na Białorusi zachorowalność na ten nowotwór ustępuje tylko zachorowalności na raka piersi u kobiet. Przeprowadzono retrospektywną analizę statystyk dotyczących populacji chorych na raka płuc w Brzeskim obwodzie w ciągu ostatniej dekady (2000-2009).

W strukturze zachorowalności na nowotwory zachorowalność na raka płuc wynosi 11% wśród chorych obu płci i 20% u mężczyzn. W ciągu ostatniej dekady znacznie polepszyło się (z 60% do 90%) przedoperacyjne histologiczne potwierdzenie nowotworów płuc dzięki wprowadzeniu nowoczesnych małoinwazyjnych metod jak biopsja cienkoigłowa obwodowych guzów płuc pod kontrolą USG lub TK, a także wideoasystowanych torakoskopowych operacji resekcji płuc ze stosowaniem bipolarnej koagulacji aparatem LigaSure. Radykalne operacyjne leczenie I-II stadium niedrobnokomórkowego raka płuc jest pięciokrotnie skuteczniejsze według wskaźnika pięcioletniego przeżycia chorych (49%) niż przeżycie pacjentów po nieradykalnych resekcjach płuc (9%). Pomimo znacznego wzrostu skuteczności skiningowego rtg-rozpoznania nowotworu nadal omal 65% chorych mają zaawansowane III-IV stadium raka płuc.

Słowa kluczowe: rak, rak płuc, Brześć,

Materiał i metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę danych statystycznych (śmiertelność, zachorowalność, przeżycia) pacjentów z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuc (NSCLC) w latach 2000 - 2009 zarejestrowanych w regionalnym rejestrze raka Brzeskiego Obwodowego Szpitala Onkologicznego.

W badaniu oceniano również zastosowanie Bard Magnum, igieł do biopsji cienkoigłowej u 155 pacjentów. Z użyciem igły o rozmiarze 18G przeprowadzono biopsję przez ścianę klatki piersiowej obwodowych guzów płuc (SPN) pod kontrolą CT u 130 pacjentów i kontrolą USG u 25. Przeprowadzona została ocena trafności metod, częstotliwości występowania odmy opłucnej po nakłuciach i całkowity czas procedury. Dwunastu pacjentów, u których zdiagnozowano SPN w trakcie przesiewowych badań RTG klatki piersiowej, było poddanych wideo wspomaganą torakoskopową (VATS) elektrotermiczną klinową resekcję tkanki płucnej z guzami. VATS przeprowadzono za pomocą aparatu LigaSure po czym brzegi cięcia mięszu płuc zostały sklejone lateksowym klejem.

Przeprowadzono retrospektywną analizę skuteczności leczenia chirurgicznego u 101 chorych operowanych na oddziale chirurgii klatki piersiowej w Brzeskim Obwodowym Szpitalu w latach 2002 - 2005.

U chorych w stadium I i II NSCLC, u których ze względu na ogólny stan wykonano konwencjonalną resekcję (wycięcie płata lobektomii lub rozległe resekcje z wycięciem węzłów chłonnych w zależności od stadium patomorfologicznego). U pacjentów z centralnie lub lokalnie zaawansowanym NSCLC, u których całkowitej resekcji nie można było osiągnąć za pomocą tradycyjnych operacji zastosowano różnego rodzaju resekcje płuca w połączeniu z operacjami plastycznymi na tchawicy, oskrzelach, naczyniach i osierdziu. Przeprowadzono operacje, takie jak klinowata resekcja tchawicy, oskrzeli, mankietowe lobektomia i resekcje rozwielenia tchawicy, klinowata resekcja bifurkacji tchawicy.

Naczyniowe operacje plastyczne na lewej tętnicy płucnej zostały wykonane u pacjentów z centralnym rakiem lewego górnego płata płuc.

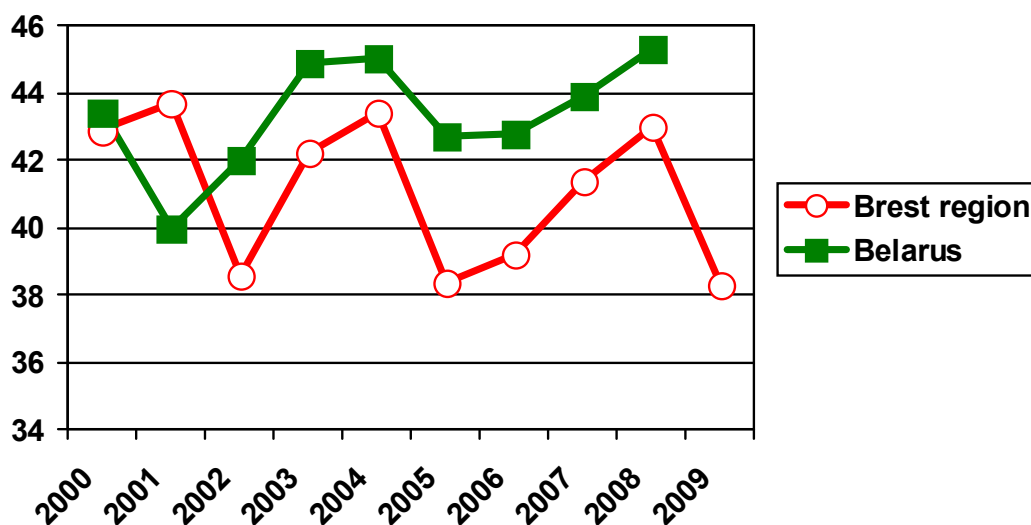
Jednoczesne resekcje płuca i osierdza przeprowadzono u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem i następnym zszyciem lub plastyką defektu osierdza za pomocą opłucnej ściennej. Te operacje rekonstrukcyjne pozwoliły zaoszczędzić płaty objęte przez nowotwór i zrealizować możliwości leczenia operacyjnego u pacjentów z upośledzoną wydolnością oddechową.

U pacjentów z zaawansowanym guzem i naciekaniami lokalnych węzłów chłonnych N2 przeprowadzona została chemioterapia preparatami zawierającymi platynę i radioterapia.

Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (STATISTICA 7) zostały wykorzystane dla porównania długości przeżycia pacjentów w zależności od płci, radykalności operacji i stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM. Metoda Mantel-Cox log-rank analizy została wykorzystana do porównania istotności różnic przeżycia w tych grupach.

Wyniki:

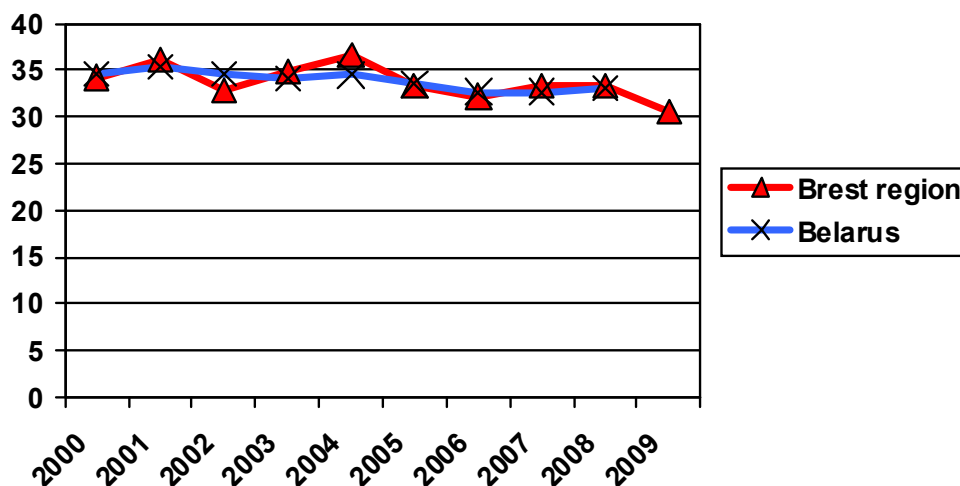
Roczna liczba nowych zachorowań na raka płuc w populacji obwodu brzeskiego wahała się od 638 w 2000 r. do 536 w 2009, i średnio wyniosła 588 ± 29 nowych przypadków raka rocznie. Według regionalnego rejestru raka zachorowalność wśród ludności brzeskiego obwodu (ok. 1.4 mln) osiągnęła 42.9/100 000 w 2000 i 38.9/100 000 w roku 2009 (ryc. 1).



Ryc. 1. Zachorowalność z powodu raka płuc na 100000 w rejonie Brześcia na Białorusi.

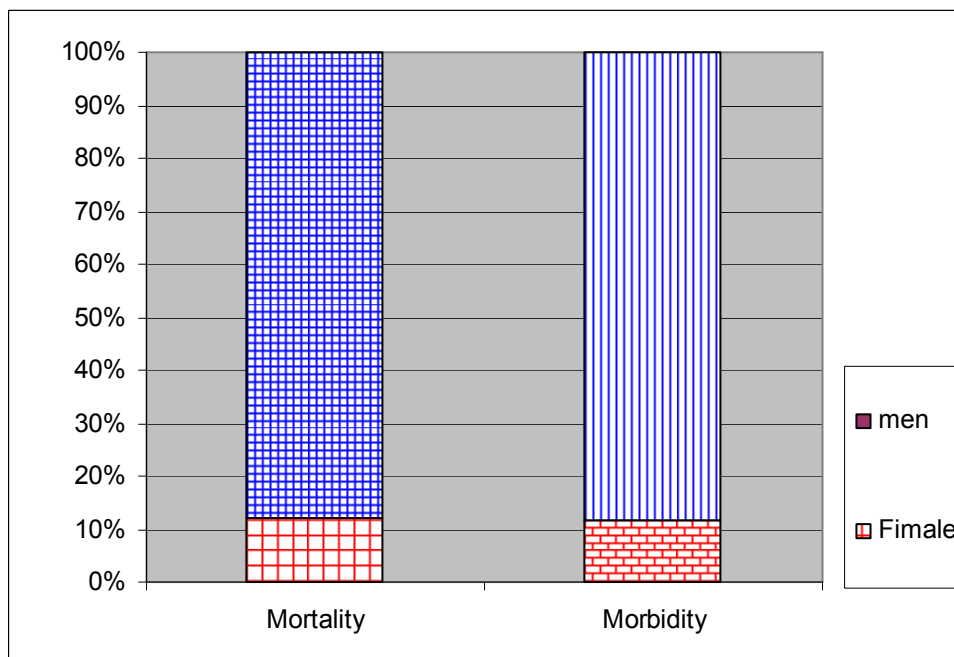
Chociaż zachorowalność na raka płuca w obwodzie brzeskim ma tendencję do redukcji, stoi na pierwszym miejscu w strukturze zachorowań na nowotwory w całej populacji - 11%, a szczególnie wśród mężczyzn - 20%.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat umieralność populacji z powodu raka płuc zmniejszyła się o 12%, z 34.2 do 30.5 na 100000 (ryc.2), a męskiej populacji o około 14% z 65.7 do 57.5/100 000.



Ryc. 2. Umieralność z powodu raka płuc na 100000 w rejonie Brześcia na Białorusi.

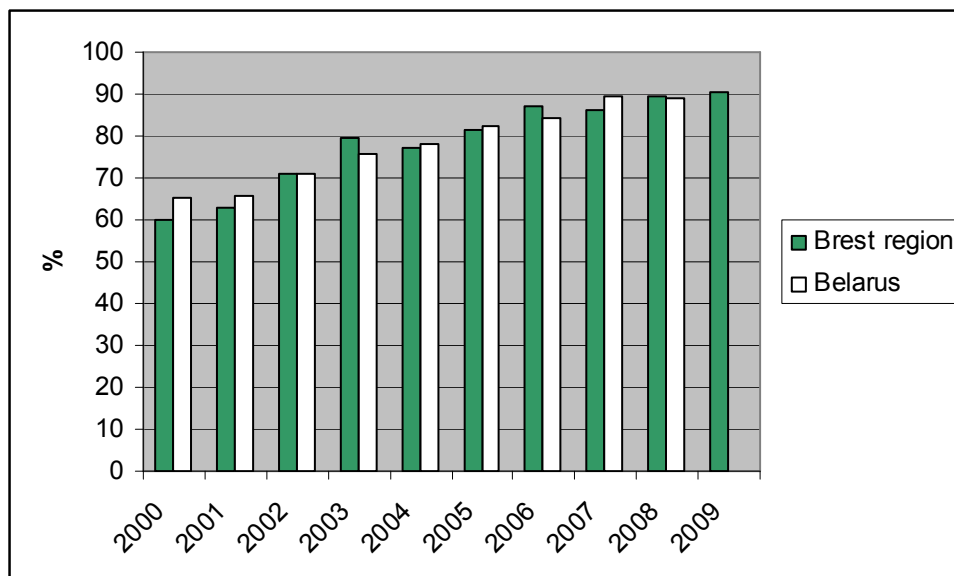
W latach 2000-2009 współczynnik zapadalności na raka płuc kobiety / mężczyźni równał się 1 / 9, a średnie wskaźniki zachorowalności wśród męskiej populacji wyniosły 77.5 i 16.2/100000 wśród kobiet. Mężczyźni mieli także 9-krotnie większą śmiertelność z powodu raka płuc (61.6/100000) niż kobiety (6.4/10000) i ta różnica zachowała się przez badane dziesięciolecie (ryc. 3).



Ryc. 3. Różnice w populacji w rejonie Brześcia w latach 2000-2009.

W ostatnim dziesięcioleciu zanotowany znaczny wzrost skuteczności diagnostyki raka płuc za pomocą badania radiologicznego, o czym świadczy fakt, że w 2000 roku tylko 18% przypadków raka płuc zostało ujawnione przy pomocy prewencyjnej diagnostyki, podczas gdy w 2009 roku parametr ten osiągnął około 44%.

Stosowanie minimalnie inwazyjnych technologii diagnostycznych pozwoliło znacznie zwiększyć odsetek histologicznego potwierdzenia raka płuc z 60% w 2000 r. do 90% w roku 2009 (ryc. 4).



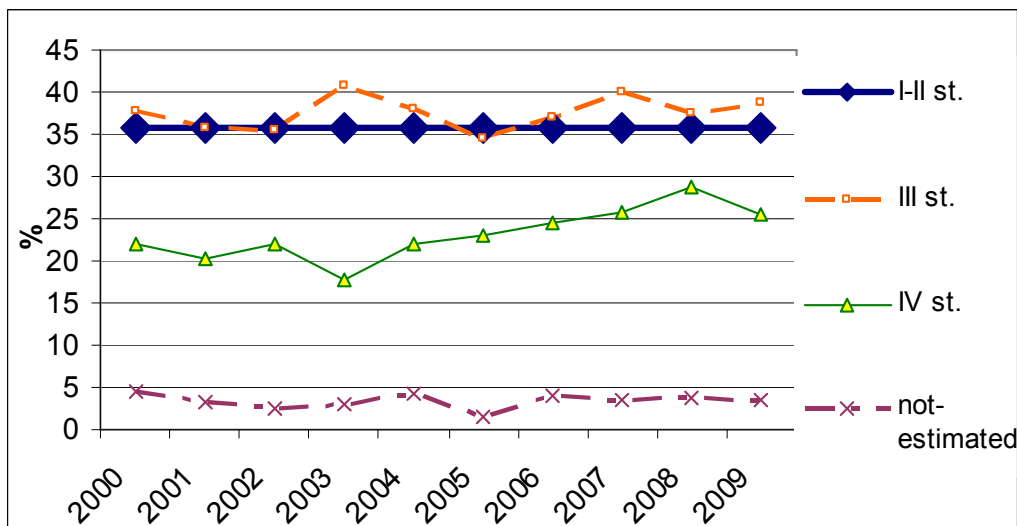
Ryc. 4. Odsetek histologicznego potwierdzenia raka płuc.

Biopsja guzków płuc mniejszych niż 10 mm była niemożliwa z powodu ograniczonej czułości stosowanych metod diagnostycznych (USG, KT). Wskaźnik trafności transtorakalnej cienkoigłowej biopsji aspiracyjnej (TNAB) za pomocą CT został większy (99%) niż za pośrednictwem USG (96.8%), co jest związane z efektem tłumienia i dyspersji sygnału ultradźwiękowego w środowisku powietrza.

Wyniki histologiczne TNAB wykryły złośliwy charakter choroby w 140 (90%) przypadkach, tuberculozę i ograniczony pleurofibrizis rozpoznano u 14 (9.3%) chorych oraz u jednego pacjenta (0.7%) centralną

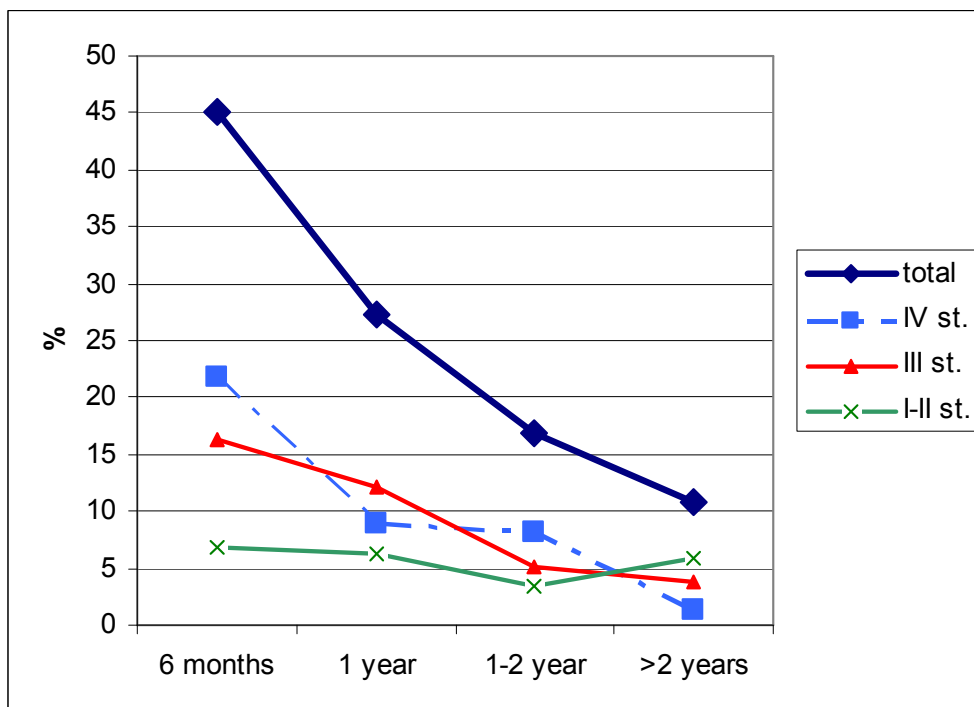
postać złośliwego nowotworu opłucnej - mesoteliomę. Powikłania w postaci małej odmy wystąpiły u 1 pacjenta w wieku powyżej 60 lat i nieznaczne krwiotłucia u 2 pacjentów, które zostały rozwiązane w sposób konserwatywny. Spośród 12 pacjentów z SPN, którzy przeszli VATS operacji przeprowadzone za pomocą aparatu LigaSure, średni czas zabiegów wyniósł 52 minuty, objętość krwotoku - 54 ml, średni czas trwania pooperacyjnego drenażu jamy opłucnej - 2.4 dni, a pobyt w szpitalu - 4.4 dni. Nie odnotowano żadnych późnych powikłań w ciągu 10 miesięcy pooperacyjnej obserwacji.

Niestety, mimo sukcesów w morfologicznej weryfikacji NSCLC, odsetek chorych podlegających leczeniu operacyjnemu (I-II stadium TNM) nadal pozostaje na poziomie około 36% (ryc. 5).



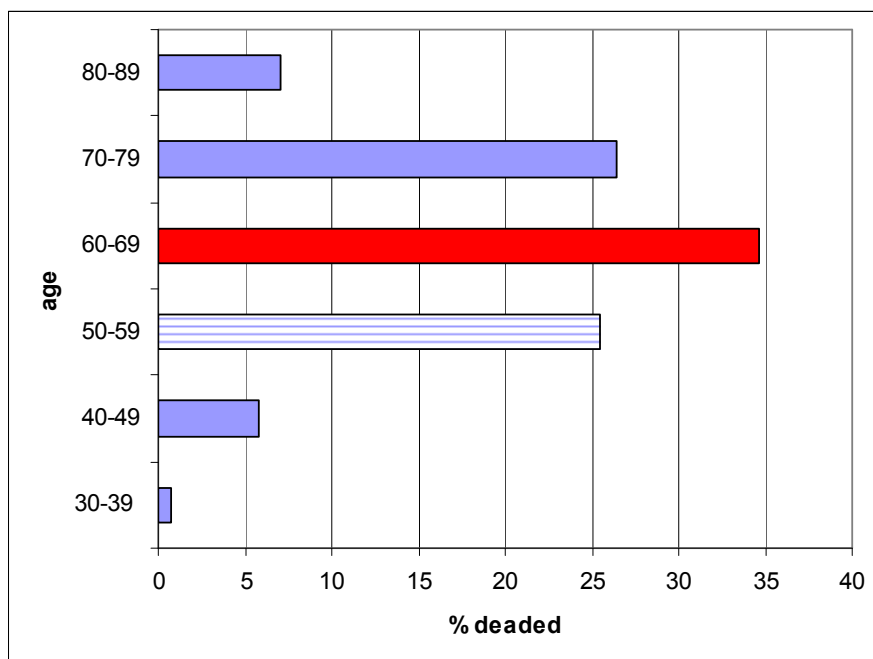
Ryc. 5. Podział na stadium raka płuc wśród pacjentów.

Śmiertelność po ustaleniu diagnozy przedstawiona na rysunku 6 który pokazuje, że prawie połowa pacjentów zmarła w ciągu 6 miesięcy po rozpoznaniu, głównie z powodu wysokiej śmiertelności w grupie z III-IV stadium raka płuc. Jednoroczna śmiertelność po rozpoznaniu NSLC wyniosła dla całej populacji obwodu 65,4% w 2000 roku i obniżyła się ponad 10% do 2009 roku (53,7%).



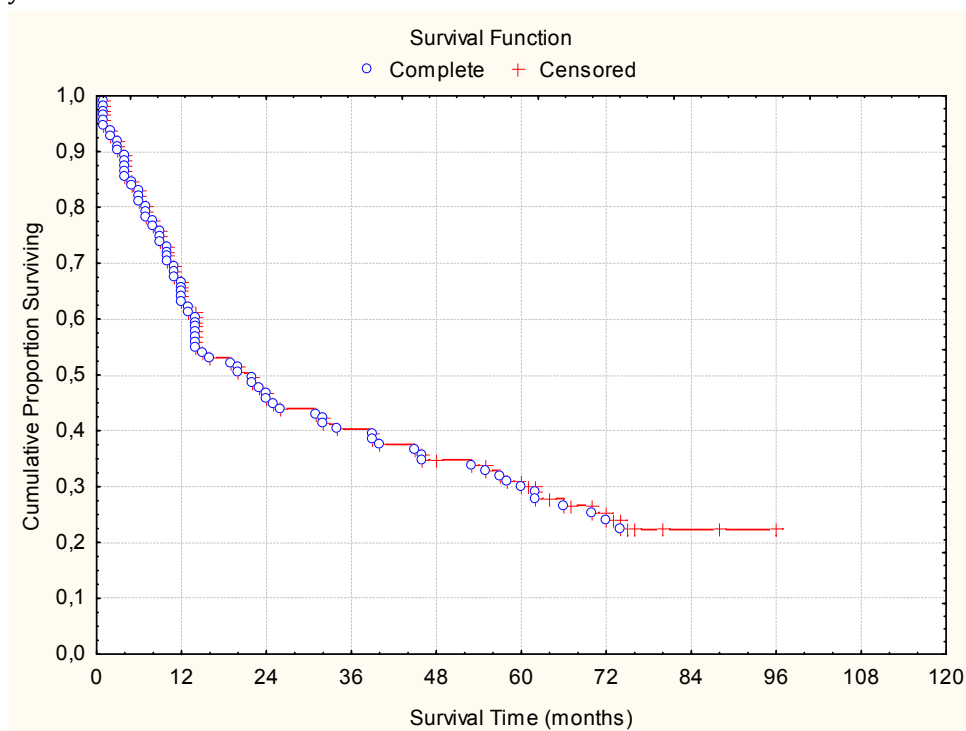
Ryc. 6. Umieralność po zdiagnozowaniu raka płuc w zależności od stadium.

Na rysunku 7 widoczna jest zależna od wieku struktura umieralności na raka płuca, która również całkowicie odzwierciedla histogram zachorowalności w różnych grupach wiekowych. Szczyt umieralności z powodu raka płuc i częstości występowania tej choroby przypada na grupę wiekową od 60 do 70, mimo tendencji do wzrostu liczby młodych pacjentów z rakiem płuc.

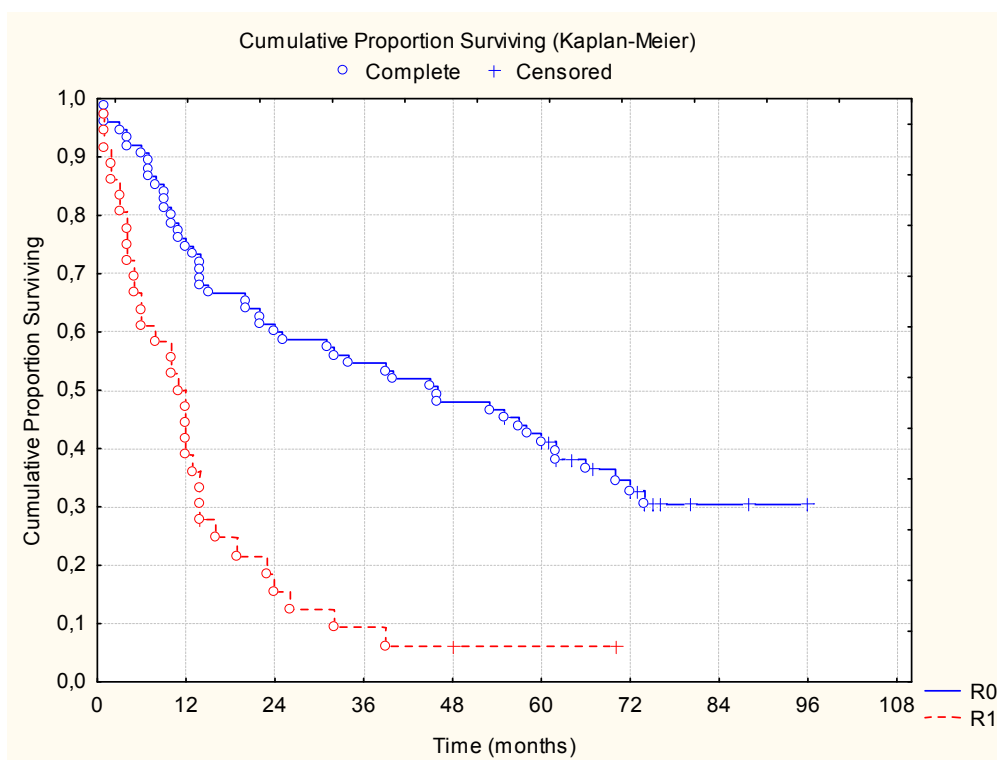


Ryc. 7. Zależność pomiędzy śmiertelnością a wiekiem pacjentów chorych na raka płuc.

Całkowite przeżycie chorych po leczeniu chirurgicznym, a także różnice w przeżyciu pacjentów w zależności od radykalności operacji (R0 - całkowita resekcja guza, R1 - nie radykalna) jest przedstawione odpowiednio na ryc. 8. i 9.

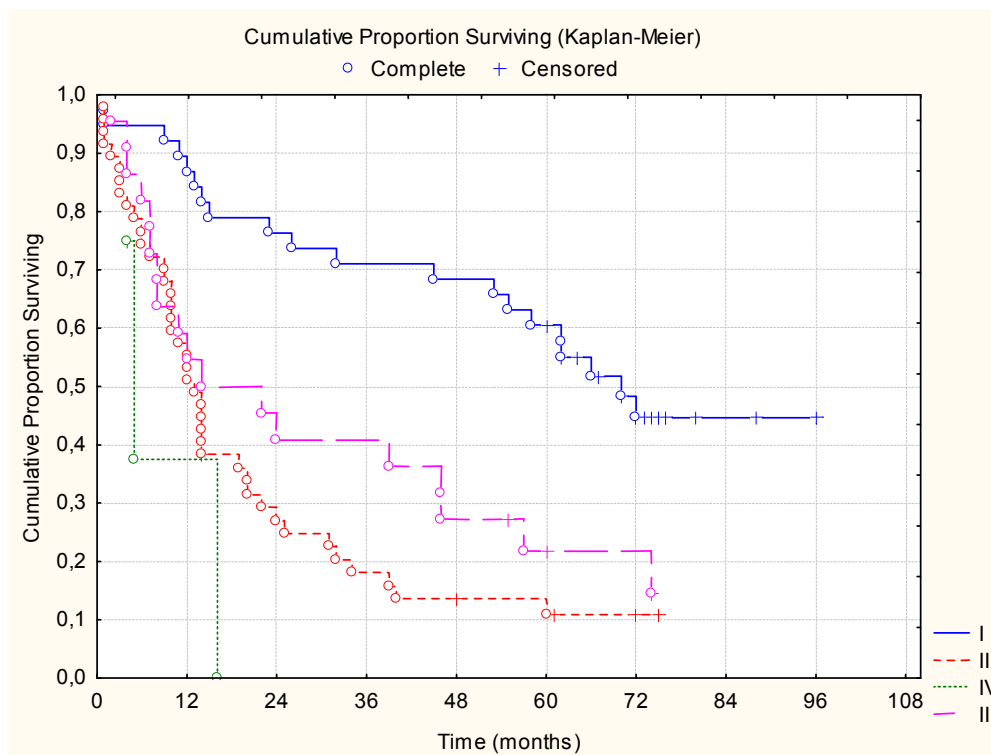


Ryc. 8. Całkowite przeżycie chorych po leczeniu chirurgicznym.

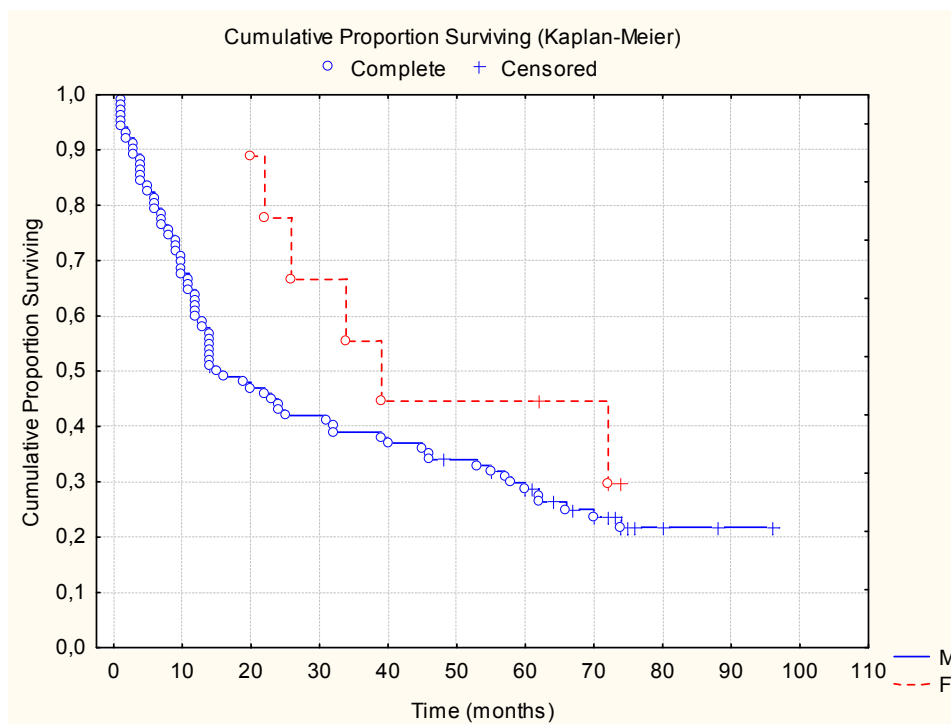


Ryc. 9. Różnice w przeżyciu pacjentów w zależności od radykalności operacji (R0 - całkowita resekcja guza, R1 - nie radykalna)

Odnotowano niemal pięciokrotnie niższe przeżycie pacjentów po zabiegach nie radykalnych (9% vs 49%). Wpływ zaawansowania nowotworu według stadium TNM, a także płci na pooperacyjne przeżycie są przedstawione na krzywych Kaplana-Meiera odpowiednio ryc.10. i ryc. 11.



Ryc. 10. Zależność stadium choroby od skumulowanego wskaźnika przeżycia wśród pacjentów leczonych chirurgicznie.



Ryc. 11. Różnice pomiędzy płcią w przeżywalności wśród pacjentów leczonych chirurgicznie.

Mediana czasu pooperacyjnego przeżycia dla wszystkich operowanych chorych wyniosła 32.3 miesiące, a dla chorych po radykalnej operacji ponad 45 miesięcy. Przeżycie po radykalnych operacjach było 2-krotnie dłuższe ($p = 0,015$) niż u osób z III-IV stadium po resekcjach nie całkowitych w skojarzeniu z chemioterapią opartą na preparatach zawierających platynę – 19.8 miesięcy. Redukcja śmiertelności pierwszego roku w całej populacji regionu można tłumaczyć wzrostem liczby pacjentów którzy przeszli chemioradioterapię z 5.4% w 2000 r. do 15% w 2009 r., a także wzrostem ilości pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu odpowiednio z 19% do 36,7%. Jest to zgodnie z danymi innych autorów, że wprowadzenie rozległych operacji poprawia czas przeżycia chorych zarówno ze zlokalizowaną postacią choroby jak i z regionalnym naciekiem N2 [Schreiber D. et al.]. Oprócz tego, paliatywna chemioterapia oparta na platynie również wzrosła z 0,8 do 10,6%, a liczba pacjentów poddanych jedynie radioterapii zmniejszyła się więcej niż dwa razy z 65.9% - 2000 do 27.3% - 2009.

Dyskusja

W obwodzie brzeskim, a także na Białorusi w ciągu ostatnich dziesięciu lat zachorowalność na raka płuc i śmiertelność zmniejszyła się o około 13% pomimo braku znaczącego zmniejszenia ekspozycji na czynniki rakotwórcze, takie jak palenie tytoniu [Henley SJ, 2004.], niski poziom aktywności fizycznej [Tardon A. 2005], nadmierne spożycie alkoholu [Freudenheim JL, 2005] i inne wady odżywiania, zanieczyszczenie powietrza [Vineis P., 2005] i narażenie na substancje toksyczne zawodowe lub środowiskowe [Boffetta P., 2006].

Wykryty szczyt umieralności z powodu raka płuc w wieku 60-70 lat i genderowe różnice potwierdzają inne badania, że ze zmniejszeniem częstości występowania palenia tytoniu, rak płuca staje się coraz częstszy wśród byłych palaczy [Alberg AJ, 2005].

W zróżnicowaniu łagodnych od złośliwych guzów płuc (SPN) bardzo ważne są współczesne nieinwazyjne metody, takie jak CT, MRI a najbardziej pozytywna tomografia emisyjna (PET) z 18- fluorodeoksyglukozą (FDG PET) [Kono R., 2007], która ma większą czułość wykrywania aktywnych metabolicznie komórek nowotworowych i może prowadzić do zmian konwencjonalnych metod leczenia NSCLC w początkowym okresie rozwoju nowotworu [Eloubeidi MA, et al.]. Jednak obecnie i w dającej się przewidzieć przyszłości, w celu rozpoznania histologicznego obwodowych guzów płuc nie osiągalnych bronchoskopowo, niezbędne będą mało-inwazyjne metody TNAB z użyciem technik obrazowania, takich jak USG i tomografia komputerowa.

Co więcej, nasze wyniki wskazują, że małoinwazyjne resekcje VATS LigaSure ze zastosowaniem kleju lateksowego są skuteczną metodą rozpoznania guzów omal nie powodującą powikłań. Te dane zgodne z wynikami Shigemura N. i współ., potwierdzającego, że elektrotermiczny dwubiegunowy system skutecznie

uszczelnia tkankę płucną podczas klinowej resekcji, nawet jeżeli średnica oskrzelika wynosi ponad 3 mm [Shigemura N., 2004]. Wiadomo także, że rozszerzenie wskazań do stosowania minimalnie inwazyjnej techniki chirurgicznej VATS resekcji płuc u pacjentów z obniżoną lub marginalną funkcją oddechową może polepszyć rezultaty leczenia chirurgicznego i zabezpieczyć długoterminowe przeżycie pacjentów, którzy nie byli zakwalifikowani do standardowych torakotomii z powodu chorób współistniejących [Onaitis MW, 2006; McKenna RJ, 2006]. Akceleracja starzenia się społeczeństw i wzrost średniej długości życia populacji podwyższa średni wiek pacjentów skierowanych do chirurgicznego leczenia raka płuca [Dominguez-Ventura, et al., 2006], dlatego ograniczone lub mniej inwazyjne techniki resekcji nowotworów płuc powinny stać się dostępne nawet dla pacjentów w dziewiątej dekadzie życia. VATS LigaSure i anatomiczne resekcje płuca (lobektomii lub segmentectomii) wykorzystane przez nas od 2009 roku mogą również być alternatywą dla otwartej torakotomii u chorych w I stadium NSCLC, a także chorych w podeszłym wieku.

Zaawansowanie nowotworu według TNM ma kluczowe znaczenie i stanowi podstawową informację dla wyboru metody leczenia pacjentów z rakiem płuc, ponieważ we wczesnym stadium odpowiednim leczeniem jest operacja, dla nowotworów miejscowo zaawansowanych - chemioterapia z jednoczesnym promieniowaniem, a w leczeniu przerzutów - paliatywna chemioterapia [Mały AG, 2006].

W dniu dzisiejszym zabiegi chirurgiczne są stosowane na wszelkich etapach postępowania z chorymi na raka płuc: rozpoznania, ustalenia stadium procesu, leczenia i opieki paliatywnej [Molina JR, 2008]. Jednocześnie w oparciu o dane innych autorów, zaprzestanie palenia tytoniu i przestrzeganie zdrowego stylu życia powinno być podstawą strategii redukcji zachorowalności i umieralności z powodu raka płuc [Yoshino I, Mahara Y., 2007], a także zapobiegania rozwojowi nowotworu u chorych z rakiem płuc w trakcie leczenia [Parsons A. i wsp., 2010].

Wnioski

Zachorowalność i śmiertelność populacji brzeskiego obwodu z powodu raka płuc zajmuje pierwsze miejsce spośród chorób nowotworowych.

Wprowadzenie od 2000 roku programu rentgenowskich badań przesiewowych raka płuc pozwoliło 2-krotnie zwiększyć aktywne rozpoznanie tej choroby w obwodzie brzeskim, ale dla polepszenia skringu jest niezbędne wprowadzenie spiralnej komputerowej diagnostyki niskich dawek, pozwalającej wykrywać więcej przypadków raka płuc.

Wdrożenie małoinwazyjnych metod diagnostyki SPN za pomocą biopsji pod kontrolą CT, USG i resekcji VATS LigaSure pozwoliło znacznie poprawić poziom potwierdzenia histologicznego raka płuc z 60% w 2000 r. do 90% w 2009 roku.

Metoda LigaSure VATS jest metodą bezpieczną, łatwą do wykonywania, posiadającą znikomą ilość powikłań.

Chirurgiczne leczenie pozostaje podstawową i najskuteczniejszą metodą leczenia raka płuc ponieważ pięcioletnie przeżycie po radykalnych operacjach jest niemal pięciokrotnie wyższe niż po nieradykalnych operacjach.

Rzucanie palenia i zdrowy styl życia powinny być podstawą nie tylko strategii zapobiegania wzrostowi zapadalności na ten nowotwór ale także profilaktyki rozwoju nowotworu u chorych na raka płuc.

Literatura

1. Alberg A.J., Brock M.V., (2005) *Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future.* J Clin Oncol.; 23(14):3175-3185.
2. Boffetta P., (2006) *Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence.* Mutat Res.; 28;608(2):157-162.
3. Dominguez-Ventura A, et al., (2006) *Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection.* Ann Thorac Surg.; 82(4):1175-1179.
4. Eloubeidi M.A., et.al, (2005) *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans.* Ann Thorac Surg.;79(1):263-268.
5. Freudenheim J.L., et al., (2005) *Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies.* Am J Clin Nutr.; 82(3):657-667.
6. Henley S. J. Et al., (2004) *Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases.* J Natl Cancer Inst.; 96(11):853-861.

7. Kono R. et al., (2007) *Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions*. AM. J.Roentgenol.;188(1):26-36.
8. Little A.G., (2006) *No nodes is good nodes [editorial]*. Ann Thorac Surg.;82(1):4-5.
9. McKenna RJ, Jr, Houck W, Fuller CB., (2006) *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases*. Ann Thorac Surg.;81(2):421-425.
10. Molina J. R. et al., (2008) *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship*. Mayo Clin Proc.; 83(5):584-594.
11. Onaitis M.W., et al., (2006) *Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients*. Ann Surg.;244(3):420-425.
12. Parsons A. et al., (2010) *Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis*. BMJ.; 340: b5569.
13. Schreiber D. et al., (2010) *Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated?* Cancer.;116(5):1350-1357.
14. Shigemura N. et al., (2004) *A new tissue-sealing technique using the Ligasure system for nonanatomical pulmonary resection: preliminary results of sutureless and stapleless thoracoscopic surgery*. Ann Thorac Surg;77:1415-1419.
15. Tardon A. et al., (2005) *Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis*. Cancer Causes Control.;16(4):389-397.
16. Thun M.J. et al., (2008) *Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies*. PLoS Med. 2008 September; 5(9): e185.
17. Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K., (2005) *Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations*. Carcinogenesis.;26(11):1846-1855.
18. Yoshino I, Maehara Y., (2007) *Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer*. Surgery Today.;37:725-734.

SECTION ONE: DISSERTATIONS AND ARTICLES**LUNG CANCER IN BREST REGION OF BELARUS: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT**

Human and Health No. 1 (V) 2011, 12-20

**Siarhei Panko^{1,2}, Aliaksandr Karpicki³, Konstantin Shelepen⁴, Denis Vakulich³
Rostislaw Boufalik³, Genadz Źurbenka³**¹Pope John Paul II State School of Higher Vocational Education in Biala Podlaska²Jan Kochanowski University in Kielce³Brest Regional Hospital, thoracic surgery department, Brest, Belarus⁴Brest Regional Oncological Hospital, Brest, Belarus

Summary: Lung cancer is the most commonly diagnosed form of cancer and most of the more than 1.4 million lung cancer deaths that occur annually worldwide are caused by tobacco smoking [Thun M.J., 2008]. In Belarus, its annual incidence rate is second only to that of breast cancer. Lung cancer in Brest Region is still number one in structure of cancer morbidity among all the population – 11% and especially among men – 20%. Within the last decade the efficiency of diagnostics of lung cancer has considerably increased by means of radiological screening (from 18% to 44 % among all population). The development and use of minimally invasive diagnostic technologies have allowed to increase significantly (from 60% to 90%) histological confirmation rate of lung cancer.

Unfortunately, despite the improvements in lung cancer radiological screening the proportion of potentially operable NSCLC at an early stage remains only at the level of 36% for the past ten years. Overall 5- year survival was five-fold lower in patients who had undergone non radical operations then in patients with lung cancer received absolutely curative resection (9% v 49%).

Key words: cancer, lung cancer, Brest

Materials and methods

We conducted a retrospective analysis of statistical data (mortality, morbidity, survival) of patients diagnosed with non-small-cell lung cancer (NSCLC) between 2000 and 2009 in the regional cancer registry of Brest oncological clinic.

In this retrospective study we also evaluated the use of Bard Magnum needle tools for cutting biopsy in 155 patients. In 130 patients with peripheral lung lesions transthoracic needle biopsy was performed under CT- and 25 USG- control with the use of the needle in size 18G. Success rate, pneumothorax rate and total procedure time were compared in each method. Moreover, 12 patients with SPNs, who are diagnosed on screening chest radiographs, were undergoing video-assisted thoracoscopic electrothermal pulmonary wedge resection of lung tissue with nodules. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) LigaSure resection and latex glue application to the cut parenchymal surface has been applied.

In addition, a retrospective analysis of the surgical treatment efficacy, based on 110 patients operated from 2002 to 2005 in the Department of thoracic surgery of the Brest regional hospital, was accomplished.

Patients with stage I and II NSCLC who were medically fit for conventional surgical resection, underwent lobectomy or greater resection and lymph node dissection based on pathologic staging. For patients with centrally or locally advanced NSCLC in whom a complete resection can be achieved with either technique we used various types of lung resections in combination with trachea-bronchia-plastic, vascula-plastic operations and operations on a pericardium. There were such trachea-bronchia-plastic operations as wedge-shaped resections of the main bronchial tubes and sleeve lobectomy, wedge-shaped resections of tracheal bifurcation in combination with lobe- or bilobe- ectomy, sleeve resections of tracheal bifurcation with pneumonectomy.

The vascula-plastic operations were implemented in patients with central cancer of the left lung apex lobe when the tumour involved its segmentary arteries. Apex lobe-ectomy was done in combination with window-shaped resection of the left lung artery together with the tissues of two segmentary arteries. In one

patient the resection of anterior wall of the left lung artery together with tissues of the apex lobe segmentary arteries and following reconstruction of the lung artery by a vascular seam was performed.

The pneumonectomy combined with the resection of the pericardium was performed in lung cancer patients with present locally advanced disease which was revealed at the time of operations. Pericardium defects were seamed or covered by patches of parietal pleura if postresection aperture was more than 3x4 cm.

These reconstructive operations have allowed to save tumour unlesion lobes and to realise opportunities of operative treatment in patients with poor lung function, and poor performance status.

In patients with NSCLC who have bulky N2 disease combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy was performed.

Kaplan-Meier survival (STATISTICA 7) curves were used to visually compare the survival experience of subjects stratified by gender, radical surgery and TNM classification stages. Mantel-Cox log-rank tests were used to compare survival among the strata.

Results

The annual number of new cases of lung cancer in Brest region population was 638 in 2000 and 536 in 2009, accounting on mean 588 ± 29 new cancer diagnoses annually. According to the regional registry the lung cancer crude incidence rate among Brest region population (about 1.4 million) was 42.9/100 000 in 2000 and 38.9/100 000 in 2009 (fig.1).

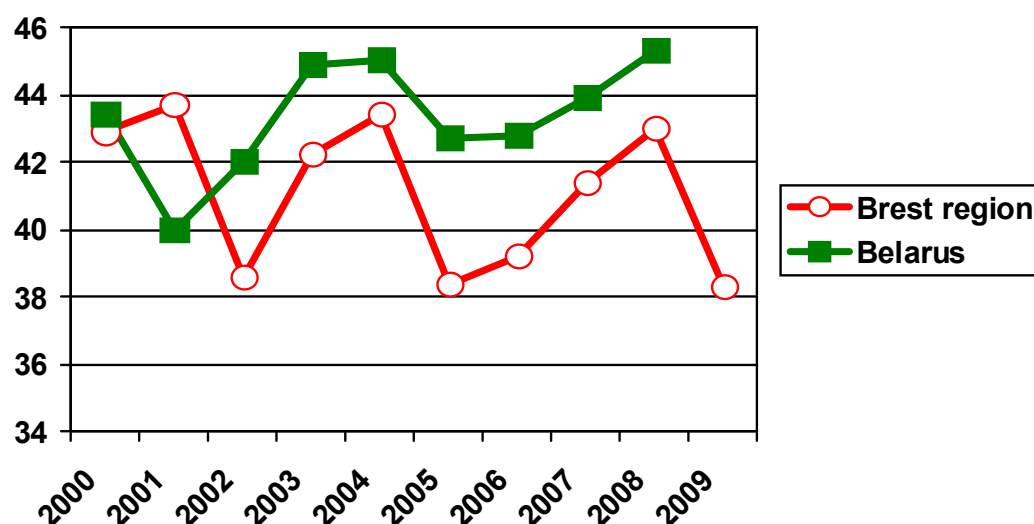


Fig. 1. Lung cancer morbidity per 100000 in Brest region and the Republic of Belarus.

Although lung cancer incidence has tendency to reduction it still is the number one in structure of cancer morbidity among all the population – 11% and especially among men – 20% in Brest region.

Within past ten years all population mortality has decreased by 12 % from 34.2 to 30.5 per 100000 (fig.2) and men population lung cancer death rate also has decreased by about 14% from 65.7 to 57.5/100 000.

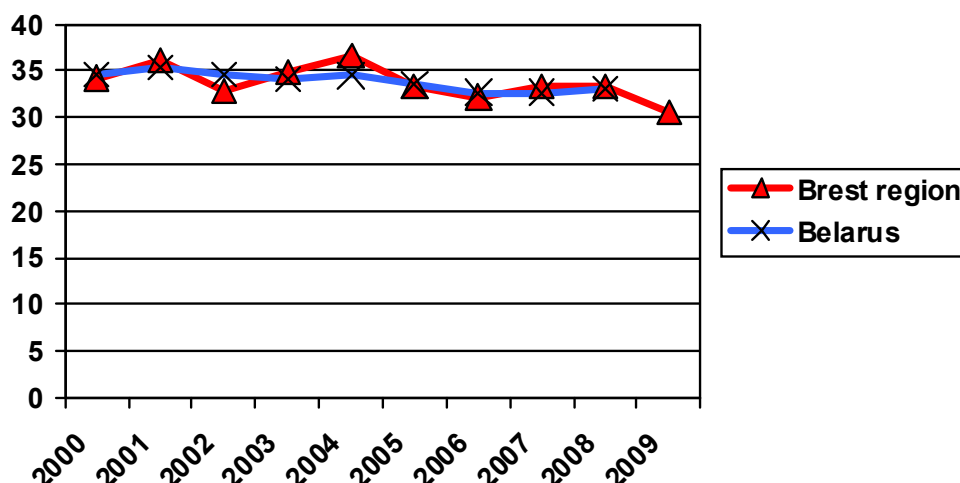


Fig. 2. Lung cancer mortality per 100000 in Brest region and the Republic of Belarus.

Within 2000–2009 female/male ratio in lung cancer incidence was 1/9 and the average morbidity findings among the male population were 77.5 and 16.2/100000 among female. Men had similar 9-fold higher death rates from lung cancer (61.6/100000) than women (6.4/10000) and the gender difference in mortality has not changed for the past decade (fig.3).

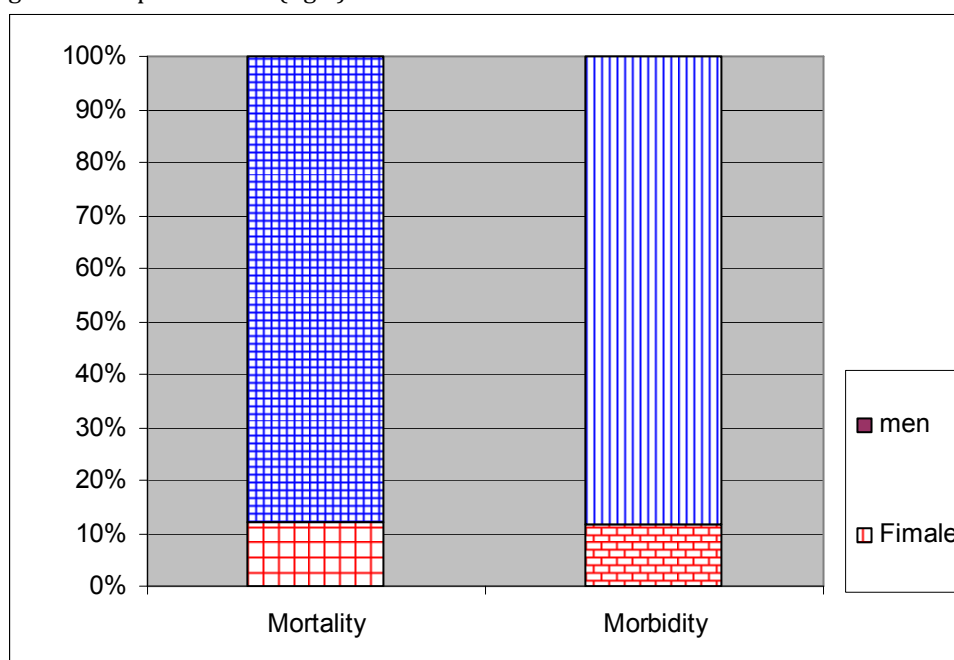


Fig. 3. Gender differences in Brest region population in 2000-2009.

For the past decade the efficiency of diagnostics of lung cancer has considerably increased by means of radiological screening. In 2000 only 18 % of patients with lung cancer were revealed with the help of preventive diagnostics, whereas in 2009 this parameter achieved about 44 %.

The implementation of minimally invasive diagnostic technologies has allowed to significantly increase the histological confirmation rate of lung cancer from 60% in 2000 to 90% in 2009 (fig.4.).

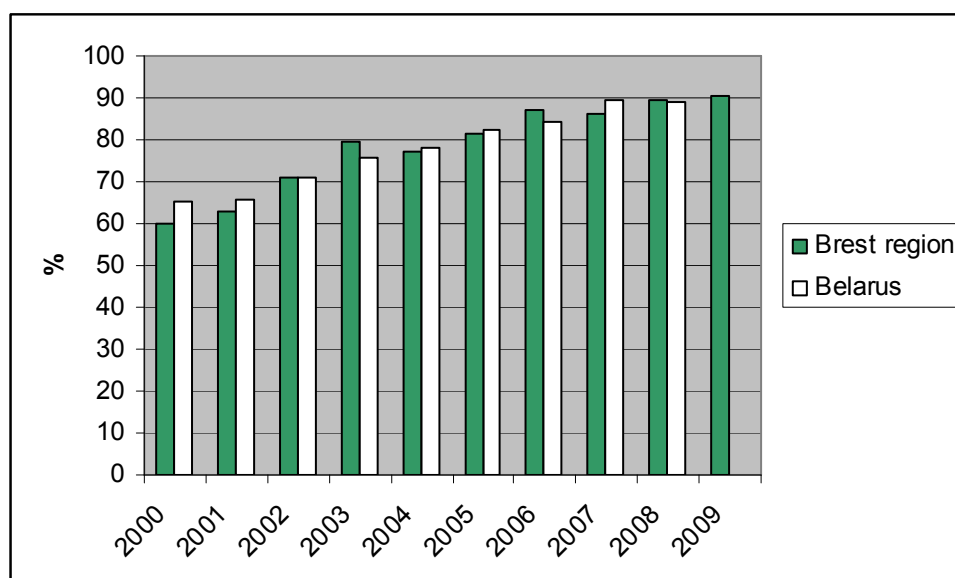


Fig. 4. Histological confirmation rate of lung cancer.

The realization of biopsies was impossible at the sizes of pulmonary nodules less than 10 mm., that is connected with the limits of sensitivity of diagnostic methods used in the procedure. Success rates of computed tomography (CT)-guided transthoracic needle aspiration biopsy (TNAB) of pulmonary nodules were higher (99%) than those using the Ultrasound-assisted transthoracic biopsy (96.8%), that is connected with the complexity of the location of pulmonary nodules and the effect of attenuation and dispersion of an ultrasonic signal in the air environment. Histological results of biopsies are distributed as follows: the malignant nature of disease is revealed in 140 (90% cases); tuberculoma and limited pleurofibrosis diagnosed in 14 (9.3 % of cases) and in one patient (0.7 %) the central form of malignant pleural mesothelioma was established. Small Pneumothorax occurred in 1 patient older than 60 years and 2 patients had insignificant haemoptysis. All complications were resolved in a conservative way. Among 12 cases with SPN who underwent LigaSure surgery the operation time was 52 minutes, hemorrhage volume – 54 mL, average chest drain duration - 2.4 days, and hospital stay – 4.4 days. There were no late complications after an average follow-up of 10 months. Unfortunately, despite successes in morphological verification the proportion of potentially operable NSCLC at an early stage as before remains at a level 36% (fig.5).

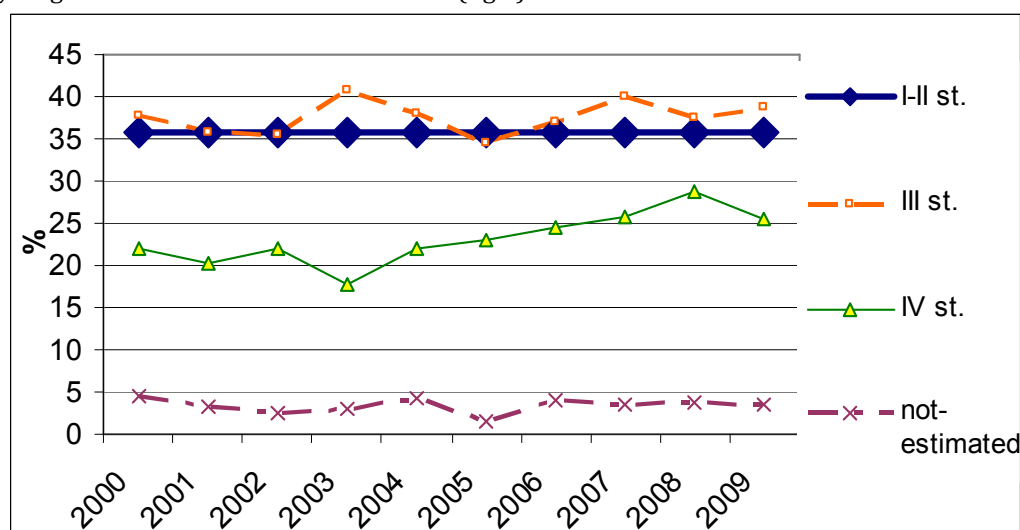


Fig. 5. Stage distribution of lung cancer among patients.

Mortality after diagnosis is presented in figure 6. That shows that almost half of the patients died within 6 months after the diagnosis mainly because of a high death rate in the groups with III- IV stages of lung cancer.

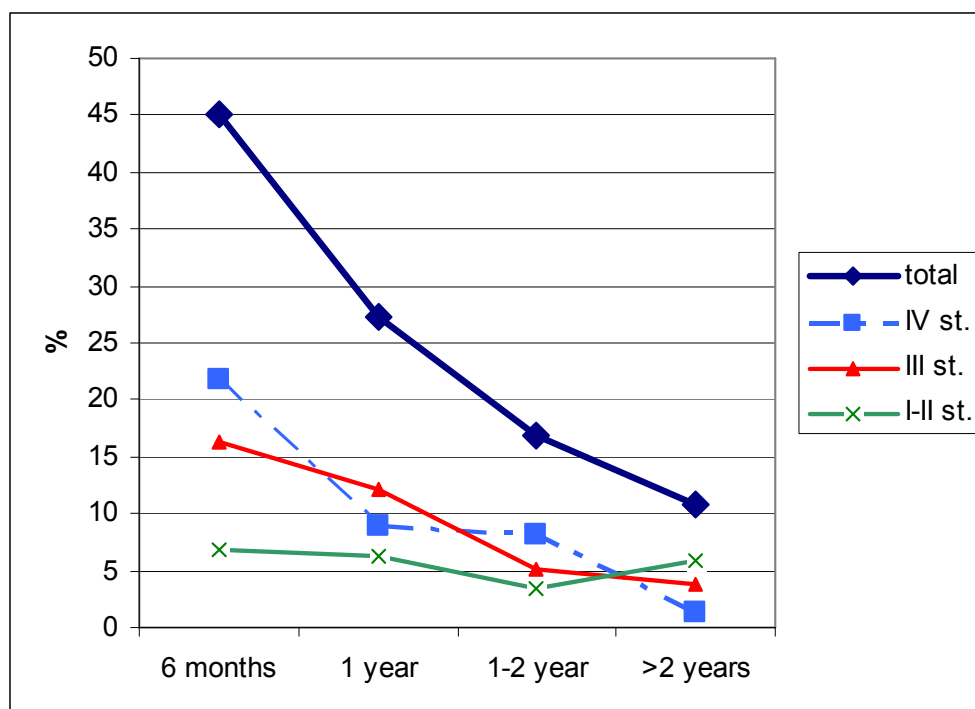


Fig. 6. Stage depending mortality after diagnosis of lung cancer.

Age dependent structure of lung cancer mortality is shown in figure 7 that also completely displays the histogram of morbidity in different age groups. The peak in lung cancer mortality and incidence is still determined in the age category from 60 till 70, despite the tendencies to increase of number of younger lung cancer patients.

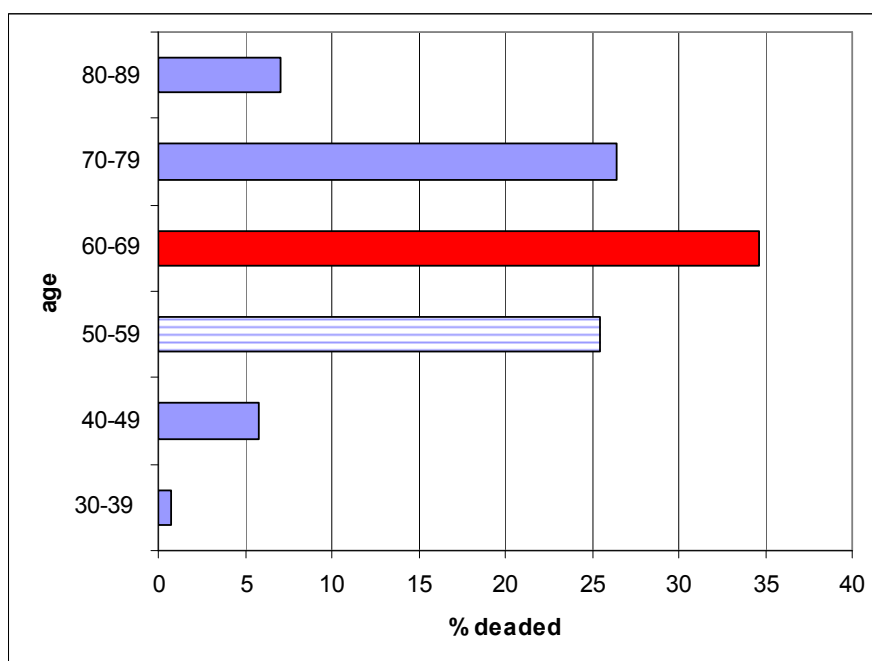


Fig. 7. Age dependent lung cancer mortality.

Cumulative surviving after surgical treatment and survival rate differences depending on radicalism of operations (R0 - complete resection, R1 - non-radical operation) is presented in figures 8. and 9.

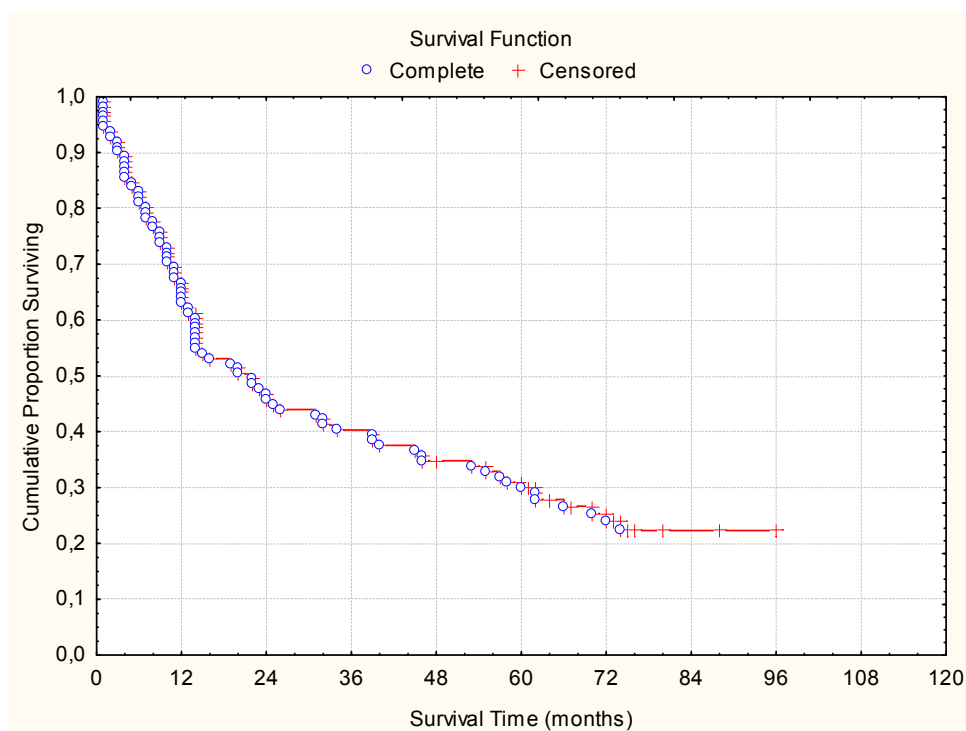


Fig. 8. Cumulative surviving after surgical treatment.

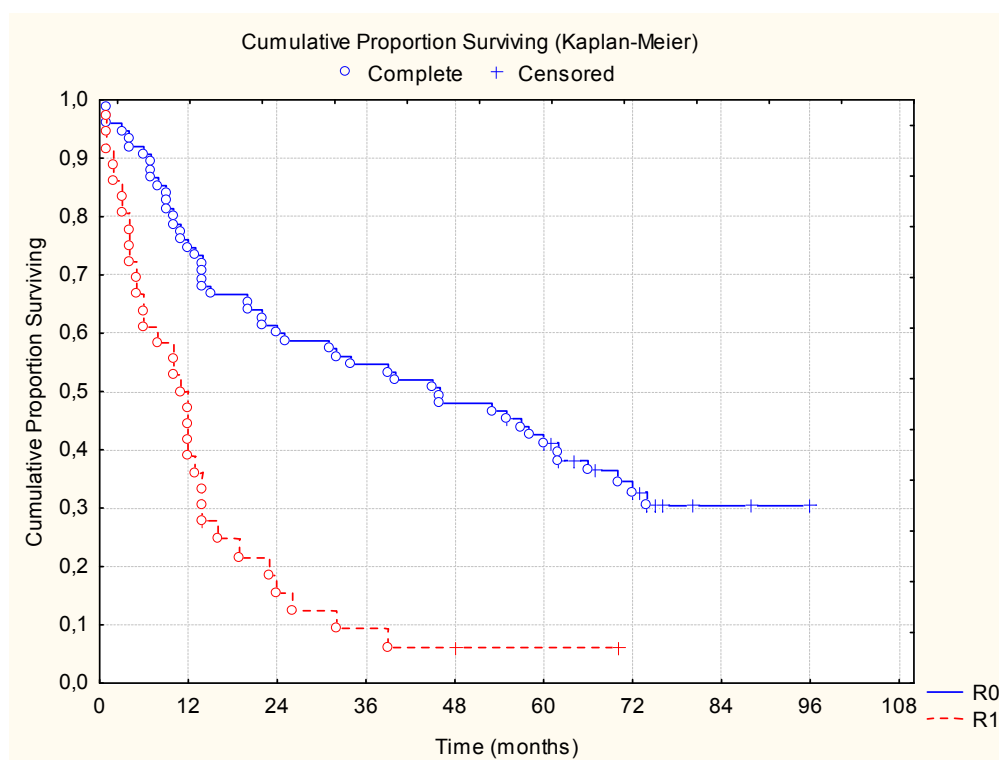


Fig. 9. Differences in survival after radical -R0 and non-radical- R0 surgical treatment of NSCLC.

Five year overall survival was a five-fold lower in the patients who undergone non-radical operations (9% v 49%). Kaplan-Meier curves for death due to lung cancer in postoperation patients according to TNM (tumor-node-metastasis) stage and to gender differences are shown in fig.10. and fig.11. accordingly.

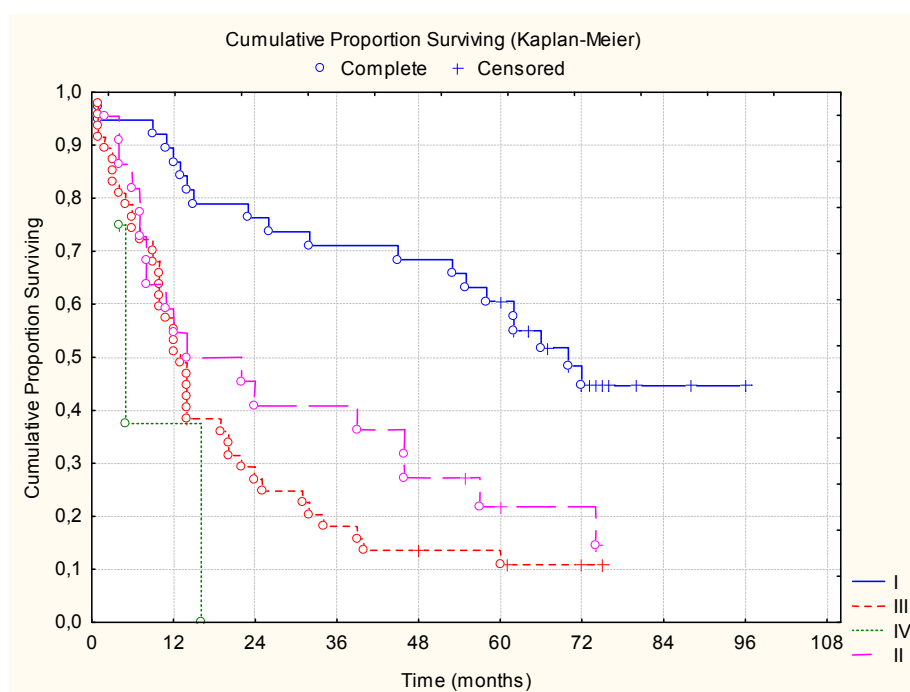


Fig. 10. Stage dependent cumulative surviving rate among surgically treated patients.

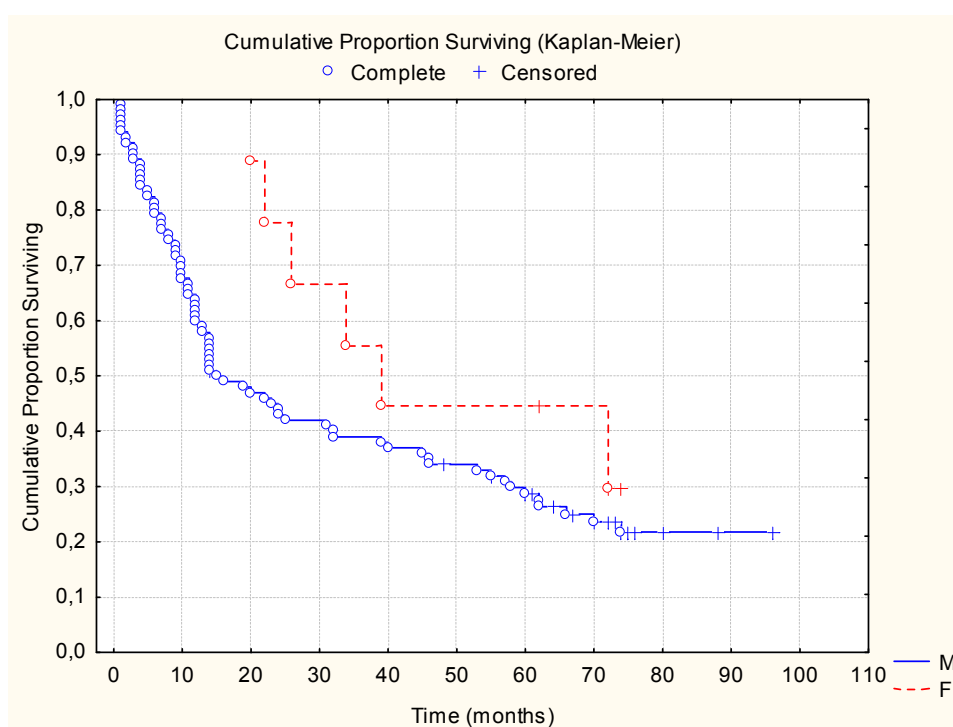


Fig. 11. Gender differences of survival rate among surgically treated patients.

Median survival for all operated patients was 32.3 months. However median survival about 45 months in patients after completely resected non-small-cell lung cancer with systematic lymph node sampling or dissection was 2-fold longer ($p=0.015$) than in those with III-IV stages after non-curative resection and use of platinum-based chemotherapy - 19.8 months. In Brest Region cohort 65.4% had died in 2000 within first year since confirmation of the diagnosis in comparison with 53.7% in 2009.

The reduction of the first year mortality in the whole Brest Region cohort may be explained by the increase of the number of patients who had underwent the combination of platinum-based chemotherapy and radiotherapy from 5.4% in 2009 to 15% in 2009 well as the increase of surgery treatment from 19% to 36.7%

accordingly. It is also supported by other authors that surgery was associated with improved survival for both localized disease and regional disease [Schreiber D. et al.]. Moreover palliative platinum-based chemotherapy has also increased from 0.8 to 10.6 %, whereas the number of patients who underwent only radiation therapy has decreased more than two fold (from 65.9% - 2000 to 27.3%- 2009) in this cohort.

Discussion

In Brest region as well as in Belarus for the past decade lung cancer incidence and death rate of the population have decreased by approximately 13% is possibly caused by the absence of significant reduction of an exposition with cancerogenic factors such as smoking [Henley S. J.,2004.], low level of physical activity [Tardon A. 2005], excessive consumption of alcohol [Freudenheim J.L.,2005] and other unhealthy dietary predilections, air pollution [Vineis P.,2005] and exposure to specific occupational or environmental toxicants [Boffetta P., 2006], leading to an increased risk of lung and other cancers.

The age peak of 60-70 and gender differences in lung cancer mortality have confirmed other researches that with the decrease in the prevalence of smoking, lung cancer has become more frequent among former than current smokers [Alberg A.J., 2005]. Differentiation of benign from malignant solitary pulmonary nodules (SPNs) with a noninvasive method such as CT, MRI, or positron emission tomography (PET) with fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose (FDG PET) has been considered an important goal of diagnostic radiology [Kono R.,2007]. FDG PET has greater sensitivity for the detection of metabolically active malignant disease and can lead to changes in initial staging and treatment plans for NSCLC when used in combination with conventional work-up [Eloubeidi M.A., et al]. However, currently and for the foreseeable future, peripheral pulmonary nodules are difficult to reach bronchoscopically, so we tried, by the use of imaging techniques like ultrasound and computed tomography, to fulfill the needle cutting core biopsy these nodules for exact histological diagnosis. Moreover, our results indicate that the sealing capacity of VATS LigaSure resection plus latex glue is adequate even with large cut surface of lung tissue including bronchi larger than 3 millimeters in diameter. We support Shigemura N. and others point of view that electrothermal bipolar tissue sealing system is suitable for lysis of pleural adhesions, bullectomies, and lung wedge resections and may be a valid alternative to staplers, particularly in the thoracoscopic setting [Shigemura N.,2004]. It is known that minimal-access surgical procedures are expanding the applicability of surgical resection to patients with marginal operability. Video-assisted lobectomy, which is offered by a growing number of surgical centers, can provide a less invasive method of accomplishing the same oncologic resection with a similar long-term survival rate [Onaitis M.W., 2006; McKenna R.J., 2006], thereby allowing some patients to undergo resection who were not candidates for standard thoracotomy because of its morbidity. As the age of the general population increases, so too does the mean age of patients referred for surgical resection of lung cancer [Dominguez-Ventura A, et al., 2006]. As techniques for limited or less invasive resections become available, patients in their ninth decade are increasingly undergoing successful surgical resection of their lung cancers with meaningful long-term survival.

Since 2009 the video-assisted LigaSure thoracic operations have been used by us and it is also an alternative to open thoracotomy in patients with stage I NSCLC who are considered appropriate candidates for thoracoscopic anatomic lung resection (lobectomy or segmentectomy).

The treatment of NSCLC is the surgery for early stages, chemotherapy with concurrent radiation for some locally advanced cancers, and palliative chemotherapy for metastatic disease. Staging remains integral and essential for management of patients with lung cancer and is paramount because the prognostic information it provides is invaluable in determining appropriate treatment [Little A.G.,2006]

Moreover, surgery for lung cancer is prominent in diagnosis, staging, curative treatment, and palliative care [Molina J. R., 2008].

Conclusions

Lung cancer is a leading cause of cancer-related mortality and morbidity in Brest Region and Belarus.

The chest radiography screening program of lung cancer since 2000 has allowed 2-fold increase of active diagnostics in Brest Region, but now it is necessary to carry out low-dose spiral computerized diagnostic, which is currently proposed as a much more sensitive screening tool and would detect a greater proportion of asymptomatic lung cancers.

The implementation of CT- and USG- guided needle biopsy and VATS LigaSure pulmonary wedge resection for the evaluation of solitary pulmonary nodules significantly improved a histological confirmation rate of lung cancer from 60% in 2000 to 90% in 2009.

The VATS LigaSure method is eligible for pulmonary wedge resection for diagnostic of malignant and benign peripheral pulmonary lesions, so as it is a safe method, easy to use, having a minimal rate of complications.

Surgical resection remains the single most consistent and successful option of the cure for patients with lung cancer, as radical surgical resection is the most important factor in long term survival.

Smoking cessation and healthy life style should be a base of prevention strategy for reduction of lung cancer mortality and morbidity [Yoshino I, Maehara Y., 2007] so as it may improve prognostic outcomes even in patients with lung cancer [Parsons A. et al., 2010].

References

1. Alberg A.J., Brock M.V., (2005) *Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future.* J Clin Oncol.; 23(14):3175–3185.
2. Boffetta P., (2006) *Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence.* Mutat Res.; 28;608(2):157–162.
3. Dominguez-Ventura A, et al., (2006) *Lung cancer in octogenarians: factors affecting morbidity and mortality after pulmonary resection.* Ann Thorac Surg.; 82(4):1175–1179.
4. Eloubeidi M.A., et.al, (2005) *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans.* Ann Thorac Surg.;79(1):263–268.
5. Freudenheim J.L., et al., (2005) *Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies.* Am J Clin Nutr.; 82(3):657–667.
6. Henley S. J. Et al., (2004) *Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases.* J Natl Cancer Inst.; 96(11):853–861.
7. Kono R. et al., (2007) *Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions.* AM. J.Roentgenol.;188(1):26–36.
8. Little A.G., (2006) *No nodes is good nodes [editorial].* Ann Thorac Surg.;82(1):4–5.
9. McKenna RJ, Jr, Houck W, Fuller CB., (2006) *Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases.* Ann Thorac Surg.;81(2):421–425.
10. Molina J. R. et al., (2008) *Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship.* Mayo Clin Proc.; 83(5):584–594.
11. Onaitis M.W., et al., (2006) *Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients.* Ann Surg.;244(3):420–425.
12. Parsons A. et al., (2010) *Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis.* BMJ.; 340: b5569.
13. Schreiber D. et al., (2010) *Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated?* Cancer.;116(5):1350–1357.
14. Shigemura N. et al., (2004) *A new tissue-sealing technique using the Ligasure system for nonanatomical pulmonary resection: preliminary results of sutureless and stapleless thoracoscopic surgery.* Ann Thorac Surg.;77:1415–1419.
15. Tardon A. et al., (2005) *Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis.* Cancer Causes Control.;16(4):389–397.
16. Thun M.J. et al., (2008) *Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies.* PLoS Med. 2008 September; 5(9): e185.
17. Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K., (2005) *Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations.* Carcinogenesis.;26(11):1846–1855.
18. Yoshino I, Maehara Y., (2007) *Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer.* Surgery Today.;37:725–734.