

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ

VODIČ ZA
KARCINOM PLUĆA



Sarajevo 2005.



Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo



**Institut za naučnoistraživački rad i razvoj
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu**



Ljekarska / liječnička komora Kantona Sarajevo



JU Opća bolnica Sarajevo



JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo



JU Zavod za javno zdravstvo Kantona Sarajevo

**predsjednik Radne grupe:
Zehra Dizdarević**

članovi Radne grupe:

**Amla Arslanagić
Hajro Bašić
Marina Bera
Jasmina Berbić-Fazlagić
Marko Bukša
Mustafa Cuplov
Faruk Dalagija
Mirza Dilić
Jovan Dimitrijević
Kemal Dizdarević
Faris Gavrankapetanović
Osman Đurić
Ismet Gavrankapetanović
Vjekoslav Gerc
Mehmed Gribajčević
Jasmina Gutić**

**Midhat Haračić
Bećir Heljić
Zaim Jatić
Jasmina Krehić
Bakir Mehić
Davorka Matković
Alija Mulaomerović
Bakir Nakaš
Nermine Obralić
Enver Raljević
Halima Resić
Zoran Riđanović
Habiba Sallhović
Edina Stević
Slobodan Trninić
Hasan Žutić**

Uređivački savjet:

**Zehra Dizdarević
Mirza Dilić
Ismet Gavrankapetanović**

Sekretarijat:

**Edina Stević
Suada Švrakić
Marijana Jović**

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

**VODIČ ZA
KARCINOM PLUĆA**

**Hasan Žutić
Bakir Mehić
Zehra Dizdarević**

Sarajevo 2005.

Prof. dr. sc. **Hasan Žutić**, vanredni profesor,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu,
Šef Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu,
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prof. dr. sc. **Bakir Mehić**, vanredni profesor,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu,
Šef Intenzivne njege Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu,
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prof. dr. sc. **Zehra Dizdarević**, redovni profesor,
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu,
Ministar zdravstva u Vladi Kantona Sarajevo

Predgovor

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča, u vrijeme reforme zdravstvenog sistema, kao stručna literatura će doprinijeti kvalitetnijoj dijagnostici i liječenju na svim nivoima zdravstvene zaštite. Vodiči treba da budu dostupni svim zdravstvenim radnicima, a naročito u procesu organizacije zdravstvene zaštite kroz porodičnu / obiteljsku medicinu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

S tim u vezi, a u cilju obezbjeđenja građanima zdravstvene usluge standardnog kvaliteta i jednakog sadržaja, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proceduru za definiranje jedinstvenih dijagnostičko terapijskih postupaka.

Primjena dijagnostičko terapijskih vodiča u liječenju određenih bolesti je u svijetu već opće prihvaćeni doktrinarni pristup.

U cilju praćenja savremenih doktrinarnih stavova u svijetu, formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svaki iz svoje oblasti, dali prijedloge dijagnostičko terapijskih vodiča, prilagođeni situaciji u zemlji gdje se trebaju i primjeniti.

Ovi dijagnostičko terapijski vodiči će osigurati primjenu postupaka i procedura u dijagnostici i liječenju pacijenata, a koji su komparabilni savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu i bazirani su na koncenzusima medicinskih saznanja i tehnologija.

Cilj dijagnostičko terapijskih vodiča je:

- a) Razvijanje nacionalnih terapijskih vodiča za liječnike
- b) Razvijanje istraživačkih navika u prikupljanju novih saznanja, navika i prakse propisivača i potrošača
- c) Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova

- d) Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova
- e) Revizija internih edukacionih programa
- f) Revizija procedura za medicinski nadzor
- g) Interventni programi i projekti u cilju promoviranja racionalne upotrebe lijekova
- h) Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata
- i) Generiranje, identifikacija i širenje informacija o strategijama u okviru racionalne primjene dijagnostičko-terapijskih postupaka

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča će olakšati rad liječnika, a naročito liječnika porodične / obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga, koji se može financirati kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

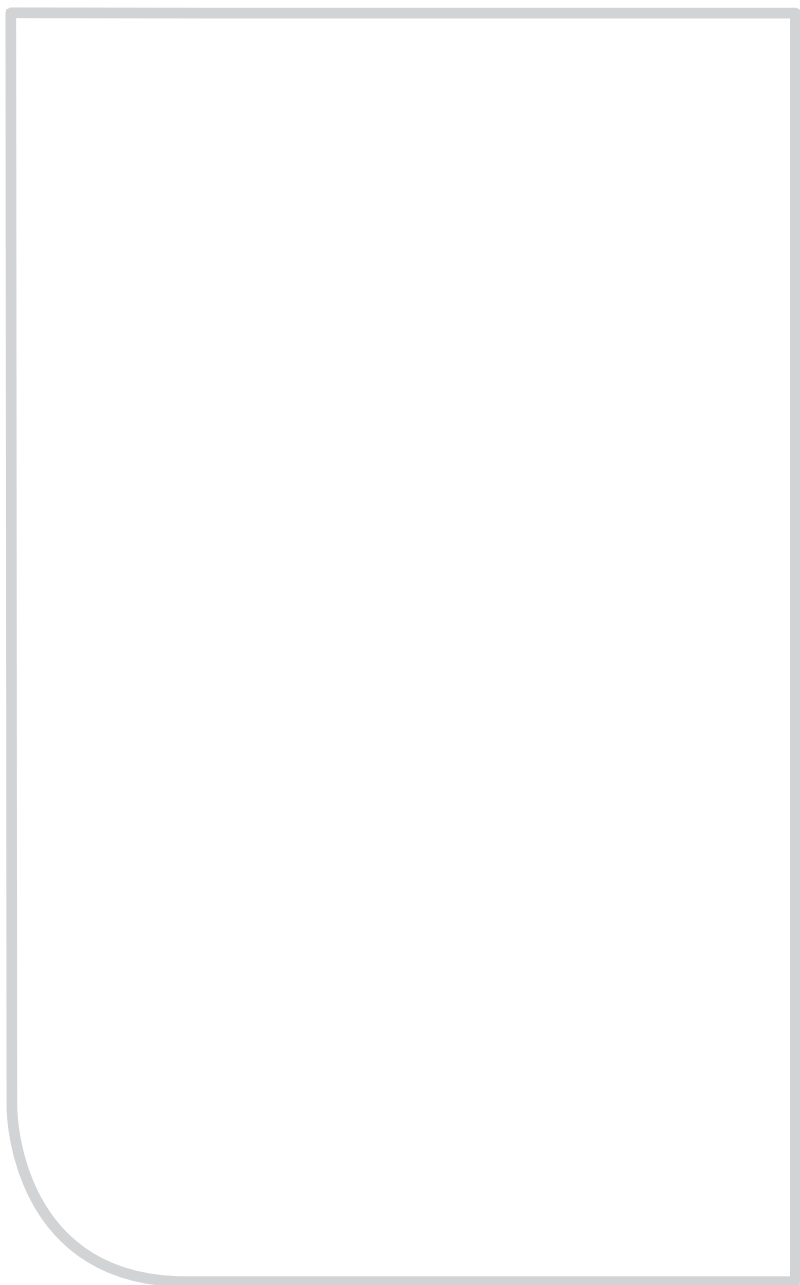
Skupština Kantona Sarajevo je na sjednici održanoj 28.10.2004 je donijela Odluku (Br. 01-05-23603/04) kojom se utvrđuju osnovni principi dijagnostike i liječenja a koji su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.

Dijagnostičko terapijski vodiči će se obnavljati svake dvije godine sa namjerom da se aktueliziraju i inoviraju savremeni medicinski stavovi o liječenju pojedinih oboljenja.

Prof. dr. sci. Zehra Dizdarević
Ministrica zdravstva Kantona Sarajevo

SADRŽAJ

1. UVOD	7
2. DIJAGNOSTIKA KP	9
3. TERAPIJA KARCINOMA PLUĆA	21
4. LITERATURA	53



1. UVOD

Kancer je nekontrolisano bujanje i širenje malignih stanica organizma koje nastaje kada se normalne stanice organizma promijene i počinju nekontrolisano dijeliti zbog oštećenja mehanizma kontrole. Uzroci nastanka kancera su vanjski (hemikalije okoline, npr. azbest, duhanski dim, radijacija, virusi), i unutrašnji (nasljedni faktori). U SAD oko 90% KP čine pušači.

Kancer nastaje kada geni, koji kontroliraju diobu stanice, ne mogu da utiču direktno ili indirektno, na reprodukciju stanica, multiplikaciju ili da ne dozvoljavaju smrt stanica.

Onkogeni su geni koji su u toku svog života mutirali tako da utiču da se normalna stanica transformiše u kancersku, dajući stanici «upute» da se kontinuirano razmnožava ili da ne umire. Podsticaj za mutaciju gena može biti radioaktivno zračenje, različite hemikalije, virusi itd. Kod ljudi ovi aktivirani onkogeni predstavljaju visoki rizik za nastanak kancera u tkivu u kome se oni nalaze. Tumor-supresorski geni (antionkogeni) štite organizam suprimirajući djelovanje onkogenata. Ako nedostaje neki od supresorskih gena, može da nastane kancer. Takav gen je p53 koji se nalazi u svim normalnim stanicama. On produkuje protein koji ima ključnu ulogu u normalnom rastu stanica. Oko polovine tumora organizma nastaje zbog promjena na p53 genu. Kancer pluća sadrži abnormalne p53 gene u velikom broju (u 50% NMKP i 90% MCKP).

Epidemiologija

Godišnje se u svijetu dijagnosticira oko 1.200.000 oboljelih od KP, od čega je više od 80% NMCK. Oko 30% KP je resektabilno. U SAD je u 2002. bilo 169.400 oboljelih od KP, 90.200

muškaraca i 79.200 žena, a sa 154.900 umrlih KP je vodeći uzrok smrti od svih karcinoma i muškaraca i žena. Procjenjuje se da je incidenca KP u Evropi kod muškaraca 93,72, a kod žena 18,25 (2001. god.).

Prestanak pušenja je najvažnija mjera prevencije KP, dok uzimanje karetinoida može povećati rizik od nastanka KP, ako se nastavi pušenje.

Detekcija KP

Masovni preventivni pregledi rizičnih grupa stanovništva (Screening KP) grudnom radiografijom i citopatološkim pregledima sputuma nisu se pokazali efikasnim. Pregledi sa nisko-doznim CT grudnih organa obećavaju i preporučuju se u kontekstu dobro dizajniranih kliničkih studija.

Definicije nekih promjena kod KP

Definicije satelitskih lezija od primarnog tumora u istom režnju: Satelitski nodus u istom režnju, iste PH i bez udaljenih metastaza.

Multipli primarni KP: Kanceri istog PH nalaza bez zahvatanja limfonoda tipa N2,3 i bez udaljenih metastaza.

Hematogeno širenje plućnih metastaza: Iste PH i multiple udaljene metastaze. Iste PH u različitim režnjevima pluća i sa postojanjem N2,3, ili recidivi sa manje od 2-godišnjim intervalima resekiranih KP.

Istovremeni drugi primarni KP: ako KP postoji u različitim režnjevima pluća različitog PH tipa ili različitih genetskih karakteristika; ako je isti tip KP u različitim režnjevima, onda treba postojati interval od 4 godine (po nekima 2), između pojave tumora.

Solitarni plućni noduli

Solitarni plućni noduli (SPN) su definirani kao intrapulmonalna lezija dijametra većeg od 3 cm, bez postojanja atelektaze ili adenopatije. Učestalost je jedan SPN na 500 grudnih radiograma, a mogu bit neoplazme, parazitarne, inflamatorne, vaskularne, traumatske i kongenitalne lezije, te druge benigne promjene (reumatoidni noduli, intrapulmonalni limfonodi, granulomi plazma-stanica, sarkoidoza). Većina SPN je benigne naravi, a oko 35% primarno maligne i daljih 23% metastatske naravi. Grudni radiogram je najčešće nepouzdan, te se radi spiralni CT torakalnih organa sa kontrastnim sredstvom. Prisustvo «benigne» kalcifikacije ili neuvećavanje SPN u toku 2 godine su znaci benignosti. Benigne lezije imaju udvostručenje («doubling time») ili < 1 mjesec ili > 16 mjeseci, dok maligni SPN od 40-360 dana. Pozitronska emisiona tomografija (PET) sa 18-fluorodeoksiglukozom je odličan metod pregleda, ako je dostupna. Definitivna dijagnoza se postavlja PH pregledom tkiva uzetog bronhoskopski, transtorakalnom aspiracionom iglenom biopsijom ili otvorenom plućnom biopsijom. Nakon dokazane neoplastične etiologije pristupa se operativnom zahvatu.

2. DIJAGNOSTIKA KP

Anamnestički podaci pokazuju da preko 90% oboljelih od KP ima **simptome – opšte** (malaksalost, anoreksija, zamaranje) ili **vezane za primarni tumor ili metastazu**. Simptomi i znaci vezani za primarni tumor su kašalj, dispnea, hemoptizije, nelagodnost u grudnom košu.

Simptomi i znaci intratorakalnog širenja tumora mogu biti:

- pareze ili paralize n. rekurensa (2-18%), češće kod tumora lociranih lijevo, a prezentira se promuklošću;
- paraliza n. frenikusa – otežano disanje i elevacija dijafragme na grudnom radiogramu;

- pancoast tumor ili tumor gornjeg sulkusa – lociran apiko-posterioro blizu pleksus brahijalisa obično infiltrira donje cervikalne i gornje torakalne korijene živaca uzrokujući bol, promjene temperature kože i mišićni zamor duž inervacije nerava, što obično prethodi mjesecima prije postavljanja dijagnoze.
- Hornerov sindrom nastaje usljed zahvatanja simpatičkih lanaca i ganglion stelatuma dovodeći do unilateralnog enoftalmusa, ptoze i mioze;
- širenje na zid grudnog koša izaziva dosadan bol, koji perzistira i nije vezan za disanje i kašalj; retrosternalni bol može biti vezan za širenje na limfonode hilusa i medijastinuma;
- širenje na pleuru – u oko 8-15% oboljelih od KP, u početku sa bolnošću do pojave izljeva, kojeg prati otežano disanje; izljev može biti i posljedica opstrukcije limfotoka;
- sindrom vene kave superior je u 46-75% posljedica KP, posebno mikrocelularnog. Oboljeli ima otok lica, vrata, ramena sa kolateralama na grudnom košu, te često glavobolju, pospanost, smetnje vida, disfagiju i kašalj;
- srce i perikard su zahvaćeni u oko 15% slučajeva KP direktnim limfogenim širenjem;
- ezofagus je rijetko komprimiran masivnim limfonodima što uzrokuje smetnje gutanja.

Simptomi, znaci i laboratorijski testovi koji ukazuju na ekstraintorakalno širenje KP

Prosječno oko jedne trećine oboljelih od KP ima udaljene metastaze u kosti, jetru, nadbubrežne žlijezde, mozak, kičmu, limfne žlijezde i kožu. Simptomi su bol (koštane metastaze), glavobolja, nauzea, povraćanje, fokalni neurološki znaci sa simptomatskom epilepsijom i promjenama ličnosti do oduzetosti (moždane metastaze). KP čini 70% svih moždanih metastaza. Supraklavikularno uvećani limfonodi mogu biti prisutni u oko 15-20% oboljelih od KP. Visoko je senzitivna fina iglena aspiraciona biopsija limfonoda.

Paraneoplastični sindromi su klinička stanja združena sa malignim oboljenjima a nisu direktno vezana za njih. Oko 10% oboljelih od KP ima ove sindrome, i to:

- Hiperkalcemija – kod koštanih metastaza ili kao posljedica lučenja vezanog polipeptida paratireodnog hormona; najčešće postoji kod skvamoznog KP, a simptomi mogu biti nauzea, povraćanje, abdominalna bol, opstipacija, poliurija, češanje, dehidracija, konfuzija i iritabilnost;
- Sindrom neadekvatnog lučenja ADH – Antidiuretski hormon se luči u hipotalamusu i uključen je u regulaciju ekstracelularne tečnosti. Oko 70% oboljelih od KP ima pojačanu produkciju ADH, ali sindrom nije tako čest. Za posljedicu ima hiponatremiju. Ona može nastati i lučenjem atrijskog natriuretičnog hormona od strane stanica KP. Sindrom nestaje tri sedmice nakon primjene hemoterapije;
- Kušingov sindrom (Cushing) nastaje ekscesivnim lučenjem ACTH. Pojačano lučenje ADH se može naći u oko 50% oboljelih od KP, ali mali broj oboljelih ima Kušingov sindrom (1-5% oboljelih od mikrocelularnog KP). Simptomi su: slabost, mišićni zamor, pospanost, konfuzija i psihoze, hipokalemija, alkalozna, hiperglikemija.

- Batičasti prsti i hipertrofična osteoartropatija nisu tako česti. Batičasti prsti su češći od hipertrofične osteoartropatije (5%), posebno u žena sa NMCK;
- neurološki sindromi su vrlo rijetki (4-5% oboljelih od KP) kao što su Lambert-Eatonov miastenični sindrom, periferne neuropatije, kortikalna cerebralna degeneracija itd. Mogu se poboljšati nakon primjene hemoterapije.

Grudni radiogram (PA i profilni snimak) izgledom patoloških promjena može ukazati na KP.

Dijagnostičke mogućnosti kod suspektnog KP:

Citološki pregled sputuma: prosječna senzitivnost 66%, specifičnost 99%, lažno pozitivnih 9%, lažno negativnih 6% (na 28.477 bolesnika iz 16 studija). Senzitivnost kod centralnih lezija 71%, kod perifernih 49%. Citološki pregled sputuma može razlikovati MCK od NMCK.

Fleksibilna bronhoskopija (FB) sa biopsijama (forceps, četkanje, bronholavaža, aspiraciona iglena biopsija i BAL) kod centralno lociranih lezija sa četkanjem lezija ima senzitivnost 74%, četkanje 59%, bronhlavaža 48%. Aspiraciona iglena biopsija putem bronhoskopa ima prosječnu senzitivnost 56%. Ukupna senzitivnot bronhoskopskih procedura kod centranih lezija je 88%. Kod perifernih lezija senzitivnost je manja; lezije < od 2 cm 33%, lezije dijametra >2 cm 62%. Za transbronhijalne biopsije (TBB) senzitivnost FB 46%, četkanje 52%, BAL 43%, iglena biopsija 67%, a za sve metode 69%. Kod perifernih lezija aspiraciona iglena biopsija je senzitivnija od FB.

U dijagnostici KP, posebno u određivanju proširenosti bolesti, važan je CT torakalnih organa, MRI za evaluaciju medijastinuma, hilusa i torakalnog zida kao komplementarna metoda CT-u, te UZ i/ili CT abdomena.

Za procjenu obima resekcije pluća bitno je izvođenje testova plućne funkcije. Ako je FEV1 >80% predviđenih vrijednosti ili >2L, može se izvesti resekcija do pneumonektomijskih razmjera bez dodatnih testova. Ako je FEV1 >1,5L, moguća je lobektomija bez dalje evaluacije. Ako bolesnik ima intersticijalno oboljenje prema radiološkom nalazu ili dispneju u naporu, i pored adekvatne vrijednosti FEV1, potrebno je uraditi DLCO. Ako je FEV1 ili DLCO <80% predviđenih vrijednosti, potrebni su dodatni testovi. Testovi za procjenu postoperativne plućne funkcije korištenjem ventilacione scintigrafije pluća, perfuzione scintigrafije pluća, kvantitativnog CT-a ili običnog brojanja odstranjenih segmenata daju slične rezultata procjene postoperativne plućne funkcije (ppo). Perfuziona scintigrafija pluća sa Tc-označenim makroagratima albumina služi za procjenu ppo FEV1 i DLCO:

- % ppo FEV1 nakon pneumonektomije = preoperativni FEV1 x (1-frakcija ukupne perfuzije za resecirani dio pluća);
- % ppo FEV1 nakon lobektomije = preoperativni FEV1 x (broj preostalih segmenata /ukupni broj segmenata);

Ove formule se mogu koristiti i za DLCO.

Olsen uzima vrijednost FEV1 0,8L kao donju granicu za moguću resekciju, dok Pate i sar. smatraju da je ta vrijednost 0,7L za izvođenje torakotomije. Ako je ppo FEV1 <40%, polovina oboljelih umire perioperativno, a ako je ppo < 30%, 60% umire perioperativno. Kod oboljelih koji se smatraju sa mogućom hirurškom resekcijom, SO_2 <90% ukazuje na povećani rizik perioperativnih komplikacija.

KLASIFIKACIJA TUMORA GRUDNIH ORGANA

Patohistološka klasifikacija tumora pluća i pleure (WHO/IASLC 1999; IASLC-International Association for the Study of Lung Cancer):

EPITELNI TUMORI

Benigni

Papilomi

Papilom skvamoznih stanica

Egzofitični

Invertni

Žljezdani papilom

Miješani žljezdani i skvamozni papilom

Adenomi

Alveolarni

Papilarni

Adenom pljuvačnih žlijezda

Mukozni

Pleomorfni

Drugi

Mucinozni cistadenom

Drugi

Preinvazivne lezije

Skvamozna displazija

Karcinoma in situ

Atipična adenomatozna displazija

Difuzna idiopatska plućna neuroendokrina stanična hiperplazija

Maligni

Sitnostanični karcinom (**SCLC-MCK**)

Varijanta

Kombinovani sitnostanični

Skvamozni stanični karcinom (NSCLC-NMCK)

Varijante:

- Papilarna
- Svijetlih stanica
- Sitnih stanica
- Bazaloidna

Adenokarcinom

- Acinarni
 - Papilarni
 - Bronhioloalveolarni
 - Nemucinozni
 - Mucinozni
 - Miješani mucinozni, nemucinozni ili intermedijarni celularni tip
 - Solidni adenokarcinom sa mucinom
 - Adenokarcinom sa miješanim subtipovima
- ### Varijante

- Dobro diferencirani fetalni
- Mucinozni («koloidni»)
- Mucinozni cistadenokarcinom
- Adenokarcinom kao pečatnjak
- Adenokarcinom svijetlih stanica

Karcinom krupnih stanica

Varijante

- Krupnostanični endokrini
- Kombinovani krupnostanični endokrini
- Bazaloidni karcinom
- Limfoepiteliomu sličan karcinom
- Karcinom svijetlih stanica
- Krupnostanični karcinom sa rabdoidnim fenotipom

Adenoskvamozni karcinom

Karcinom sa pleomorfnim sarkomatoidnim ili sarkomatoznim elementima

- Karcinom sa vretenastim ili džinovskim stanicama
 - Pleomorfni karcinom
 - Karcinom vretenastih stanica
 - Karcinom džinovskih stanica

- Karcinosarkom
- Blastom pluća

Drugi

Karcinoidni tumori

- Tipični karcinoid
- Atipični karcinoid

Karcinomi tipa pljuvačnih žlijezda

- Mukoepidermoidni karcinom
- Adenoidni cistični karcinom
- Drugi

Neklasifikovani karcinom

Tumori mekog tkiva

Ograničeni fibrozni tumor

Epiteloidni hemangioendoteliom

Pleuropulmonalni blastom

Hondrom

Kalcificirajući fibrozni pseudotumor pleure

Kongenitalni peribronhijalni miofibroblastični tumor

Difuzna plućna limfangioza

Dezmoplastični tumor okruglih stanica

Drugi

Mezotelni tumori

Benigni

- Adenomatoidni tumor

Maligni mezoteliom

- Epiteloidni
- Sarkomatoidni
- Dezmoplastični
- Bifazični
- Drugi

Miješani tumori

Hamartom
Sklerozirajući hemangiom
Tumor svijetlih stanica
Tumori germinativnih stanica
 Zreli teratom
 Nezreli teratom
 Drugi
Timomi
Maligni melanom
Drugi

Limfoproliferativne bolesti

Limfoidna intersticijalna pneumonija
Nodularna limfoidna hiperplazija
Niskodiferencirani B-stanični limfom mukoznog limfoidnog tkiva
Limfomatoidna granulomatoza

Sekundarni tumori

Neklasifikovani tumori
Tumorolike lezije
 Tumorlete
 Histiocitoza Langerhansovih stanica
 Inflamatorni pseudotumor (Inflamatorni miofibroblastični tumor)
 Lokalizirana organizirajuća pneumonija
 Amiloidni tumor (Nodularni amiloid)
 Hijalinizirajući granulom
 Limfangiomijelomatoza
 Mikronodularna pneumocitna hiperplazija
 Endometriozna
 Bronhijalni inflamatorni polip
 Drugi

Klinička klasifikacija malignih tumora grudnih organa

PH verifikacija tumora je važna za procjenu terapijske opcije. Sa praktične strane je važna klasifikacija malignih tumora pluća na nemikrocelularne (NMCK) i mikrocelularni (MCK).

Nemikrocelularni karcinom bronha (NMCK)

Ovi histološki tipovi tumora su ovako grupisani zbog zajedničke osobine, ukoliko su ograničeni, svi su potencijalno resektabilni. Kada se postavi dijagnoza, bolesnici sa NMCK mogu se podijeliti u tri grupe koje odražavaju proširenost bolesti i terapijski pristup.

Prva grupa bolesnika ima tumor koji je hirurški resektabilan (općenito stadiji I i II). To je grupa sa najboljom prognozom, ovisno o vrsti tumora i faktoru domaćina. Bolesnici sa ograničenom bolešću a kontraindikacijom za hiruršku terapiju podvrgavaju se radioterapiji.

Druga grupa bolesnika obuhvata lokaliziranu (T3-T4) uznapredovalu bolest (N2-N3). Ova grupa se tretira radioterapijom ili kombinacijom radioterapije i drugih modaliteta. Neki bolesnici sa T3 ili N2 mogu se tretirati samo hirurški.

Treća grupa bolesnika ima udaljene metastaze (M1) u vrijeme postavljanja dijagnoze. Ova grupa se može tretirati samo radioterapijom ili hemoterapijom radi palijacije simptoma koji potiču od primarnog tumora.

Stadiji NMCK

Određivanje stadijuma bolesti ima važne terapijske i prognostičke implikacije. Stadij bolesti se zasniva na kombinaciji kliničkih (fizikalni pregled, radiološki i laboratorijski nalazi), i patoloških (biopsije limfonoda, bronhoskopija, medijastinoskopija, paramedijalna sternotomija ili drugi tipovi torakotomija).

Razlikovanje kliničkog i patološkog stadija mogu se utvrditi studijama preživljavanja. Jedan izvještaj evaluacije stadija na 1.400 bolesnika podvrgnutih resekciji tumora pokazao je da se klinički stadij zasnovan na radiološkoj studiji pokazao tačnim u T stadiju u 78% bolesnika, a N stadiju u samo 47% bolesnika. Kod bolesnika koji imaju uvećanje limfonoda medijastinuma >1 cm poprečnog presjeka potrebno je dalje ispitivanje medijastinuma prije hirurške resekcije (PET, tamo gdje je na raspolaganju). MRI je indiciran kod tumora gornjeg sulkusa da se evaluiru plexus brahialis ili kičma. Znaci metastaziranja su simptomi (gubitak tjelesne težine, bolovi, glavobolje, sinkopa, konvulzije, slabost ekstremiteta i promjene u ponašanju), znaci bolesti (promuklost, sindrom VCS, hepatomegalija, fokalni neurološki znaci, pojava tkivnih masa, pad hematokrita, <40% u muškaraca, <35% u žena, povišena ALP, GGT, SGOT i hiperkalcemija), CT lokalnog područja i/ili UZ pregled (abdomena, kičmenog stuba), scintigrafija kostiju.

Revidirani internacionalni sistem stadija karcinoma bronha

Revidirani internacionalni sistem stadijuma karcinoma bronha prihvaćen je 1997. od strane Američkog komiteta za kancer i Internacionalne unije za kancer. Ova revizija je učinjena radi postizanja bolje specifikacije za pojedine grupe bolesnika.

Stadij I je podijeljen u dvije kategorije prema veličini tumora - IA-T1N0M0 i IB - T2N0M0. Stadij II je podijeljen u dvije kategorije prema veličini tumora i stanju limfonoda; IIA - T1N1M0 i IIB - T2N1M0. T3N0 je premješten iz IIIA u verziju sistema stadijuma iz 1986., u stadij IIB.

Druge promjene se odnose na klasifikaciju multiplih tumorskih nodusa. Satelitski tumorski noduli u istom lobusu u kome je i primarna lezija, a koji nisu limfonodi mogu se klasificirati kao T4 lezije. Intrapulmonalne ipsilateralne metastaze u jednom reznju različitom od onog u kome je primarni tumor, mogu se klasificirati kao M1 lezije (stadij IV).

Stadiji su najbolje definirani TNM klasifikacijom.

TNM definicije

Primarni tumor (T)

TX: Primarni tumor se ne može utvrditi ili je dokazan prisustvom malignih stanica u sputumu ili bronhijalnom ispirku, ali se ne može vidjeti bronhoskopski ili rendgenski.

T0: nema vidljivog primarnog tumora

Tis: karcinoma in situ

T1: tumor u plućnom parenhimu do 3 cm najvećeg promjera, bez vidljive invazije proksimalno, prema lobarnom bronhu na bronhoskopiji (tj. nije u glavnom bronhu).

T2: tumor >3 cm u najvećem promjeru, ili bilo koji sa zahvatanjem visceralne pleure, ili združen sa atelektazom, ili opstruktivnim pneumonitisom koji seže do hilarne regije. Bronhoskopski proksimalno širenje tumora mora biti unutar glavnog bronha ili bar 2 cm distalno od karine.

T3: tumor bilo koje veličine sa zahvatanjem zida grudnog koša ili dijafragme, medijastinalne pleure ili perikarda, bez zahvatanja srca, velikih krvnih sudova, traheje, ezofagusa, kičme, ili tumor u glavnom bronhu unutar 2 cm od karine, bez zahvatanja karine.

T4: zahvatanje medijastinuma, srca, velikih krvnih sudova, traheje, ezofagusa, kičme ili karine, ili uz prisustvo pleuralnog izljeva.

N - zahvatanje limfonoda;

N0 - nema zahvatanja limfonoda

N1 - zahvaćeni peribronhijalni i/ili ipsilateralni hilarni limfonodi;

N2 - zahvaćeni ipsilateralni medijastini i subkarinalni limfonodi;

N3 - zahvaćeni kontralateralni medijastinalni, hilarni, ipsilateralni i kontralateralni supraklavikularni ili skalenski limfonodi;

M - udaljene metastaze

M0 - nema udaljenih metastaza

M1 - udaljene metastaze (specificirati mjesto)

AJCC (American Committee of Cancer) je klasificirao drugu lokalizaciju KP u istom režnju pluća kao T4, a ako je u drugom lobusu kao M1.

Stadiji NMCK su prikazani na slijedećoj tabeli:

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	I A	II A	III A	III B	IV
T2	I B	II B	III A	III B	IV
T3	II B	III A	III A	III B	IV
T4	III B	III B	III B	III B	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

3. TERAPIJA KARCINOMA PLUĆA

TERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

Rezultati standardnog tretmana NMCK su loši, izuzev kod ograničene bolesti. Hirurgija je najpotentnija kurativna opcija; radioterapija može dovesti do izlječenja u veoma malog broja bolesnika, a do palijacije u većine bolesnika. U uznapredovalom stadiju bolesti hemoterapija nudi umjereno poboljšanje u pogledu srednjeg preživljavanja, mada je ukupno preživljavanje loše. Područja sadašnje evaluacije efekata liječenja su kombinacije lokalnog (hirurgija), regionalnog (radioterapija) i sistemskog (hemoterapija i imunoterapija).

Hemoterapija KP je obično kombinacija dva ili više citostatika, a može se davati nakon resekcije pluća (adjuvantna) ili preoperativno (neoadjuvantna). Kod oboljelih od KP dobrog opšteg stanja (PS>1) i starijih osoba vrše se pokušaji davanja jednog citostatika, što daje bolju palijaciju od palijativne njege (uključujući i samu radijaciju) (Gemcitabin, Docetaxel, Vinorelbin).

Režimi liječenja NMCK bazirani na cisplatinu počinju 80.-ih godina prošlog vijeka, prva i druga generacija, i održali su se sve do danas kao najefikasniji u pogledu preživljavanja.

Treća generacija citotoksičnih lijekova razvila se 90.-ih godina prošlog vijeka i obuhvata gemcitabin (Gemzar), paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), topotecan, irinotecan, vinorelbine (Navelbin), te selektivni inhibitor EGFR Gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva) koji su pokazali još veću aktivnost u treatmentu uznapredovalog NMCK.

Meta-analiza primjene protokola Gemcitabin-Cisplatin (GP) ili Carboplatin (GC) na preko 4.500 oboljelih od KP pokazala je statistički signifikantnu prednost u preživljavanju u odnosu na druge režime tretmana sa cisplatinom, te je potvrdila da je Gemcitabin-Cisplatin standardni protokol 1. linije izbora za NMCK.

Preporučeni protokoli HT za tretman NMCK:

Gemcitabin +cisplatin:

Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. (30-69 min. inf.) d 1,8,15

Cisplatin 100 mg/m² i.v. (30-120 min. inf.) d 1 ili 2, svake 4 sedmice;

Gemcitabin +cisplatin:

Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. (30-69 min. inf.) d 1,8

Cisplatin 100 mg/m² i.v. (30-120 min. inf.) d 1 ili 2, svake 3 sedmice;

Gemcitabin +cisplatin :

Gemcitabin 1250 mg/m² i.v. (30-69 min. inf.) d 1,8

Cisplatin 75 mg/m² i.v. (30-120 min. inf.) d 1 ili 2, svake 3 sedmice;

Drugi protokoli 1. linije na bazi cisplatina:

Cisplatin – etopozid:

Cisplatin 75 mg/m² i.v. (1h. inf.) d 1

Etopozid 100 mg/m² i.v. (45 min. inf), d 1-3

Protokoli 2. linije NMCK:

Docetaxel – cisplatin:

Docetaxel 75 mg/m² i.v. d 1

Cisplatin 75 mg/m² i.v. d 1, svake 3 sedmice, ili

Docetaxel 75 mg/m² i.v. (1h inf.) d 1

Cisplatin 100 mg/m² i.v. . (1h inf.) d 1, svake 3 sedmice;

Ne-platinske kombinacije:

Gemcitabin-vinorelbin:

Gemcitabin 1200 mg/m² i.v. d 1+8

Vinorelbin 30 mg /m² i.v. d 1+8, svake 3 sedmice do ukupno 6 ciklusa.

Kriteriji koji isključuju primjenu HT:

Kada je bolesnik PS 3 i 4 po ECOG-WHO skali

Kada je broj L ispod 3x10⁹/L

Kada je klirens kreatinina ispod 0,6 mmol/min

Kada je serumski kreatinin > 130 mmol/L

Kada je serumski bilirubin > 35 mmol/L

Kada je broj trombocita <50x10⁹ /L

Okultni NMCK

(TX, N0, M0)

Dijagnostička evaluacija okultnog NMCK podrazumijeva grudni radiogram i selektivnu bronhoskopiju sa selektivnim praćenjem (npr. CT) ako je potrebno, radi pronalaska mjesta i prirode primarnog tumora; tumori otkriveni na ovaj način su u ranom stadiju i izlječivi su nakon uspješne hirurške resekcije.

STADIJ 0 NMCK (Tis, N0, M0)

Stadij 0 NMCK isti je kao i karcinoma in situ. Kako su ti tumori prema definiciji neinvazivni i ne metastaziraju, mogu se izliječiti hirurškom resekcijom; međutim, velika je incidenca sekundarno primarnih tumora, od kojih su mnogi neresektibilni. Endobronhijalna fototerapija sa derivatom hematoporfirina je opisana kao alternativa hirurškoj resekciji u pažljivo selektiranih bolesnika. Ovaj tretman koji se ispituje izgleda da je najefikasniji kod ranih centralnih tumora koji ne dosežu 1 cm u lumen bronha. Efikasnost ove opcije tretmana ranog stadija NMCK još treba da se dokazuje.

Opcije liječenja:

1. Hirurška resekcija savremenih tehničkih mogućnosti (segmentektomija ili ogranična resekcija) sa očuvanjem maksimuma zdravog plućnog tkiva jer je tu visok rizik od nastanka sekundarnih kancera.
2. Endobronhijalna fotodinamička terapija.

STADIJ I NMCK (T1-2, N0, M0)

Terapija izbora ovog stadija je hirurška - resekcija. Potrebna je pažljiva preoperativna procjena, posebno plućne rezerve bolesnika. Rani postoperativni mortalitet ovisi o starosti bolesnika i može se očekivati 3-5% kod lobektomije. Kod bolesnika sa oštećenom plućnom funkcijom treba razmotriti mogućnost segmentalne ili subsegmentalne resekcije primarnog tumora; Lung Cancer Study Group je provela randomiziranu studiju poredeći lobektomiju sa ograničenom resekcijom kod bolesnika sa stadijem I NMCK. Rezultati su pokazali da je manji broj lokalnih recidiva kod lobektomije, ali nema značajnije razlike u preživljavanju. Međutim, manji je broj lokalnih recidiva kod lobektomije

bez obzira na veličinu primarnog tumora. Jedna druga studija je pokazala da je hirurški tretman tipa ograničene resekcije ili segmentektomije bolesnika stadija I NMCK imao lokalne recidive u 50% (31 od 62), uprkos tome što su podvrgnuti kompletnej resekciji. Ispitivanje plućne funkcije u opterećenju može pomoći u selekciji bolesnika sa oštećenom plućnom funkcijom. Ukoliko je na raspolaganju video-torakoskopija sa mogućnošću ograničene resekcije, ista se može izvesti kod bolesnika sa oštećenom plućnom funkcijom umjesto lobektomije.

Inoperabilni bolesnici stadija I bolesti koji imaju dobru plućnu rezervu, mogu se podvrći kurativnoj radioterapiji. U dvije najveće retrospektivne serije, inoperabilni bolesnici tretirani definitivnom radioterapijom doživjeli su 5-godišnje preživljavanje u 10 i 27%. Objе serije su potvrdile da su bolesnici sa T1, N0 tumorima imali bolji ishod sa 5-godišnjim preživljavanjem u 60% i 32% u ovim podgrupama.

Primarna radioterapija podrazumijeva prosječno davanje 6,000 cGy oslobođenih iz megavoltnog izvora na središnju ravan poznatog tumora koristeći konvencionalno frakcioniranje. Pažljivo biranje tretmana sa preciznim definisanjem cilja i izbjegavanjem zdravih struktura potrebno je za postizanje optimalnih rezultata i zahtijeva korištenje simulatora.

Bolesnici tretirani resekcijom sa PH pozitivnim resekcionim površinama treba da se podvrgnu dodatnom tretmanu (ponovna hirurška resekcija ili radioterapija).

Mnogi bolesnici nakon hirurške resekcije postepeno imaju regionalne ili udaljene metastaze. Takve bolesnike treba tretirati dodatnom hemoterapijom ili radioterapijom nakon operacije. Pokušaji adjuvantne hemoterapije nisu dali dobre rezultate. Pušači koji se podvrgavaju kompletnej resekciji u stadiju I NMCK imaju također rizik nastanka sekundarnog malignog tumora. U Lung Cancer Study Group pokusu od 907 reseciranih bolesnika stadija T1, N0, stopa sekundarnog kancera bila je 1.8% godišnje i 1.6% godišnje za nove kancere pluća.

Drugi izvještavaju o većim rizicima sekundarnih tumora u bolesnika sa dugim preživljavanjem sa stopom od 10% za sekundarni kancer pluća i 20% za sve kancere. Jedan randomizirani pokus sa vitaminom A u reseciranom kanceru stadija I pokazao je da je smanjen trend pojave sekundarnih primarnih kancera u grupi sa vitaminom A bez razlike u ukupnom preživljavanju.

Opcije liječenja:

1. Lobektomija ili segmentektomija, ograničena ili sliv resekcija.
2. Radioterapija sa kurativnim ciljem (kod potencijalno resektibilnih bolesnika koji imaju medicinske kontraindikacije za hirurški tretman ili odbiju hiruršku resekciju).
3. Klinički pokušaji indukcionih hemoterapije, potom resekcija.
4. Endoskopska fotodinamična terapija (u kliničkoj evaluaciji, u visoko selektiranih T1, N0, M0 bolesnika).

STADIJ II NMCK (T1-2, N1, M0)

Tretman izbora bolesnike ovog stadija je hirurški. Pažljiva preoperativna procjena bolesnika u cijelosti, a posebno plućne rezerve, važna je radi procjene koristi od hirurgije. Rani postoperativni mortalitet je ovisan o starosti bolesnika i iznosi 5-8% kod pneumonektomije i 3-5% kod lobektomije.

Inoperabilni bolesnici stadija II bolesti i zadovoljavajuće pulmonalne rezerve mogu se smatrati kandidatima za radioterapiju sa kurativnim učinkom. Među bolesnicima odličnog opšteg stanja više od 20% preživjeće 3 godine ako završe pomenuti radioterapeutske tretman. U najvećoj retrospektivnoj seriji koja je do danas objavljena, 152 bolesnika koji su bili medicinski inoperabilni tretirani su definitivnom radioterapijom i postignuto je

5-godišnje preživljavanje u 10%; međutim, 44 bolesnika sa T1 tumorom postiglo je preživljavanje bez znakova bolesti u 60%. Ova studija je ukazala da je poboljšavanje preživljavanja bez simptoma bolesti postignuto radioterapijom u dozama većim od 6.000 cGy. Primarna radioterapija se sastojala od prosječno 6,000 cGy dobijenih iz megavoltnog izvora na središnji dio poznatog tumora konvencionalnim frakcioniranjem. Dodatno polje zračenja primarnog tumora često se koristilo radi postizanja bolje lokalne kontrole.

Mnogi bolesnici tretirani hirurški postepeno dobivaju metastaze, regionalne ili udaljene. Kontrolisana studija nije dokazala bolje preživljavanje bolesnika pažljivo urađenog staginga skvamoznog karcinoma koji su dobivali postoperativnu radioterapiju, ali je broj recidiva značajno smanjen. U dvije kontrolisane studije sa pažljivo određenim stadijima hirurški resekiranih bolesnika, adjuvantna kombinovana hemoterapija sa cisplatinom, doxorubicinom i cyclophosphamidom dala je umjeren porast preživljavanja bolesti bez simptoma i trenda poboljšanja opšteg preživljavanja, posebno u prvoj postoperativnoj godini. Bazirano na tim iskustvima, učešće postoperativne hemoterapije ohrabruje.

Opcije liječenja:

1. Lobektomija, pneumonektomija ili segmentektomija, ograničena ili sliv resekcija.
2. Radioterapija sa kurativnim ciljem (za potencijalno operabilne bolesnike koji imaju medicinske kontraindikacije za hirurško liječenje).
3. Radioterapija kombinovana sa kurativnom hirurgijom (manji broj lokalnih recidiva).
4. Adjuvantna hemoterapija kombinovana sa drugim mogućnostima.

STADIJ IIIA NMCK (T1-3, N2, M0 ili T3, N0-2, M0)

Ovisno o kliničkim okolnostima, glavni vidovi liječenja bolesnika stadija III NMCK su radioterapija, hemoterapija, hirurgija i kombinacija ovih modaliteta. Mada većina ovih bolesnika nema kompletan odgovor na radioterapiju, postoji reproducibilna dugotrajna korist u preživljavanju u 5%-10% bolesnika tretiranih standardnom frakcioniranom radioterapijom do 6,000 cGy i značajna palijacija. Bolesnici odličnog opšteg stanja koji zahtijevaju torakotomiju za dokazivanje hirurški neresektibilnog tumora imaju korist od radioterapije. Zbog loših dugoročnih rezultata, ovi bolesnici su za dalje kliničko posmatranje. Sadašnji pokušaji ispitivanja idu u pravcu frakcionirane radioterapije, endobronhijalne laser-terapije, brahiterapije i kombinacije ovih modaliteta.

Dotatna hemoterapija na radioterapiju prema izvještajima poboljšava preživljavanje u prospektivnim studijama sa modernim, na cisplatin-baziranim hemoterapijskim režimima. Metaanaliza podataka o bolesnicima 11 randomiziranih kliničkih studija pokazala je da cisplatin-bazirane kombinacije i radioterapija u kombinaciji smanjuju za 10% rizik od smrti u poređenju sa samom radioterapijom. Optimalan redosljed modaliteta i shema davanja lijekova ostaju da se odrede i ispitivanja se nastavljaju.

Bolesnici sa N2 bolesti vidljivom na grudnom radiogramu i PH dokazanom pretorakotomijskim ispitivanjem imaju 5-godišnje preživljavanje u samo oko 2% slučajeva. Korištenje preoperativne (neoadjuvantne) hemoterapije je efikasno u tim okolnostima, što pokazuju dvije male randomizirane studije sa ukupno 120 bolesnika stadija IIIa NMCK. Kod 58 bolesnika data su tri ciklusa hemoterapije na bazi cisplatina prije operacije, te su imali više od tri puta duže srednje preživljavanje u odnosu na bolesnike tretirane samo hirurški. Dvije druge studije evaluirale su 2-4 ciklusa kombinovane hemoterapije ili kombinovane hemoterapije plus radioterapija kod 211 bolesnika sa histološki potvrđenim N2 stadijem IIIa NMCK. Od 65-75% bolesnika bilo je sposobno za resekciju, a 27-28% je preživjelo 3 godine.

Ovi rezultati ohrabruju; kombinovana terapija sa više modaliteta, neoadjuvantna hemoterapija sa hirurgijom i/ili radioterapijom grudnog koša treba da se razmatra kod bolesnika dobrog opšteg stanja kod IIIa NMCK.

U bolesnika sa kompletnom resekcijom stadija III skvamoznog karcinoma kontrolisana studija nije dokazala poboljšanje preživljavanja ako su postoperativno zračeni, ali je lokalno recidiviranje smanjeno. U dvije kontrolisane studije sa pažljivim određivanjem stadija i hirurškim resekcijama, adjuvantna kombinovana hemoterapija sa cisplatinom, doxorubicinom i cyclophosphamidom dala je umjereni porast preživljavanja bolesti bez simptoma i trend ka poboljšanju opšteg preživljavanja, posebno u prvoj godini nakon hiruške resekcije.

Nije dokazana korist od bilo kog oblika imunoterapije u tretmanu NMCK.

Opcije tretmana:

1. Hirurgija u visokoselekcioniranim slučajevima.
2. Hemoterapija kombinovana sa drugim modalitetima.
3. Hirurgija i postoperativna radioterapija.
4. Radioterapija.

Tumor gornjeg sulkusa (T3, N0 ili N1, M0)

Druga kategorija koja zahtijeva poseban pristup su tumori gornjeg sulkusa, koji izazivaju lokalne probleme u vidu invazije i sa malom tendencijom za udaljene metastaze. Lokalna terapija ima kurativne mogućnosti, posebno u T3, N0 bolesti. Radioterapija sama, pre ili postoperativna radioterapija ili hirurgija sama (u visoko selekcioniranih bolesnika) mogu biti kurativne u nekim bolesnika sa 5-godišnjim preživljavanjem od 20% ili više u nekim studijama. Bolesnici sa invazivnijim tumorima ovog tipa, ili

pravi Pancoast tumori, imaju lošu prognozu i ne koristi hirurški tretman primarnog tumora. Hirurgija vrijedi samo za praćenje odgovora na radioterapiju (PH).

Opcije tretmana:

1. Radioterapija i hirurgija.
2. Radioterapija sama.
3. Samo hirurgija (selektirani slučajevi - kompletna resekcija).
4. Hemoterapija kombinovana sa drugim modalitetima.
5. Klinički pokušaji kombinacije modaliteta terapije.

Tumori zida grudnog koša (T3, N0 ili N1, M0)

Selektirani bolesnici sa primarnim tumorima zida grudnog koša koji direktno zahvataju zid imaju dugo preživljavanje nakon kompletne resekcije tumora. CT nalaz zahvatanja zida grudnog koša treba provjeriti hirurškom eksploracijom.

Opcije tretmana:

1. Hirurgija.
2. Hirurgija i radioterapija.
3. Samo radioterapija.
4. Hemoterapija kombinovana sa drugim modalitetima.

Stadij IIIB NMCK (bilo koji T, N3, M0; T4, bilo koji N, M0)

Bolesnici sa IIIB NMCK nisu za samu hiruršku terapiju i najbolje reaguju na inicijalnu hemoterapiju, hemoterapiju kombinovanu sa radioterapijom ili samo radioterapiju, ovisno o mjestu tumora i opštem stanju. Većina bolesnika sa dobrim opštim stanjem je za kombinovane modalitete terapije. Međutim, bolesnici sa malignim pleuralnim izljevom su rijetko kandidati za radioterapiju i tretiraju se slično kao i stadij IV. Većina novijih randomiziranih studija neresektabilnih bolesnika stadija III NMCK pokazuju da tretman sa neo-adjuvantnom ili cisplatin-baziranom hemoterapijom i iradiacionom terapijom pokazuje poboljšano preživljavanje u poređenju sa samom radioterapijom. Meta-analiza podataka o bolesnicima iz 11 randomiziranih kliničkih studija pokazala je da cisplatin-bazirane kombinacije plus radioterapija u 10% slučajeva smanjuju rizik smrti u poređenju sa samom radio-terapijom.

Bolesnici stadija IIIB lošeg opšteg stanja su kandidati za iradijaciju radi palijacije plućnih simptoma (kašlja, dispnoje ili lokalnog bola). Nema dokazane koristi od bilo kog vida imunoterapije.

(T4, N3, M0)

Bolesnik sa zahvaćenim supraklavikularnim limfonodima, koji je kandidat za radio-terapiju sa kurativnim ciljem, preživi 3 godine. Mada većina bolesnika ne postiže kompletan odgovor na radioterapiju, postiže se zadovoljavajuća palijacija. Bolesnici sa dobrim opštim stanjem i uznapređovalim stadijem bolesti u vrijeme resekcije, imaju koristi od radioterapije. Adjuvantna sistemska hemoterapija sa radioterapijom testirana je u randomiziranim pokušajima kod inoperabilnih bolesnika. Neki bolesnici imaju umjerenu prednost u preživljavanju sa adjuvantnom hemoterapijom. Dodatna hemoterapija na radioterapiju poboljšava dugoročno preživljavanje u nekih bolesnika, prema izvještajima,

ali ne u svih. Meta-analizom podataka u 54 randomizirane kliničke studije dokazano je preživljavanje od 4% nakon 2 godine sa dodavanjem cisplatin-bazirane hemoterapije radioterapiji. Jedna studija je pokazala poboljšanje lokalne kontrole i preživljavanja kada se cisplatin davao dnevno, ali ne i sedmično. Zbog loših ukupnih rezultata liječenja, ovu grupu treba još ispitivati klinički; sadašnji pokušaji ispitivanja su frakcionirana radijacija, radiosenzitizeri, radioaktivno označena antitijela i kombinacija modaliteta.

Bolesnici sa NMCK mogu imati sindrom V. cavae sup. Bez obzira na stadij, ovaj problem treba rješavati radioterapijom sa ili bez hemoterapije.

Terapijske opcije:

1. Radioterapija.
2. Hemoterapija kombinovana sa radioterapijom.
3. Hemoterapija i sljedstvena radioterapija prije resekcije.
4. Hemoterapija.

STADIJ IV NMCK (bilo koji T, bilo koji N, M1)

Kombinacije sa cisplatinom i karboplatinom daju objektivnan odgovor (uključujući malo kompletnih odgovora) veći od monoterapijske hemoterapije. Mada toksični efekti variraju, ishod je sličan režimima koji sadrže cisplatin; jedna randomizirana studija je poredila pet režima sa cisplatinom u kombinaciji i nije našla nikakve signifikantne razlike u odgovoru, dužini vremena do progresije i preživljavanju. Bolesnici dobrog opšteg stanja i ograničenog broja udaljenih metastaza imaju bolji odgovor i preživljavanje nakon hemoterapije u poređenju sa drugim bolesnicima. Jedna prospektivna randomizirana studija sa vinorelbinom i cisplatinom u kombinaciji u poređenju sa samim vino-

relbinom pokazala je poboljšanje (30%) i srednje preživljavanje (40 sedmica). Dvije male studije u II fazi pokusa su pokazale da paclitaxel (Taxol) je aktivan kao monoterapija u stadiju IV kod ovih bolesnika, sa odgovorom opsega 21-24%. Izveštaji o paclitaxel kombinacijama su pokazali relativno visok odgovor, signifikantno godišnje preživljavanje i palijaciju simptoma. Kombinacija paclitaxel i karboplatin daje odgovor opsega 27-53% sa 1-godišnjim preživljavanjem od 32-54%. Kombinacija cisplatin i paclitaxel ima bolji odgovor i više 1 godišnje preživljavanje u odnosu na kombinaciju cisplatin i etoposid. Dodatne kliničke studije će bolje definisati ulogu ovih novih kombinacija režima hemoterapije u tretmanu uznapredovalog NMCK. Meta-analize su pokazale da hemoterapija bolje poboljšava kratkotrajno preživljavanje u odnosu na samu simptomatsku terapiju i njegu kod inoperabilnih IIIb i IV stadija bolesti.

Mada ovi rezultati podržavaju dalju evaluaciju hemoterapijskog pristupa i za proširene i za ograničene NMCK, efikasnost sadašnjih programa je takva da nema specifičnog režima koji predstavlja standardnu terapiju. Hemoterapija bi se davala samo bolesnicima dobrog opšteg stanja, izvan kliničkih pokusa, pacijentima koji žele da se podvrgnu njima.

Radioterapija može biti efikasna u palijaciji simptoma kod lokaliziranog NMCK kao u traheji, esophagsu ili kod bronhijalne kompresije, koštanih ili moždanih metastaza, bola, paralize glasnica, hemoptizija ili Sy.v.cavae superior. U nekim slučajevima, endobronhijalna laser terapija i/ili brahiterapija se koristi za smanjenje proksimalnih opstruktivnih lezija. Takva terapijska intervencija može biti kritična u pogledu načina života i funkcionisanja bolesnika. U rijetkim slučajevima postojanja resektibilnog tumora pluća i solitarne moždane metastaze, indicirana je resekcija metastaze i primarnog tumora, iza koje slijedi postoperativna hemoterapija i/ili iradijacija mjesta primarnog tumora i cijelog mozga u dnevnim frakcijama od 180-200 cGy da bi se izbjegla dugotrajna toksičnost zdravog moždanog tkiva. U asimptomatskih bolesnika tretman se razlikuje do pojave simptoma.

Opcije tretmana:

1. Radioterapija, primarno radi palijacije lokalnih simptoma rasta tumora.
2. Hemoterapija. Sljedeći režimi daju slično preživljavanje: cisplatin plus vinblastine; cisplatin plus vinblastine plus mitomycin; cisplatin plus vinorelbine; cisplatin plus vindesine; cisplatin plus paclitaxel; carboplatin plus paclitaxel.
3. Klinički pokušaji evaluacije uloge novih hemoterapijskih režima.
4. Endobronhijalna laser terapija i/ili brahiterapija opstruktivnih lezija.

RECIDIVI NMCK

Radioterapija može predstavljati odličnu palijaciju simptoma koji potiču od lokaliziranog tumora.

Bolesnici koji imaju solitarne moždane metastaze nakon resekcije primarne lezije pluća bez vidljivih drugih metastaza nakon hirurške i radioterapije moždanih metastaza mogu produžiti život bez simptoma bolesti. Neresektibilne moždane metastaze mogu se tretirati radio-hirurški. Zbog male mogućnosti dugoročnog preživljavanja, radioterapija se izvodi konvencionalno u dnevnom dozama od 180-200 cGy, dok se više dnevne doze u kratkom vremenskom periodu (hipofrakcionirane šeme) izbjegavaju zbog visokog rizika toksičnosti takvog tretmana. Većina bolesnika nepogodnih za hiruršku resekciju tretira se konvencionalnom iradijacijom cijelog mozga.

Prosječno će polovina bolesnika liječenih resekcijom i postoperativnom radioterapijom imati recidiv na mozgu. U selektiranoj grupi ovakvih bolesnika sa dobrim opštim stanjem i bez progresivnog metastaziranja izvan mozga, opcija tretmana je i

reoperacija ili stereotaktička radiohirurgija. Većina bolesnika se podvrgava konvencionalnoj radioterapiji; korist od palijacije ovog tretmana je ograničena.

Solitarna plućna metastaza nakon prvobitne hirurške resekcije primarnog karcinoma bronha je rijetka. Pluća su često mjesto drugog primarnog karcinoma kod bolesnika koji imaju primarni karcinom. Određivanje da li je nova lezija novi primarni kancer ili metastaza je teško. Studije su ukazale da je u većine bolesnika nova lezija drugi primarni tumor i nakon resekcije bolesnici mogu postići dugotrajno preživljavanje. To znači, da ako se prvi primarni tumor kontroliše, drugi primarni tumor treba resecirati, ako je to moguće.

Korištenje hemoterapije dovodi do objektivnog odgovora i malih poboljšanja u preživljavanju kod bolesnika sa metastatskim karcinomom. Studije pokazuju da je bolji subjektivni, od objektivnog odgovora. Dobro obaviještenim bolesnicima, dobrog opšteg stanja treba dati hemoterapiju sa protokolima baziranim na cisplatinu radi palijacije simptoma.

Opcije tretmana:

1. Palijativna radioterapija.
2. Hemoterapija (samo).
3. Hirurška resekcija izolovanih cerebralnih metastaza (visokoselektirani bolesnici).
4. Laser terapija ili intersticijalna radioterapija endobronhijalnih lezija.
5. Stereotaktička radiohirurgija (visoko selektirani bolesnici).
6. Simptomatska terapija.

TERAPIJA MIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA (MCK)

MCK u prosjeku čini 20-25% KP. Karakteriše ga brzi rast, rana diseminacija i nastanak rezistence na lijekove u toku bolesti. Veterans Administration Lung Cancer Group (VALG) dijeli MCK u dva stadija: ograničeni i prošireni; prošireni čini dvije trćine MCK. Polihemoterapija je glavni vid liječenja MCK sa ukupnim odgovorom od 70-80% u lokaliziranom, a 60-79% u proširenom stadiju. Srednje preživljavanje u lokaliziranom stadiju je 12-16 mjeseci sa 4-5% dugoročnog preživljavanja, što se smatra izlječenjem. Srednje preživljavanje u proširenom stadiju MCK je 9-11 mjeseci, a niko ne preživi 5 godina.

Bez tretmana MCK pluća ima najagresivniji klinički tok, od svih tumora pluća sa srednjim preživljavanjem od postavljanja dijagnoze 2-4 mjeseca. U poređenju sa drugim tipovima raka pluća, MCK ima tendencu bržeg širenja, ali mnogo bolje odgovara na hemoterapiju i radioterapiju.

Zbog sklonosti metastaziranju, ograničene forme liječenja, kao što su hirurška resekcija ili radioterapija, rijetko dovode do dugoročnog preživljavanja. Provođenjem savremene hemoterapije, međutim, srednje preživljavanje je prolongirano, za bar 4-5 puta u poređenju sa bolesnicima koji ne dobivaju hemoterapiju. Nadalje, oko 10% ukupne populacije bolesnika ostaje bez simptoma bolesti više od 2 godine od početka terapije, vremena u kome nastaje većina recidiva. Ukupno preživljavanje od 5 godina je 5-10%.

U vrijeme postavljanja dijagnoze prosječno 40% bolesnika sa MCK ima tumor ograničen na hemitoraks u kojem je nastao, medijastinum, ili supraklavikularne limfonode. Ovi bolesnici su označeni kao lokalizirani stadij bolesti i većina bolesnika sa 2-godišnjim preživljavanjem potiče iz ove grupe. Bolesnici čiji se tumor proširio izvan supraklavikularnih zona imaju prošireni stadij bolesti i lošiju prognozu. Srednje preživljavanje od 6 do 12 mjeseci imaju pacijenti uz savremenu terapiju, ali dugoročno preživljavanje bez simptoma bolesti je rijetko.

Faktori koji ukazuju na duže preživljavanje prije tretmana su dobro opšte stanje, spol - žene i ograničeni stadij bolesti. Bolesnici kod kojih je zahvaćen CNS ili jetra u vrijeme postavljanja dijagnoze imaju značajno lošije preživljavanje. Bolesnici za koje je potvrđeno da loše podnose agresivne forme tretmana, imaju povećan morbiditet i rijetko preživljavaju 2 godine bez simptoma bolesti. Međutim, bolesnici lošeg opšteg stanja mogu dobro reagovati na palijativni tretman i povećati preživljavanje nakon tretmana.

Bez obzira na stadij prognoza bolesnika sa MCK ne zadovoljava i pored poboljšanja u dijagnostici i terapiji posljednjih 10-15 godina.

CELULARNI TIPOVI

Prije otpočinjanja tretmana potrebno je da iskusan patolog pregleda uzorke tkiva MCK. Intermedijarni podtipovi MCK i limfocitima-slični ili "oat cell" subtipovi jednako odgovaraju na tretman.

MCK ima sljedeću klasifikaciju:

- karcinom sitnih stanica,
- miješani sitnostanični/krupno-stanični karcinom,
- kombinovani sitno stanični karcinom (Karcinom sitnih stanica kombinovan sa neoplastičnim skvamoznim i/ili žljezdanom komponentom).

Postoji rastuća tendenca da svjetlosna mikroskopija ima ograničenja u pogledu klasifikacije bronhogenog karcinoma, posebno mikrocelularnog. Elektronska mikroskopija, koja može otkriti neuroendokrine granule, može pomoći u diferenciranju MCK i NMCK.

Neuroendokrini karcinomi pluća predstavljaju spektar bolesti. Na jednom kraju je MCK, koji ima lošu prognozu, a na drugom bronhijalni karcinoid, sa odličnom prognozom nakon hirurške ekscizije. Između ova dva ekstrema je neobičan entitet nazvan dobro-diferenciran neuroendokrini karcinom pluća. Njega pominju kao maligni karcinoid, metastazirajući bronhijalni adenom, pleomorfni karcinoid, nebenigni karcinoidni tumor, i atipični karcinoid. Kao i sitni stanični karcinom bronha on nastaje primarno u pušača cigareta, ali metastazira mnogo manje. Njegovo 5-godišnje preživljavanje je 50% u nekim serijama, a hirurško izlječenje je moguće u većine bolesnika stadija I.

STADIJI BOLESTI

Određivanje stadija bolesti nema važan uticaj na tretman MCK jer bolesnici na početku dobijaju kombinovanu hemoterapiju radi sprječavanja diseminacija. Međutim, određivanje stadija omogućava bolju procjenu prognoze i identifikira mjesta tumora. U kliničkoj situaciji u kojoj je izbor tretmana određen stadijem, posebno kada se iradijacija grudnog koša ili hirurška ekscizija dodaju na samu hemoterapiju kod ograničenog stadija bolesti, rezultati staginga imaju terapijske implikacije. Određivanje stadija se koristi za dokumentovanje udaljenih metastaza uključujući ispitivanje koštane srži, CT, MRI mozga, CT toraksa i abdomena, scintigrafiju kostiju.

Kako je okultno ili očit metastaziranje evidentno u toku postavljanja dijagnoze kod većine bolesnika, preživljavanje ne ovisi o veličini i zahvaćenosti tkiva primarnim tumorom. TNM staging sistem sačinjen od American Joint Committee on Cancer (AJCC) se ne koristi kod MCK. Veterans Administration Lung Cancer Study Group je jednostavno podijelila MCK u dvije grupe i ta se klasifikacija koristi.

Ograničeni stadij

Ograničeni stadij MCK označava tumor ograničen na hemitoraks, medijastinum, i supraklavikularne limfonode. Nema univerzalne definicije ovog termina i bolesnici sa pleuralnim izljevom, masivnim tumorom pluća i kontralateralnim supraklavikularnim limfonodima mogu se uključiti ili isključiti u ograničeni stadij.

Prošireni (extensivni) stadij

Prošireni stadij MCK označava tumor koji se proširio izvan navedenih granica ograničenog stadija.

PREGLED OPCIJA TRETMANA

Većina bolesnika oboljelih pd MCK umire od te bolesti usprkos savremenom tretmanu. Većina poboljšanja u preživljavanju MCK vezana je za kliničke pokušaje primjene raspoložive, najbolje terapije.

Metode liječenja MCK su hemoterapija i dodatna radioterapija, sa korištenjem različitih doza, režima i shema hemoterapije, kao i novih režima koji uključuju standardne i nove citostatike.

Prospektivne randomizirane studije nisu demonstrirale prednost u preživljavanju bolesnika tretiranih visokim dozama citostatika.

OGRANIČENI STADIJ MCK

Kombinovana hemoterapija MCK je superiornija u odnosu na monoterapiju, a umjereno više doze lijekova superiornije u odnosu na one doze koje dovode do minimalne ili blage hematotoksičnosti. Sadašnji režimi daju objektivni odgovor od 65% do 90% i kompletan odgovor od 45% do 75%. Zbog čestog postojanja nevidljivih metastaza, hemoterapija je kamen temeljac tretmana ograničenog stadija. Kombinacije dva ili više lijekova su potrebne za postizanje maksimalnog efekta.

Savremene prospektivne randomizirane studije pokazuju da kombinacije citostatika dovode do umjerenog ali značajnog poboljšanja preživljavanja u poređenju sa samom hemoterapijom. Dvije meta-analize su pokazale poboljšanje 3-godišnjeg preživljavanja od oko 5% kod onih bolesnika koji su dobivali hemoterapiju i radioterapiju u poređenju sa onima koji su dobivali samo hemoterapiju. Veći učinak je u bolesnika ispod 65 godina starosti. Općenito, ove studije su pokazale pozitivne efekte kombinovane terapije sa primjenom radioterapije toraksa, rano, u početku tretmana zajedno sa hemoterapijom.

Ove studije pokazuju da minimalna doza potrebna za efikasnu kontrolu tumora iznosi 4,000 do 4,500 cGy ili više.

Kombinacija etopozida i cisplatina sa radioterapijom grudnog koša se koristi u mnogobrojnim institucijama i u kooperativnim grupama. Studije sa ovim lijekovima su postigle srednje preživljavanje od 18 do 24 mjeseca i 40-50% 2-godišnje preživljavanje sa manje od 3% smrtnosti od samoga tretmana. Radioterapija se koristi 1 ili 2 puta dnevno u toku navedenog režima (etoposid i cisplatin), a randomizirana studija nije pokazala značajnu prednost u preživljavanju u bolesnika zračenih 1x i 2x dnevno.

Sadašnji standardni tretman bolesnika sa ograničenim MCK je kombinacija hemoterapije (etoposid i cisplatin), te radioterapija započeta u toku prvog ili drugog ciklusa hemoterapije.

Relativna efikasnost 2-5 medikamentoznih režima i različitih šema radioterapije je slična. Korištenje alternativnih hemoterapijskih režima nije efikasno. Optimalno trajanje hemoterapije kod ograničenog stadija nije precizno definisano i nema poboljšanja u preživljavanju nakon trajanja tretmana 3-6 mjeseci. Nema očitih dokaza iz randomiziranih studija da nastavak hemoterapije produžava život kod ograničenog MCK.

Bolesnici sa sindromom VCS se tretiraju kombinovanom hemoterapijom sa ili bez radioterapije. Mali broj slučajeva ograničenog MCK sa adekvatnim plućnim funkcijama, tumorom za koji je patolog potvrdio da je plućnog porijekla dobiju adjuvantnu hemoterapiju.

Bolesnici oboljeli od MCK bronha tretirani sa hemoterapijom sa ili bez iradijacije i koji postižu kompletnu regresiju treba da provedu profilaktičku iradijaciju kranija (PCI). Bolesnici čiji se kancer može kontrolisati (izvan kranija) imaju aktuelni rizik nastanka metastaza CNS-a u 60% sl. unutar 2-3 godine nakon započinjanja tretmana. Većina ovih pacijenata imaju relaps samo u CNS i skoro svi umiru od moždanih metastaza. Rizik nastanka metastaza CNS-a može se smanjiti za više od 50% sa PCI u dozi od 2400 cGy. Retrospektivne studije su pokazale da dugoročno preživljavanje MCK (>2 godine od početka tretmana) ima visoku incidencu zahvatanja CNS-a. Međutim, prospektivne studije su pokazale da PCI nema mjerljivu razliku neuropsiholoških funkcija u odnosu na netretirane bolesnike. Nadalje, većina bolesnika sa MCK ima neuropsihološke abnormalnosti prije otpočinjanja iradijacije kranija i nema mjerljivu razliku neurološkog stanja više od dvije godine nakon otpočinjanja iradijacije kranija. Bolesnici sa MCK koji se tretiraju nastavljaju gubiti neurofiziološku funkciju nakon dvije godine od početka tretmana. Potrebna su dodatna testiranja neurofiziološke funkcije prije dvije godine od početka tretmana da se vidi da li PCI utiče na opadanje intelektualne funkcije.

Opcije tretmana:

Standardna:

1. Kombinovana hemoterapija jednim od sljedećih režima i iradijacija gr. koša (sa ili bez PCI bolesnicima sa kompletnim odgovorom):

Sljedeći režimi daju slično preživljavanje:

EP: etoposide 100 mg/m² d1-3+ cisplatin

80 mg/m² d1 (4-6 ciklusa)+ 4000-4500 cGy radioterapije gr. koša; mogu se koristiti alternativno:

CEV: etoposide + cisplatin + vincristine + 4500 cGy radioterapije;

Gemcitabin 1 gr/m² d 1,8+Vinorelbin 25 mg/m² d1,8 (3 ciklusa)

Gemcitabin 1 gr/m² d 1,8+ Etopozid
60-70-80 mg/m² d 1-3 (3 ciklusa).

2. Kombinovana hemoterapija (sa ili bez PCI kod bolesnika sa kompletnim odgovorom), posebno u bolesnika sa oštećenom plućnom funkcijom ili lošim opštim stanjem.
3. Hirurška resekcija iza koje slijedi hemoterapija ili hemoterapija plus radioterapija gr. koša (sa ili bez PCI u bolesnika sa kompletnim odgovorom) kod visoko-selektiranih bolesnika.

PROŠIRENI (EKSTENZIVNI) STADIJ MCK BRONHA

Kao i kod ograničenog MCK, treba dati multiplu hemoterapiju u dozama koje daju bar umjerenu toksičnost sa ciljem dobivanja što je moguće boljeg rezultata tretmana ekstenzivnog stadija ove bolesti. Doze i šeme koje se danas koriste postižu poboljšanje u 70-85% i kompletan odgovor u 20-30% u ekstenzivnom stadiju bolesti.

Zbog očite diseminacije bolesti, kombinovana hemoterapija je kamen temeljac liječenja ovog stadija MCK. Kombinacije hemoterapeutika sadrže 2 ili više lijekova radi što boljeg efekta.

Relativna efikasnost režima sa 2-4 lijeka je slična i postoji veliki broj kombinacija. Međutim, postoje bar dva reprezentativna efikasna režima. Neki doktori daju oba ova režima alternativno, ali nema dokaza da je ta strategija poboljšala preživljavanje. Optimalno trajanje hemoterapije nije precizno definisano, a nema ni jasnih poboljšanja preživljavanja ako terapija traje više od 6 mjeseci. Nema dokaza iz izvještaja da nastavak terapije poboljšava preživljavanje. Koriste se isti režimi kao i kod ograničenog MCK.

Kombinacija hemoterapije i iradijacije grudnog koša ne poboljšava preživljavanje u poređenju sa samom hemoterapijom u proširenom MCK. Međutim, radioterapija igra važnu ulogu u palijaciji simptoma primarnog tumora i metastaza, posebno moždanih, epiduralnih i koštanih.

Iradijacija se katkad primjenjuje kod **Sy V. cavae sup.**, ali hemoterapija sama (sa iradijacijom koja je rezervisana za bolesnike koji ne reaguju na hemoterapiju) je odgovarajući inicijalni treatment. Moždane metastaze se adekvatno tretiraju iradijacijom čitavog mozga (kranija). Međutim, intrakranijalne metastaze MCK mogu reagirati na hemoterapiju isto kao i metastaze drugih organa.

Bolesnici koji se tretiraju hemoterapijom sa ili bez radio-terapije i koji postižu kompletnu remisiju mogu se smatrati kandidatima za profilaktičku iradijaciju kranija (PCI). Bolesnici koji imaju kontrolisan MCK bez vidljivih moždanih metastaza imaju šansu da u 60% dobiju metastaze CNS-a u toku 2-3 godine nakon otpočinjanja tretmana. Većina tih bolesnika dobija metastaze u mozak i umire od njih. Rizik nastanka metastaza CNS-a može se smanjiti za više od 50% sa PCI u dozi od 2400 cGy. Retrospektivne studije su pokazale da dugoročno preživljavanje MCK (>2 godine od početka tretmana) ima visoku incidencu zahvatanja CNS-a. Međutim, prospektivne studije su pokazale

da bolesnici tretirani sa PCI nemaju vidljivih poremećaja različitih neuropsiholoških funkcija u odnosu na netretirane bolesnike. Nadalje, većina bolesnika sa MCK ima neuropsihičke abnormalnosti i prije otpočinjanja iradijacije kranija i nemaju vidljive promjene (smanjenja) neurološkog statusa više od dvije godine nakon otpočinjanja iradijacije kranija.

Mnogo više bolesnika sa proširenim stadijem MCK ima jako loše opšte stanje u vrijeme postavljanja dijagnoze u poređenju sa bolesnicima ograničenog stadija. Takvi bolesnici imaju lošu prognozu i slabo podnose agresivnu hemoterapiju ili kombinovanu terapiju (sa radioterapijom). Tim bolesnicima se daju citostatici kao monoterapija intravenozno, oralno i male doze dvosedmičnih režima liječenja. Međutim, prospektivne randomizirane studije su pokazale da takvi bolesnici žive duže ako se teretiraju konvencionalnim režimima u odnosu na monoterapiju ili oralnu terapiju.

Opcije liječenja:

Standardne:

1. Kombinovana hemoterapija sa jednim od sljedećih režima sa ili bez PCI datom bolesnicima sa kompletnim odgovorom na terapiju:

PE (EP): etoposide + cisplatin (ili carboplatin):

Cisplatin 80 mg/ m² i.v. (1 h inf) d 1

Etopozid 100 mg/m² (1h inf.) d 1-3, svake 3 sedmice,

ili

Cisplatin 60 mg/m² i.v. (1 h inf) d 1

Etopozid 120 mg/m² (1 h inf.) d 1-3, svake 3 sedmice (4 ciklusa), sa radioterapijom.

Sljedeći režimi imaju sličan ishod preživljavanja:
CAV: cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine
CAE: cyclophosphamide + doxorubicin + etoposide
EP ili EC: etoposide + cisplatin ili carboplatin
ICE: ifosfamide + carboplatin + etoposide.

2. Radioterapija na mjestima metastaziranja radi brze palijacije sa hemoterapijom, posebno mozga, epiduralnog područja i koštanih metastaza.
3. Identifikacija efektivnih novih lijekova je teška u bolesnika koji su prethodno tretirani standardnom hemoterapijom jer odgovor na agens, čak iako je poznata efikasnost, poznato je da je manji u ranije liječenih bolesnika u odnosu na neliječene. Ova situacija ukazuje na to da bolesnike sa proširenim stadijem MCK koji su medicinski stabilni treba tretirati novim agensima, a ako na njih nema odgovora treba preći na standardni režim.

RECIDIV MCK

Prognoza MCK usprkos hemoterapiji veoma je loša. Očekivano srednje preživljavanje je 2-3 mjeseca. Ovi bolesnici su za palijativnu terapiju ili kliničko ispitivanje. Bolesnici koji su primarno rezistentni na hemoterapiju i oni koji su dobivali multiplu hemoterapiju rijetko odgovaraju na dodatni tretman. Međutim, bolesnici koji u početku dobro reaguju i imaju recidiv nakon više od 6 mjeseci su za dodatnu hemoterapiju.

Neki bolesnici koji imaju endobronhijalnu opstrukciju lezijama ili vanjsku kompresiju od strane tumora mogu dobro palijativno reagovati na endobronhijalnu laser terapiju (samo

endobronhijalne lezije) i/ili braheterapiju. Ekspandibilni metalni stentovi mogu se sigurno postaviti u lokalnoj anesteziji bronhoskopski, rezultirajući poboljšanjem simptoma i plućnih funkcija kod postojanja maligne opstrukcije bronha. Bolesnici sa progresivnim intratorakalnim tumorom poslije neuspješne inicijalne hemoterapije mogu postići signifikantan odgovor, i kratkotrajnu lokalnu kontrolu radioterapijom toraksa. Međutim, samo rijetki bolesnici će imati duže preživljavanje nakon radioterapije.

Bolesnici sa recidivom u CNS-u postižu palijaciju simptoma radioterapijom i/ili dodatnom hemoterapijom. Većina bolesnika tretiranih radioterapijom postiže objektivni odgovor i poboljšanje. Jedna retrospektivna studija je pokazala da 43% bolesnika tretiranih dodatnom hemoterapijom u vrijeme moždanih recidiva reaguje na hemoterapiju drugog reda. Nakon završene hemoterapije bolesnici se obično prate 3-6 mjeseci.

Opcije liječenja:

1. Palijativna radioterapija.
2. Hemoterapija može dovesti do palijativnog poboljšanja u bolesnika koji su bili prethodno senzitivni na standardnu hemoterapiju.
3. Lokalna palijacija endobronhijalnom laser terapijom, endobronhijalnim stentovima i/ili braheterapijom.
4. Simptomatska terapija.

Maligni mezoteliom pleure (MMP)

U svijetu je maligni mezoteliom pleure u porastu. Anamnestički podatak o izloženosti azbestnoj prašini je zabilježen u 70 – 80% svih slučajeva mezotelioma. Histološki ovi tumori su sastavljeni od fibroznih ili epitelnih elemenata ili i jednih i drugih. Epitelijalni podtip ima bolju prognozu u odnosu na miješani ili

sarkomatozni podtip. Katkad je teško razlučiti epitelijalni podtip od perifernog adenokarcinoma pluća ili metastatskih karcinoma. Pokušaji postavljanja dijagnoze citološki ili putem iglene biopsije pleure često nisu od koristi, jer je vrlo teško razlučiti mezoteliom od karcinoma kada su u pitanju mali tkivni uzorci.

Pleuralni i, u kasnijoj fazi bolesti, peritonealni izljevi predstavljaju glavne probleme kod barem 2/3 pacijenata oboljelih od mezotelioma. Tretiraju se sklerozantnim sredstvima, ali bez dužeg i većeg uspjeha.

Različite hirurške procedure mogu pomoći u smislu dugotrajnijeg preživljavanja, ali samo kod odabranih pacijenata. To na prvom mjestu podrazumijeva pacijente sa ranim stadijem bolesti čiji tretman podrazumijeva hiruršku terapiju, adjuvantnu kemoterapiju i radioterapiju. Ekstrapleuralna pleurektomija kod selektiranih pacijenata sa ranim stadijem bolesti može unaprijediti interval bez bolesti, ali njen značaj za ukupnu dužinu preživljavanja je nepoznat. Operativni mortalitet kod ekstrapleuralne pleurektomije kreće se od 6% do 30%. Pleurektomija i dekortikacija mogu obezbijediti palijativno oslobađanje od simptomatskih izljeva, diskomfora i bola nastalog uljed rasta tumora, a operativni mortalitet u ovim slučajevima je manji od 2%.

Za razliku od navedenog, upotreba radijacione terapije u pleuralnom mezoteliomu oslobađa od bola u većine tretiranih pacijenata, ali za kratko vrijeme. Epitelni subtip MMP i oni tipovi koji se mogu hirurški resecurirati u cijelosti imaju bolje preživljavanje.

Hemoterapija sa pojedinačnim lijekovima najčešće doxorubicinom dovodi do parcijalnog odgovora kod oko 15 – 20% pacijenata. U slučajevima kombinovanih režima (Cisplatin + Doxorubicin i Cisplatin + Gemcitabin) toksicitet je veći, ali nije registrovano duže preživljavanje ili duža kontrola simptoma.

Odgovor MMP na HT je slab i nema standardnog režima. Antimetaboliti (metotreksat i edatreksat) su korišteni 15 godina, a u posljednje vrijeme monoterapija (Epirubicin 110 mg/m² i.v. bolus d 1, svake 3 sedmice i Vinorelbin 30 mg/m² i.v. 5 min. injekcija svake 2 sedmice – 6 injekcija 1 ciklus).

Kombinovana HT: Doxorubicin 60 mg/m² i.v. bolus d1 + Cisplatin 60 mg/m² i.v. 1 h infuz. d 1; Gemcitabin 1 gr/m² iv. Inf. u toku 30 min. d 1,8,15 + Cisplatin 100 mg/m² iv. 2 h infuzija d1; Pemetreksed (Alimta) 500 mg/m² d1 + Cisplatin 75 mg/m² d1 svake 3 sedmice uz dodatak folne kiseline per os 350-1000 mikrogr/dnevno i vitamina B12 1000 mikrogr i.m. svakih 9 sedmica sa započinjanjem 3 sedmice prije HT.

Pemetreksed (Alimta) je novi višeciljni anti -folat koji inhibira nekoliko folat-zavisnih enzima, uključujući timidilat sintetazu (TS), dihidrofolat reduktazu (DHFR) i GAR formil transferazu (GARFT) te kao takav je poznat kao lijek sa do sada najefikasnijim učinkom u tretmanu malignog mezotelioma pleure.

U registracijskoj studiji «Faza III tretmana kombinacijom Pemetrekseda i Cisplatina u komparaciji sa samim Cisplatinom pacijenata sa malignim mezoteliomom pleure» srednje preživljavanje tretiranih kombinacijom Pemetrekseda 500mg/m² i Cisplatina 75mg/m² svakih 21 dan, ukupno 3 ciklusa, bilo je 12.1 mjeseci, srednje vrijeme do progresije bolesti 5.7 mjeseci, a stopa odgovora 41.3%, što je sve značajno više u odnosu na monoterapiju sa 3 ciklusa Cisplatin-a (9.3 m; 3.9 mj; 16.7%). Dodatkom folne kiseline 350 – 1000 ug/dnevno i vitamina B₁₂ 1000 ug intramuskularno svakih 9 sedmica, značajno je reduciran toksicitet terapije.

Praćenje bolesnika nakon provedene terapije

Ne postoji konsenzus o terminima i metodama praćenja bolesnika nakon provedene terapije. Većina uradi grudni radiogram dvije sedmice nakon terapije, a CT toraksa tri mjeseca nakon završetka terapije.

Praćenje u prve dvije godine nakon provedene terapije podrazumijeva anamnezu, fizikalni pregled, grudni radiogram, laboratorijske analize u intervalima od 2, 3, 4 do 12 mjeseci, a od 3 do 5 godine na 6 mjeseci (markere na 4 mjeseca neki

autori), CT toraksa jednom godišnje. Nakon 5 godina provode se godišnje kontrole.

Palijativna njega

Kod većine bolesnika oboljelih od KP nastaju neki simptomi koji perzistiraju: bol, dispnea, kašalj, hemoptizije ili posebni simptomi vezani za metastaze mozga, kičmene moždine, kostiju, traheo-ezofagealne fistule, opstrukcije bronha i Sy. v. cavae sup.

Analgetici se uvode postepeno, pretežno oralno u početku, u tri stepena (prema preporuci WHO):

1. ne-opoidni analgetici + adjuvantna terapija;
2. opioidni analgetici za blag do umjereno perzistirajući bol uz neopoidne analgetike; i
3. opioidne analgetike kod umjerenih do jakih bolova.

Rjeđe se koristi nervna blokada, te neurohirurške i druge invazivne procedure (implantacija lijeka infuzionim sistemom, periferne neurektomije, akupunktura i sl.). Kod metastaza se koristi palijativna radioterapija, kod kičmenih metastaza daju se visoke dozae kortikosteroida (64 mg Dexametasona/dn). Dispnea se palijativno tretira bronhodilatatorima, kortikosteroidima, oksigenoterapijom, analgeticima, evakuacionim punkcijama i pleurodezom; kašalj antitusicima.

Kod endobronhijalne opstrukcije tumorom koristi se endobronhijalna balon-dilatacija, laser, elektrokauterizacija, krioterapija, ugradnja stenta, fotodinamska terapija, brahiterapija, u nekim slučajevima i hirurška resekcija. Masivne hemoptizije, ukoliko konzervativna terapija ne daje rezultat tretiraju se elektrokauterizacijom, laserom ili tamponadom bronhoskopski ili embolizacijom odgovarajućih bronhijalnih arterija, te palijati-

vnom radioterapijom. Traheoezofagealne fistule se rješavaju stentom i traheje i ezofagusa. Sindrom V. cavae sup. tretira se radioterapijom, insercijom stenta traheje ili oba postupka.

Skraćenice korištene u tekstu

FB – fleksibilna bronhoskopija

HT – hemo- (kemo-) terapija

KP – kancer (karcinom) pluća

MCK – mikrocelularni kancer (karcinom) pluća

MMP – maligni mezoteliom pleure

NMK – nemikrocelularni kancer (karcinom) pluća

PCI – profilaktička iradijacija kraniuma

SPN – solitarni plućni noduli

TBB – transbronhijalna biopsija pluća

ACTH – adenokortikotropni hormon

MRI – magnetna rezonancija

VCS – vene cava sup. sindrom

PS – performance status

Add. 1

Karnofsky index	Score
Normalne aktivnosti (bez tegoba)	100
Sposoban za sve normalne aktivnosti	90
Mali znaci ili simptomi bolesti	80
Brine se o sebi; ne može raditi normalne aktivnosti ili aktivan rad	70
Zahitjeva povremenu pomoć, ali obavlja većinu potreba	60
Zahitjeva pomoć i čestu medicinsku pomoć	50
Nesposoban, zahitjeva posebnu pažnju i pomoć	40
Jako nesposoban, indikovana hospitalizacija, bez prijetnje smrtnim ishodom	30
Veoma bolestan: neoophodna hospitalizacija i aktivni tretman	20
Moribundan	10
Smrt	0

Skala stanja ECOG-WHO (Performance status)	Score
Obavlja normalne aktivnosti	0
Simptomi, bez smanjenja aktivnosti	1
Povremeno u krevetu, ali manje od 50% dnevnog vremena	2
Leži u krevetu više od 50% dnevnog vremena	3
Ne može ustati iz kreveta	4

ECOG (Estern Cooperative Oncology Group; WHO (World Health Organization)

Definicije objektivnog odgovora solidnog tumora na tretman (WHO kriterija 1982.)

Odgovor	Mjerljiv tumor	Nemjerljiv tumor
Kompletna remisija (CR)	Nestanak svih patoloških promjena u trajanju od najmanje 4 sedmice	Nestanak svih patoloških promjena u trajanju od najmanje 4 sedmice
Parcijalna remisija (PR)	Smanjenje dijametra tumora u trajanju od najmanje 4 sedmice za 50% bez pojave druge lezije	Procijenjeno smanjenje tumora u trajanju od najmanje 4 sedmice
Bez promjene (NC)	Ne može se ustanoviti smanjenje za 50%, niti porast za 25%	Bez značajnih promjena u trajanju od 4 sedmice
Progresija bolesti (PD)	Povećanje tumora za 50% ili pojava nove lezije	Porast tumora za najmanje 25% ili pojava nove lezije

4. LITERATURA

1. ALCASE: The Lung Cancer Manual, Vancouver, 1999.
2. Detterbeck CF, Jones RD, Kernstine HK, Naunheim SK. Special Treatment Issues. *Chest* 2003; 123: 244S-258S.
3. Le Chavalier T. New perspectives in the aduvant therapy of NSCLC, Advanced in Solid Tumor Treatment, Sorrento 25-26.2.2004: pp33-46.
4. Alberts WM. Lung Cancer Guidelines. *Chest* 2003; 123:1S-2S.
5. Dragnev KH, Stover D, Dmitrovsky E. Lung Cancer Prevention. *Chest* 2003; 123: 60S-71S.
6. Bach BP, Kelley JM, Tate CR, McCrory CD. Screening for Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 72S-82S.
7. Bach BP, Niewoehner ED, Black CW. Screening for Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 83S-88S.
8. Tan BB, Flaherty RK, Kazerooni AE, Iannettoni DM. The Solitary Pulmonary Nodule. *Chest* 2003; 123: 89S-96S.
9. Beckles AM, Spiro GS, Colice LG, Rudd MR. Initial evaluation of the patient with Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 97S-104S.
10. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1076-1080.
11. Schreiber G, McCrory CD. Performance characteristics of differnt modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 2003; 123:115S-128S.
12. Beckles AM, Spiro GSColice LG, Rudd MR. The phisiologic evaluation of Patients with Lung Cancer Being Considered for Resection Surgery. *Chest* 2003; 123:105S-114S.
13. Verbeken EK and Brambilla E. WHO classificaiton of lung and pleural tumours. The WHO/IASLC 1999 revision. *Eur Respir Rev* 2002; 12:84, 172-176.
14. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111(6): 1710-7.
15. Scagliotti VG. Looking for a standard treatment. *Advances in Solid Tumot Treatment. Sorrento 2004: pp105-115.*
16. Le Chevalier T, Brown A, Natale R, Scagliotti G, Vansteenkiste J, Van Meerbeeck JL, et all. Gemcitabin in the treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A meta-analysis of survival and progression free survival data. *Lung Cancer* 2002, 41(suppl. 01): 70.

17. Manegold C. Gemcitabine (Gemzar) in non-small cell lung cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2004; 4(3): 345-360.
18. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. *Chest* 1992; 102(5): 1319-22.
19. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(3): 615-22; discussion 622-3.
20. Gauden S, Ramsay J, Tripcony L. The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1995; 108(5): 1278-82.
21. Smythe RW, Howington J, Movsas B. Treatment of Stage U Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123(1):181S-187S.
22. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352 (9124): 257-63.
23. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311(7010): 899-909.
24. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343 (17): 1217-22.
25. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 121(3): 472-83.
26. McCaughan BC, Martini N, Bains MS, et al. Chest wall invasion in carcinoma of the lung. Therapeutic and prognostic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89(6): 836-41.
27. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 330-53.
28. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346(2): 92-8.

29. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2003; 98(3): 542-53.
30. Gridelli C. SCCL: Current Treatment Options. *Advanced in Solid Tumor Treatment, Sorrento 25-26.2.2004*: pp119-128.
31. Simon RG, Wagner H. Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 259S-271S.
32. Manegold S. *Advanced in Solid Tumor Treatment, Sorrento 25-26.2.2004*: pp131-140.
33. Kvale AP, Simoff M, Prakash BSU. Palliative Care. *Chest* 2003; 123: 284S-311S.
34. Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7(8): 1157-1168.
35. Tammilehto L, Maasilta P, Kostianen S, et al. Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. *Respiration* 1992; 59: 129-135.
36. Chailleux E, dabouis G, Pioche D, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: a study of 167 patients. *Chest* 1988; 93(1): 159 – 162.
37. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of 5 year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990; 13(1): 4-9.
38. Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a review. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14(3): 1007-1017.
39. Van Haarst JW, Burgers JA, Manegold CH, et al. Multicenter phase II study of Gemcitabine and Cisplatin in malignant pleural mesothelioma (MPM). Program and abstracts of the 9th World Conference of Lung Cancer; September 11 – 15, 2000. Tokyo, Japan. Abstract 56.
40. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of Pemetrexed in combination with Cisplatin versus Cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(14):2636-2644.

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ ZA KARCINOM PLUĆA

Autori:

Prof. dr. sc. Hasan Žutić
Prof. dr. sc. Bakir Mehić
Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević

Recenzenti:

Prof. dr. sc. Nermina Obralić
Prof. dr. sc. Faruk Dalagija
Mr. ph. Edina Stević

Lektor:

Biljana Jandrić

Izdavač:

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

za izdavača:

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević

Štampa:

Blicdruk
DIZAJN, IZDAVAŠTVO I GRAFIČKA PROIZVODNJA

za štampariju:

graf. ing. Muhamed Hrlović

Tiraž: 1 000 primjeraka

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.24-006(036)

Žutić, Hasan

Vodič za karcinom pluća / Hasan Žutić, Bakir Mehić, Zehra Dizdarević. - Sarajevo:Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo : Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta, 2005. - 55 str. ; 19 cm. -
(Dijagnostičko terapijski vodič)

Bibliografija: str. 53-55

ISBN 9958-631-28-8

1. Mehić, Bakir 2. Dizdarević, Zehra

COBISS.BH-ID 14170374



9 879958 463128 1