

Zmiany stężenia białka całkowitego u pacjentów poddanych zabiegowi pneumonektomii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca



Total serum protein deviation in patients treated by pneumonectomy due to non-small cell lung cancer

Dominika Witkowska, Jacek Alchimowicz, Bartosz Kubisa, Jarosław Pieróg, Anna Kozak, Michał Bielewicz, Małgorzata Wojtyś, Tomasz Grodzki

Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej, Specjalistyczny Szpital im. prof. Alfreda Sokołowskiego, Szczecin

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2008; 5 (1): 27–30

Streszczenie

Cel pracy: Ocena zmiany stężenia białka całkowitego i ciśnienia koloidosmotycznego u pacjentów po usunięciu płuca w okresie okołoperacyjnym.

Materiał i metody: Badano stężenie białka całkowitego u 41 pacjentów (32 mężczyzn w wieku 43–72 lat, średnio 57,8 i 9 kobiet w wieku 45–73 lat, średnio 58,1) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego przed usunięciem płuca i 1, 2, 4 oraz 7 dni po usunięciu płuca. Inne analizowane parametry to liczba czerwonych i białych krwinek, hematokryt, czas trwania zabiegu, jak również stan zaawansowania nowotworu. W celu wyeliminowania wpływu istniejących przed operacją możliwych zaburzeń w gospodarce białkowej do grupy badanej zaliczono chorych bez utraty masy ciała i bez innych objawów wyniszczenia, u których nie stwierdzono przewlekłych chorób nerek lub wątroby mogących powodować utratę, zmniejszenie produkcji lub przemieszczenie białka.

Wyniki: U 23 chorych wycięcie płuca przeprowadzono po stronie lewej, u 18 – po stronie prawej. U 18 pacjentów jako pierwsze zamknięto unaczynienie tętnicze płuca, u 23 osób – początkowo podwiązano splot żylny. Czas trwania operacji mieścił się w przedziale od 85 do 220 minut, średnio 134 minuty. U wszystkich chorych wykonano limfadenektomię śródpiersiową. U 12 pacjentów przed operacją stosowano chemioterapię, 29 osób było kwalifikowanych do operacji bez leczenia neoadjuwantowego. Histologicznie przeważał rak płaskonabłonkowy – u 25 chorych, rak wielkomórkowy u 7, gruczolakorak u 5, u 2 wystąpiła postać mieszana, u 1 pacjenta wystąpił rak drobnokomórkowy i u 1 osoby typowy rakowiak.

Zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się stężenia białka całkowitego w 1. i 2. dobie, następnie zwiększanie się w 4. i 7. dobie po operacji, niezależnie od wartości innych ocenianych paramet-

Abstract

Aim: To evaluate changes in total serum protein level and colloid osmotic pressure in patients after pneumonectomy in the perioperative period.

Materials and methods: 41 patients (32 male, age 43-72, mean 57.8; and 9 female, age 45-73, mean 58.1) with non-small cell lung cancer qualified for surgical treatment before and 1, 2, 4 and 7 days after pneumonectomy were examined.

Duration of surgery, stage of tumour development and other parameters such as RBC, WBC, and HCT were recorded. Only patients with no weight loss or other emaciation symptoms, with no chronic renal/liver disease and without reduced production or interference of proteins were included in this study in order to eliminate possible metabolic disorders before the operation.

Results: 23 patients underwent left-sided pneumonectomy, 18 right-sided. In 18 patients arterial vasculature of the lung was ligated first and in 23 pts venous return was ligated. Duration of surgery ranged from 85 to 220 minutes (mean 134). All patients underwent mediastinal lymphadenectomy, 12 patients received chemotherapy before the surgery, and 29 patients were qualified for surgery without neoadjuvant treatment. Histologically squamous epithelial carcinoma predominated, which was diagnosed in 25 patients; 7 patients had macrocellular carcinoma, 5 adenocarcinoma, 2 combined form – one patient with small-cell cancer and typical carcinoid tumour.

Gradual decrease of total protein serum level was observed 24 hours and 48 hours after surgery, then a slow increase on the 4th and 7th day after surgery, regardless of other examined parameters. A statistically significant decrease was observed in protein level before and on each day after the operation as well as on POD#1 vs. POD#7 day ($p < 0.02$) and POD#2 vs. POD#7 day ($p < 0.02$) and POD# 2nd vs. POD# 7th ($p < 0.04$).

Adres do korespondencji: lek. Dominika Witkowska, Specjalistyczny Szpital im. prof. Alfreda Sokołowskiego, Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej, Szczecin-Zdunowo, ul. A. Sokołowskiego 11, tel. +48 502 149 421, e-mail: dominicw@o2.pl

trów. Istotny statystycznie spadek zaobserwowano, porównując poziom białka przed operacją i we wszystkich kolejnych dobach pooperacyjnych, a także w 1. vs 7. dobie ($p < 0,02$) oraz w 2. vs 7. dobie ($p < 0,04$). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zależności pomiędzy żadnym z analizowanych parametrów a stężeniem białka w osoczu.

Wnioski: Zmiany stężenia białka całkowitego w osoczu krwi we wczesnym okresie po pneumonektomii są istotne i wymagają starannego monitorowania.

Słowa kluczowe: pneumonektomia, białko całkowite, niedrobnokomórkowy rak płuca.

Wstęp

Zabieg operacyjny usunięcia płuca (pneumonektomia) jest wykonywany w większości sytuacji z powodu zaawansowanych miejscowo postaci niedrobnokomórkowego raka płuca [1, 2]. Tak rozległe wycięcie mięszu płucnego i zmniejszenie łożyska krążenia płucnego, jakie jest związane z wycięciem płuca, w sposób szczególny zwiększa typowe reakcje organizmu obserwowane po wszystkich zabiegach chirurgicznych [3, 4]. Jedną z takich podstawowych reakcji jest zmiana wielkości i składu przestrzeni płynowych. Wyrazem tego są m.in. zmiany w stężeniu składników biochemicznych i morfotycznych tych przestrzeni, które prowadzą do zmian w ciśnieniu koloidoosmotycznym płynów ustrojowych [5–7]. Usunięcie płuca powoduje przeciążenie krążenia w jedynym pozostawionym płucu. Utrzymanie wydolności układu krążenia, niedopuszczenie do obrzęku płuca, jak i do innych powikłań jest jednym z podstawowych elementów leczenia chorego w pierwszych dobach po takiej operacji. Zmiany ciśnienia koloidoosmotycznego płynów ustrojowych mogą sprzyjać wystąpieniu obrzęku płuca [7, 8].

Cel pracy

Celem pracy jest określenie zmian w stężeniu podstawowych parametrów, wpływających na osmotyczność osocza we wczesnym okresie po wycięciu płuca.

Materiał i metody

Analizie poddano grupę 41 chorych, u których w roku 2006 usunięto płuca z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. Wszystkie zabiegi odbyły się na Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki Piersiowej w Szczecinie-Zdunowie. W celu wyeliminowania wpływu istniejących przed operacją możliwych zaburzeń w gospodarce białkowej, do badanej grupy zaliczono chorych bez utraty masy ciała i bez innych objawów wyniszczenia, u których nie stwierdzono przewlekłych chorób nerek lub wątroby mogących powodować utratę, zmniejszenie produkcji lub przemieszczenie białka. Badano podstawowe dane antropometryczne, stężenie białka w osoczu, hematokryt, czas trwania operacji, przebyte neoadjuwantowej chemioterapii, kolejność zaopatrywania naczyń krążenia płucnego (splew żylny vs zaopatrzenie tętnicze narządu) oraz rozmiary (objętość) guza, obecność i procent martwicy w obrębie masy guza, rodzaj rozpoznania histologicznego i stopień

zaawansowania choroby. Stężenie białka całkowitego badano metodą biuretową, analizę parametrów morfotycznych krwi wykonano metodą cytometrii przepływowej. Krew żylną do analizy pobierano od chorych przed zabiegiem, w 1., 3., 4. i 7. dobie pooperacyjnej. U wszystkich chorych zabieg usunięcia płuca był wykonywany poprzez otwarcie tylnoboczne klatki piersiowej. U żadnego chorego nie wystąpiła nagła, śródoperacyjna utrata krwi. Szybkość wlewu dożylnego płynu w trakcie operacji była zbliżona u wszystkich chorych, a objętość podanego płynu zależała jedynie od czasu trwania operacji.

W analizie statystycznej korzystano z testu *t*-Studenta dla par pomiarów wartości parametrycznych oraz wyników niezależnych, testu *U* Manna-Whitneya (Wilcoxon) dla wartości nieparametrycznych, jak również ze współczynnika korelacji rang Spearmana, ANOVA Friedmana i współczynnika zgodności Kendalla.

Key words: pneumonectomy, total serum protein, non-small cell lung cancer.

W grupie badanej było 32 mężczyzn w wieku 43–72 lata (średnio 57,8) i 9 kobiet w wieku 45–73 lata (średnio 58,1). Średnia wieku całej badanej grupy wynosiła 57,8 roku. U 23 chorych wycięcie płuca przeprowadzono po stronie lewej, u 18 – po stronie prawej. U 18 pacjentów jako pierwsze zamknięto unaczynienie tętnicze płuca, u 23 osób – splew żylny. Czas trwania operacji mieścił się w przedziale od 85 do 220 minut, średnio 134 minuty. U wszystkich chorych wykonano limfadenektomię śródpiersiową.

U 12 pacjentów przed operacją stosowano chemioterapię, 29 chorych było kwalifikowanych do operacji bez leczenia neoadjuwantowego. Stopień zaawansowania raka płuca został przedstawiony w tabeli II. W rozpoznaniu histologicznym przeważał rak płaskonabłonkowy – wystąpił u 25 chorych, rak wielkomórkowy u 7, gruczolakorak u 5, u 2 – postać mieszana, u 1 pacjenta wystąpił rak drobnokomórkowy i u 1 typowy rakowiak.

Wyniki

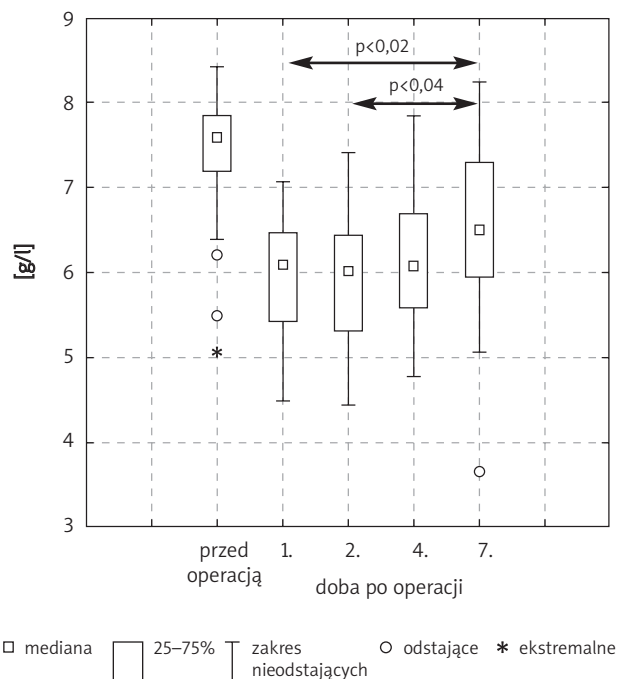
Wyniki badań, przedstawione na rycinie 1. i w tabeli I, wskazują na stopniowe zmniejszanie się stężenia białka całkowitego w 1. i 2. dobie, następnie zwiększanie się w 4. i 7. dobie po operacji, niezależnie od wartości innych ocenianych parametrów. Istotny statystycznie spadek zaobserwowano, porównując poziom białka przed operacją i we wszystkich kolejnych dobach pooperacyjnych, a także w 1. vs 7. dobie ($p < 0,02$) oraz w 2. vs 7. dobie ($p < 0,04$). Nie

zaobserwowano istotnej statystycznie zależności między żadnym z analizowanych parametrów a stężeniem białka. Analizę statystyczną przedstawiono w tabelach i na wykresie.

Dyskusja

Każdy uraz i ingerencja chirurgiczna w obrębie organizmu powoduje szereg reakcji w odpowiedzi na zaburzenia w homeostazie. W licznych badaniach reakcji organizmu na urazy wykazano 2 podstawowe rodzaje odpowiedzi: a) dążność do przywrócenia objętości krwi krążącej i b) wytworzenie reakcji zapalnych w celu gojenia obrażeń [3–5, 9]. Pierwsza, polegająca na przesunięciach płynów w przestrzeniach płynowych organizmu, jest związana ze zmianą stężeń jonów, białek, a tym samym zmianami ciśnienia koloidoosmotycznego, druga – z nasiloną produkcją białek, co także ma wpływ na osmotyczność płynów [5–7]. Wielkość zaburzeń jest liniowo zależna od rozległości zabiegu operacyjnego i/lub urazu. Przesunięcia między przestrzeniami płynowymi – wewnątrznaczyniową i pozanaczyniową – są obserwowane także po upuście krwi bez urazu tkanek i są podobne do występujących po urazie.

Usunięcie płuca jest szczególną sytuacją dla fizjologii organizmu. O ok. połowę zmniejsza się objętość mięszu płucnego i łożyska naczyniowego krążenia płucnego. Do zapewnienia prawidłowego utlenowania tkanek potrzebna jest dodatkowa mobilizacja układu krążenia, serca, aby zapewnić odpowiedni przepływ przez krążenie jedyne płuca, a także przez tkanki całego organizmu. Typowe zmiany w przestrzeniach wodnych organizmu, opisywane po różnych operacjach, mogą w istotny sposób utrudniać to zadanie. W pierwszych godzinach po operacji dochodzi do tzw. sekwestracji, czyli przemieszczenia wody, sodu i białka do przedziału pozanaczyniowego [3, 10–12]. W tym czasie dochodzi do zjawiska hipoalbuminemii. Odpowiedzialnych za to jest szereg mechanizmów, m.in. utrata wraz z osoczem białek tej frakcji w trakcie operacji, ale także tzw. zjawisko inkluzji albumin w glikoaminoglikanach przestrzeni śródmiąższowej [4, 11, 13]. Przemieszczenie albumin z osocza do tej przestrzeni powoduje zmniejszenie ciśnienia koloidoosmotycznego osocza, a tym samym zmianę jego objętości. Albuminy są odpowiedzialne za ok. 80% wartości ciśnienia koloidoosmotycznego osocza [12, 14]. Ta typowa reakcja obronna organizmu na utratę krwi, uraz, operację, służąca zachowaniu objętości krwi krążącej, w szczególnej sytuacji, po usu-



Ryc. 1. Stężenie białka w kolejnych dobach po pneumonektomii

nięciu płuca, może utrudniać jednak właściwą wymianę gazów w krążeniu płucnym. Zmniejszenie ciśnienia koloidoosmotycznego osocza, w sytuacji szczególnego przeciążenia krążenia płucnego w pierwszych dobach pooperacyjnych, może sprzyjać rozwojowi obrzęku jedyne płuca [1, 7, 8, 15].

Z doświadczenia ośrodków chirurgii klatki piersiowej wynika, że jednym z podstawowych elementów opieki nad chorym w pierwszych dobach po usunięciu płuca jest zapobieganie i leczenie obrzęku jedyne płuca. Powszechnie stosuje się w tym celu m.in. leki moczopędne, których efektem działania jest wydalanie wody, czyli odwrócenie reakcji związanej ze zwiększeniem objętości osocza w wyniku sekwestracji. Odwrócenie tego mechanizmu i tzw. mobilizacja substancji przemieszczonych w trakcie sekwestracji ma w naturalnym przebiegu miejsce dopiero w następnych dobach – zazwyczaj w 4.

Wyniki uzyskane na podstawie analizy opisywanej grupy potwierdzają znany od dawna fakt występowania

Tab. I. Stężenie białka całkowitego w kolejnych dobach po pneumonektomii (g/l)

Doba	Liczba chorych	Średnie stężenie (g/l)	Min. (g/l)	Maks. (g/l)	Odchylenie standardowe
przed operacją	41	7,41	5,08	8,44	0,74
1. po operacji	41	5,98	4,5	7,06	0,66
2. po operacji	41	5,87	4,44	7,41	0,7
4. po operacji	41	6,15	4,78	7,85	0,77
7. po operacji	41	6,5	3,65	8,25	0,89

Tab. II. Stopień zaawansowania raka płuca (TNM) w badanej grupie

Stopień zaawansowania raka płuca	Liczba chorych (%)
I B	10 (24,4)
II A	2 (4,9)
II B	11 (26,8)
III A	13 (31,7)
III B	5 (12,2)

dysproteinemii w odpowiedzi na uraz, zabieg operacyjny [12–14]. Dotychczas jednak autorzy doniesień o takich zaburzeniach u chorych na raka płuca we wnioskach nie zalecali „szczególnego prowadzenia białkowo-płynowego” [4, 5, 10, 16, 17]. Analizowali jednak grupę chorych poddawanych różnego zakresu wycięciom mięszu płucnego, gdzie tylko połowę przypadków stanowiły wycięcia całego płuca – pozostałe to usunięcia płata płucnego albo też pod uwagę brali tylko bardzo krótki okres (2–3 dni) po zabiegu, zanim następowała mobilizacja płynów. Należy pamiętać o szczególnej sytuacji chorego po wycięciu płuca. W pierwszych dobach pooperacyjnych często obserwuje się utratę apetytu, zaburzenia motoryki przetyku, związane przynajmniej częściowo z przemieszczeniem narządów śródpiersia w stronę komory po usuniętym płucu, często zaburzoną funkcję nerwu błędnego po operowanej stronie. W takiej sytuacji dochodzi do „głodu energetycznego” organizmu i lipolizy oraz rozpadu białek, w tym przemieszczonych w trakcie sekwestracji do przestrzeni pozanaczyniowej [3, 4, 18, 19]. W związku z powyższym w trakcie mobilizacji w kolejnych dobach należy spodziewać się powrotu mniejszej ilości białek, szczególnie albumin do osocza i, mimo obserwowanego stopniowego wzrostu stężenia białka, nadal zmniejszonego ciśnienia koloidoosmotycznego osocza. Zmiany we frakcjach białkowych w kolejnych dobach tzw. mobilizacji dotyczą także przesunięć we frakcjach białek, które już w 1935 roku opisał odkrywca metabolizmu pourazowego sir David Cutherson [4]. Za stopniowy wzrost stężenia białek są w mniejszym stopniu odpowiedzialne albuminy, gdyż nadal występuje tendencja do hipoalbuminemii, natomiast wzrasta stężenie białek „ostrej fazy”: α 1-globulin, γ -globulin [3, 8, 16]. Istniejące przeciążenie krążenia płucnego, a tym samym mniejszy rzut krwi z lewej komory, może utrudniać przepływ przez jelita, wątrobę, co w efekcie, przy utracie apetytu przez chorych, może być przyczyną znacznego zmniejszenia produkcji albumin. Utrzymywanie się tych zaburzeń przez dłuższy czas może

być przeszkodą w prawidłowym gojeniu kikuta oskrzela czy też rany operacyjnej.

Opisywana analiza, przeprowadzona na niewielkiej grupie chorych, bez szczegółowej oceny zmian we frakcjach białkowych, stężeniu jonów osocza, wymaga dodatkowych badań z pełną oceną jak największej liczby parametrów.

Wnioski

Przedstawione wyniki upoważniają do postawienia wniosku o występowaniu istotnego statystycznie obniżenia poziomu białka w surowicy krwi u pacjentów we wczesnym okresie po pneumonektomii, które wymaga starannego monitorowania i uzupełniania w celu zapobieżenia pogłębianiu się hipoproteinemii w wybranych przypadkach.

Piśmiennictwo

- Pawlak K, Dyszkiewicz W, Brabletz A, Kasprzyk M, Piwkowski C. Wczesne powikłania pooperacyjne po pneumonektomii z powodu pierwotnego raka płuca u chorych w wieku podeszłym. *Pol Przegl Chir* 1999; 71: 658-667.
- Potemski P. Rak płuca – epidemiologia i czynniki ryzyka. *Pomorski Magazyn Lekarski – Miesięcznik Okręgowej Izby Lekarskiej w Gdańsku* 2004; 132: 28-31.
- Brodzińska K. Metabolizm po urazie. *Anest Intens Ter* 1998; 30: 115-120.
- Duda K. Pathophysiology of fluid translocation in hypovolemic state. *Rocz Akad Med Białymst* 1995; 40: 25-35.
- Duda K, Soboń M, Mizianty M, Kulpa J. Stężenie białek surowicy krwi u chorych na raka płuca w 24 godziny po upuście krwi. *Pol Przegl Chir* 1995; 67: 679-684.
- Nielsen OM. Extracellular fluid and colloid osmotic pressure in abdominal vascular surgery. A study of volume changes. *Dan Med Bull* 1991; 38: 9-21.
- Samano MN, Melero Sancho LM, Beyruti R, Bisceglia F. Postpneumonectomy pulmonary edema. *Jor Bras de Pneumo* 2005; 31: 49-56.
- Turnage WS, Lunn JJ. Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of associated variables. *Chest* 1993; 103: 1646-1650.
- Weiss JF, Chretien PB. Acute-phase proteins and systemic immunity in the pathophysiology of combined injury and trauma. Walker RI, Gruber DF, Mac Vittie TJ, Concolin JJ (eds.). *Kaman-Tempo*, Santa Barbara, CA 1984; 253-268.
- Duda K, Kulpa J. Czynniki głodzenia i urazu a stężenie i ilość białek krążących u chorych na raka płuca przed i miesiąc po operacji. *Pol Przegl Chir* 1993; 65: 117-123.
- Hoffenberg R, Black E, Brock JF. Albumin and gamma globulin tracer studies in protein depletion states. *J Clin Invest* 1966; 45: 143-152.
- Peters T. Serum albumin. *Adv Clin Chem* 1985; 37: 161-245.
- Lucas CE, Ledgerwood AM, Rachwal WJ, Grabow D, Saxe JM. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 927-931.
- Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT, Hermans J, Moolenaar AJ. Analysis of post-operative hypalbuminaemia: a clinical study. *Int Surg* 1994; 79: 152-157.
- Verheijen-Breemhaar L, Bogaard JM, van den Berg B, Hilvering C. Postpneumonectomy pulmonary oedema. *Thorax* 1988; 43: 323-326.
- Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1: 781-784.
- Kulpa J, Duda K, Sturylska M, Machowska B. Dysproteinemia u chorych na raka płuca przed i miesiąc po operacji. *Diagn Lab* 1991; 27: 40-46.
- Pawlak K, Dyszkiewicz W. Ocena czynników ryzyka operacyjnego u chorych z rakiem płuca w wieku podeszłym. *Praca doktorska, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu* 2001.
- Slinger PD. Fluid management during pulmonary resection surgery. *Ann Cardiac Anaesth* 2002; 5: 220-224.