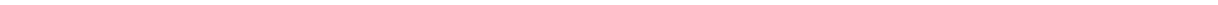


**Ministarstvo zdravlja Republike Srbije  
Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse**

**Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za  
karcinom pluća**

**Radna verzija  
[15-07-2011]**



**Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse  
Podkomisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse za karcinom pluća:**

**Predsednik**

**Prof Dragana Jovanović**

**Podpredsednik**

**Prof Branislav Perin**

**Članovi**

**Prof Ilija Tomić**

**Prof Dragana Subotić**

**Prof Milan Rančić**

**Dr Sci Davorin Radosavljević**

**Prim Dr Nataša Jovanović**

**Mag Dr Dragan Miljuš**

**Dr Snežana Janković**

## Sadržaj

Epidemiološka situacija raka pluća	1
Patohistološka klasifikacija karcinoma pluća	3
Klinička slika kod tumora pluća	4
Dijagnostički postupci kod tumora pluća	7
Dijagnostika i TNM sistem kod nesitnoćelijskog karcinoma pluća	14
Terapija nemikrocelularnog karcinoma pluća	19
Stadijum I i II	19
Stadijum III	20
Stadijum IV	29
Terapija mikrocelularnog karcinoma pluća	36
Palijativno lečenje i zbrinjavanje	41
Literatura	44

### EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA RAKA PLUĆA

Već nekoliko decenija, rak pluća najčešći je uzrok obolevanja i umiranja od malignih tumora širom sveta. Kod muškaraca širom sveta je i dalje najčešći karcinom, a kod žena, četvrti najčešći maligni tumor i drugi najčešći uzrok smrti od maligniteta.

U pogledu vodećih lokalizacija raka, Srbija se ne razlikuje umnogome od ostalih zemalja u razvoju. Od raka bronha i pluća u proseku godišnje u Srbiji oboli 5200 i umre 4600 osoba. Maligni tumori pluća i bronha vodeća su maligna lokalizacija i u obolevanju (21,3%) i u umiranju (31,3%) među našim muškarcima. Posle raka dojke i kolona i rektuma, rak pluća je treći (8,1%) po učestalosti uzrok obolevanja i posle raka dojke, drugi (12,1%) je uzrok umiranja među ženama sa dijagnozom raka u Srbiji. Uz izvesne varijacije u vrednostima standardizovanih stopa incidencije, u periodu od 1999. do 2008. godine, u Srbiji je zabeležen porast u obolevanju od raka pluća za 27,4% (od 54,0/100,000 do 42,4/100,000 stanovnika). Ovaj porast bio je više nego duplo veći kod žena nego kod muškaraca. U navedenom periodu među našim stanovnicima, standardizovane stope mortaliteta od raka pluća porasle su za 27,6% (od 39,9/100,000 do 50,9/100,000), skoro duplo više kod žena (za 50,7%, od 14,8/100,000 do 22,3/100,000) nego kod muškaraca (za 22,2%, od 69,9/100,000 do 85,4/100,000 stanovnika). Sa standardizovanim stopama incidencije od raka pluća (50,0/100,000) i mortaliteta od malignih tumora pluća (50,9/100,000), Srbija se u 2008. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama obolevanja i smrtnosti od raka pluća [1,2].

Pušenje duvana glavni je rizika za nastanak raka pluća. Pušači imaju 20 puta veću verovatnoću da obole od raka pluća u odnosu na nepušače. Pušenje je odgovorno za nastanak raka pluća kod približno 90% muškaraca i 80% žena. Rizik za pojavu raka pluća raste sa brojem popušenih cigareta, dužinom pušenja i koncentracijom katrana i nikotina koji se udahne. Takođe, dokazana je uzročno-posledična veza između pasivnog pušenja i pojave raka pluća. Nakon prestanka pušenja, rizik od raka pluća se polako vremenom smanjuje i 30 godina nakon prestanka opada na polovinu. Veruje se da među polovima postoje razlike u osetljivosti na kancerogene efekte duvanskog dima. Radon se smatra drugim najvažnijim uzrokom raka pluća. Procenjeno je da je radon odgovoran za 2-9% pojava raka pluća u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Nekoliko industrijskih karcinogena, kao što su arsen, policiklični ugljovodonici, azotni oksidi, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi povećavaju rizik za nastanak raka pluća [3].

Pozitivna porodična anamneza raka pluća u prvom stepenu srodstva dva puta povećava rizik za pojavu ovog malignoma. Meta analize ukazale su na osetljivost lokusa mapiranog na regionu 25 hromozoma 6k23, kao i inaktivaciju mogućeg tumor supresora gena p34 na hromozomu 6q25 za nastanak porodičnog raka pluća.

Radioterapija i druge vrste zračenja grudnog koša povećavaju rizik za pojavu raka pluća. Oboljenja izazvana Chlamydijom pneumoniae, HIV-om, sistemski lupus erythematosus, Klinefelter-ov sindrom i druga, povećavaju rizik za nastanak raka pluća.

### PREVENCIJA KARCINOMA PLUĆA

Postoji sve više dokaza da rizik od nastanka karcinoma pluća, čak i kod najtežih pušača značajno varira u zavisnosti od genetskih faktora a moguće i navika u ishrani. Ovakav stav je potvrđen činjenicom da većina dugogodišnjih pušača ne oboli od karcinoma pluća što ukazuje na postojanje važnih genetskih i epigenetskih faktora koji određuju individualnu preosetljivost na nastanak karcinoma pluća.

**Primarna prevencija karcinoma pluća.** Obilje je dokaza koji ukazuju na uzročnu vezu između pušenja i izloženosti duvanskom dimu i nastanka karcinoma pluća. Za preko 85% karcinoma pluća se smatra da su posledica voljnog ili pasivnog pušenja. Rizik za nastanak karcinoma pluća

kod pasivnih pušača koji žive sa pušačem povećan je za čak 20% do 30%. Povećano izlaganje radonu se smatra odgovornim za nastanak od 10% do 15% slučajeva karcinoma pluća. Primarna prevencija obuhvata sve mere koje se preduzimaju, a mogu sprečiti nastanak ove, potencijalno preventabilne, maligne bolesti u opštoj populaciji. Mere koje se mogu preduzeti su uticaj na smanjenje ili eliminaciju faktora rizika za nastanak karcinoma pluća, kao i prihvatanje zdravih stilova života što većeg broja pojedinaca.

Rano otkrivanje ili **skrining karcinoma pluća predstavlja sekundarnu prevenciju**. Skrining je kod karcinoma pluća kontroverzno pitanje. Za sada ne postoji ustanovljen standard kao skrining test za karcinom pluća. Preporuka je da se kod pacijenata sa visokim rizikom za karcinom pluća, primenjuje skrining i to poželjno u sklopu dobro dizajniranih kliničkih studija [4].

Tabela 1.

## **PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA PLUĆA**

Klasifikacija WHO iz 2004.g.

### **1. Skvamocelularni karcinom pluća**

#### **Varijante:**

1. Sitnoćelijski
2. Svetloćelijski
3. Papilarni
4. Bazaloidni

### **2. Mikrocelularni karcinom pluća (sitnoćelijski sa neuroendokrinom diferencijacijom)**

#### **Varijanta:**

1. Kombinovan sa krupnoćelijskim karcinom (najčešće sa slabo diferentovanim skvamocelularnim karcinomom)

### **3. Adenkarcinom pluća –**

1. Mešoviti
2. Acinarni
3. Papilarni
4. Bronhioloalveolarni:
  - a) Nemucinozni
  - b) Mucinozni
5. Mešoviti, nemucinozni i mucinozni ili nedeterminisani
6. Solidni

### **4. Krupnoćelijski karcinom pluća**

#### **Varijante:**

1. Neuroendokrini tip
2. Kombinovanisadrugimkrupnoćelijskimkarcinomima
3. Bazaloidni
4. Limfoepiteliomusličan
5. Svetloćelijski tip
6. Sarabdoidnimfenotipom

### **5. Adenoskvamoznikarcinom**

### **6. Sarkomatoidnikarcinom**

#### **Varijante:**

1. Pleomorfni;
2. Vretenastoćelijski;
3. Gigantocelularni;
4. Karcinosarkom;
5. Plućniblastom.

### **7. Karcinoid tumor**

#### **Varijante:**

1. Tipični
8. Atipični

### **9. Karcinomi pljuvačnih žlezdi**

#### **Varijante:**

1. muko-epidermoidni
2. adenoid-cistični
3. epithelijalno-mioepitelijalni

### **10. Premaligne lezije**

1. Displazija epitela i intraepitelijalnokarcinom (“in situ”)
2. Atipična adenomatozna hiperplazija
3. Difuzna idiopatska plućna neuroendokrinih hiperplazija

## KLINIČKA SLIKA KOD TUMORA PLUĆA

### Simptomi i znaci bolesti

Klinički poremećaji udruženi sa karcinomom pluća su veoma različiti i simptomi bolesti su često neodređeni i nespecifični. Samo kod malog broja bolesnika, u odsustvu bilo kakvih simptoma bolesti, na radiografiji pluća učinjenoj iz drugih razloga uočavaju se promene sugestivne na tumorske.

Asimptomnu bolest ima 7–10% bolesnika, manje od 5% bolesnika sa bronhogenim mikrocelularnim karcinomom. Kada postoje simptomi bolesti (tabela 2.), radi se o već odmakloj bolesti.

Simptomi i znaci bolesti [5-7] mogu biti:

- opšti (slabost, anoreksija, gubitak na telesnoj masi),
- zbog primarnog tumora (kašalj, dispneja, bol u grudima, hemoptizije),
- intratorakalnog širenja (promuklost, disfagija, stridor, sindrom kompresije gornje šuplje vene, Pancoast tumor, Hornerov sindrom),
- zbog udaljenog širenja (uvećanje perifernih limfnih žlezda, neurološki poremećaji, bol u kostima, abdominalni bol),
- paraneoplazijski sindrom (nemetastatskom bolešću prouzrokovane sistemske manifestacije).

### Lokalni simptomi i intratorakalno širenje

Najšešći simptom bolesti je kašalj. Bolesnici imaju perzistentni kašalj ili promene u karakteristikama kašlja, redje u napadima ili zacenjujući.

U velikom broju slučajeva karcinom pluća je centralno lokalizovan i može dovesti do postopstruktivne pneumonije. Neuspešno lečenje akutnog pogoršanja hronične opstruktivske bolesti tokom nekoliko nedelja treba da pobudi sumnju na neoplazmu.

Hemoptizije su čest simptom, najčešće minimalne. Na učinjenoj radiografiji pluća obično se vide promene, ali normalna radiografija pluća ne isključuje tumor.

Dispneja se razvija rano. Obično je udružena sa pojačanjem kašlja i iskašljavanja.

Osećaj teskobe, nelagodnosti, u grudima je čest i postoji u oko 60% slučajeva. Retrosternalni bol može biti zbog uvećanih torakasnih limfnih žlezda. Kada bol postane intenzivan, lokalizovan i perzistentan, obično upućuje na direktnu invaziju pleure i zida grudnog koša ili metastaze u rebrima.

Maligni pleuralni izliv se javlja u 16-20% bolesnika i zavisno od veličine može dodatno da pogorša postojeću dispneju.

Invazija u rebro ili kičmeni pršljen izaziva kontinuirani lokalizovani bol. Bol pod lopaticom koji se širi duž gornjeg ekstremiteta može biti uzrokovan tumorom plućnog vrha ili gornjeg sulkusa, Pancoast tumor [7].

Promuklost je čest simptom. Nastaje zbog zahvatanja povratnog laringealnog nerva i češće postoji kod tumora lokalizovanih u levom hemitoraksu. Disfagija nastaje usled uvećanja medijastinalnih limfnih žlezda koje vrše kompresiju na jednjak, redje zbog direktne tumorske invazije.

Stridorozno disanje je posledica kompresije na dušnik usled rasta tumora i/ili metastatski uvećanih medijastinalnih limfnih žlezda. Nekada endoluminalni rast tumora dovodi do kritične centralne opstrukcije i stridoroznog disanja.

Sindrom gornje šuplje vene (SVC) nastaje bilo zbog kompresije i/ili infiltracije zidova vene malignim procesom ili tromboze unutar krvnog suda usled oštećenja endoluminalne površine. Klinička slika je karakteristična i odlikuje se otokom i pletorom lica i vrata, edemom konjunktiva i proširenjem vena i venula na vratu i zidu grudnog koša. Bolesnici se žale na glavobolju, poremećaj vida i svesti. SVC je u 2/3 slučajeva prouzrokovan karcinomom pluća.

Povremeno postoji maligni perikardni izliv, zbog tumorskog rasta ili metastatske bolesti i može biti uzrok klasičnih simptoma tamponade perikarda.

### **Ekstratorakalne metastaze**

U momentu otkrivanja karcinoma pluća metastatsku bolest ima više od 1/2 bolesnika, multiple lokalizacije u 43% slučajeva [6,7]. Simptomatologija je određena lokalizacijom metastatske bolesti, oštećenjem zahvaćenog organa, veličinom i brojnošću metastaza. U približno 1/3 bolesnika simptomi bolesti su posledica udaljenih metastaza.

Intrakranijalne metastaze postoje kod 9-15% bolesnika. Mogu prouzrokovati uporne glavobolje, nauzeju, povraćanje, žarišnu neurološku simptomatologiju, konfuziju i psihičke poremećaje. Metastaze u kičmenoj moždini su redje.

Metastaze u jetri postoje kod 10-27% bolesnika, međutim testovi funkcije jetre su retko poremećeni sve dok metastaze nisu brojne i velike. Česte su i metastaze u nadbubrežnim žlezdama, 6-31% bolesnika, najčešće asimptomne. Supraklavikularne i prednje cervikalne limfne žlezde su uvećane kod 15-30% bolesnika. Utvrđivanje uvećanih limfnih žlezda ili potkožnih čvorića kao znak metastatske bolesti, u 1-5% bolesnika, je veoma korisno jer olakšava dijagnostiku i procenu raširenosti bolesti.

Bol u kostima se javlja u 6-13% slučajeva, metastaze u kostima ima 24-41% bolesnika [5] i može biti zahvaćen bilo koji deo skeleta.

### **Paraneoplazijski sindrom**

Paraneoplazijski sindrom je grupa kliničkih poremećaja udružena sa malignom bolešću koji nisu posledica direktnih fizičkih efekata primarnog tumora ili metastatske bolesti. Postoji kod 10-20% bolesnika, pre svega kod sitnoćelijskog karcinoma, i kliničke manifestacije mogu biti veoma različite (tabela 3.). Nije vezan za veličinu primarnog tumora i u pojedinim slučajevima može da predhodi dijagnozi bolesti. S druge strane, može nastati kasno u evoluciji bolesti ili može biti prvi znak recidiva bolesti.

Precizan mehanizam nastanka paraneoplazijskog sindroma nije potpuno jasan, ali u mnogim slučajeva pojava je vezana za produkciju biološki aktivnih supstanci bilo od strane tumora (polipeptidni hormoni i citokini) ili kao odgovor na tumor (antitela).

### **Procena opšteg stanja**

Ocena opšteg stanja je pokušaj da odredi ukupna životna aktivnost i kvalitet života obolelog od maligne bolesti. Učinjena kvantifikacija je od pomoći pri odluci o lečenju, potrebi za podešavanjem doze leka ili odluci o palijaciji i simptomatskom lečenju.

Najčešći skor sistemi za ocenu opšteg stanja bolesnika obolelog od maligne bolesti su Karnofsky sistem i ECOG/WHO/Zubrod skor [5]. Prikazani su uporedno u tabeli 4.



Tabela 2. Simptomi i znaci karcinoma pluća

	Učestanost zavisi od ćelijskog tipa (%)
Kašalj	8-61
Dispneja	7-40
Bol u grudima	20-33
Hemoptizije	6-31
Anoreksija/malaksalost	55-88
Promuklost	3-13
Disfagija	1-5
Bol u kostima	6-13
Batičasti prsti	0-22
Supraklavikularne limfne žlezde	26-42
Pleuralni izliv	12-33
Hepatomegalija	3-20
Neurološke manifestacije	4-21

Tabela 3. Klasifikacija paraneoplazijskog sindroma

<p><u>Sistemi</u></p> <p>anoreksija, kaheksija, gubitak u telesnoj masi, temperatura, ortostatska hipotenzija.</p> <p><u>Kožni</u></p> <p>hiperkeratozis, akrokeratoza (Bazex-ov sindrom), ekfolijativni dermatitis, akantosis nigricans, stečena ihtioza, stečena palmoplantarna keratodermija, pemfigus vulgaris, pruritus.</p> <p><u>Neurološki</u></p> <p>periferna neuropatija, encefalopatija (mikrocelularni karcinom 1%), Eaton- Lambertov miastenični sindrom (mikrocelularni karcinom 5%), nekrotizirajuća mijelopatija, retinopatija udružena sa karcinomom, gubitak vida, visceralna neuropatija.</p>	<p><u>Endokrini i metabolički</u></p> <p>nemetastatska hiperkalcemija, lučenje paratireoidnom sličnog hormona (češće kod skvamoznog, mikrocelularni karcinom 10%), Sy. Cushing, hiperkorticizam ( mikrocelularni karcinom 1,6-4,5%), sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretičkog hormona (nesitno i sitnoćelijski karcinom, u ograničenoj bolesti 10-15% i proširenoj 30%) ginekomastija i galaktoreja, preterano lučenje gonadotropnog hormona, karcinoid sindrom, hipertireoidizam, laktična acidoza, hiper i hipoglikemija, hipofosfatemija, hipourikemija.</p> <p><u>Renalni</u></p> <p>glomerulonefritis, tubulointersticijska bolest</p>	<p><u>Hematološki</u></p> <p>anemija, leukocitoza i eozinofilija, leukemoidna reakcija, trombocitoza. trombocitopenijska purpura.</p> <p><u>Koagulopatije</u></p> <p>hiperkoagulabilnosti, Trousseau-ov sindrom (češći kod adenokarcinoma), tromboflebitis, diseminovana intravaskularna koagulopatija.</p> <p><u>Kolageno vaskularni</u></p> <p>dermatomiozitis, polimiozitis, vaskulitis sistemi eritemski lupus.</p> <p><u>Skelet</u></p> <p>batičasti prsti, plućna hipertrofična osteoartropatija (češće kod adenokarcinoma).</p>
---	---	--

Tabela 4. Procena opšteg stanja bolesnika

Status	Karnofsky	stepen	ECOG/WHO/Zubrod
Normalne aktivnosti, bez tegoba.	100	0	Bez tegoba. Potpuno aktivan, izvršava sve životne aktivnosti kao pre bolesti bez ograničenja.
Sposoban za normalnu aktivnost. Minorni simptomi I znaci bolesti.	90	1	Ima simptome ali je kompletno aktivan. Povremeno ograničen u teškoj fizičkoj aktivnosti. Sposoban za izvršenje lakog posla ili sedeći prirode, npr., lak posao u kući, kancelarijski posao.
Normalna aktivnost sa naporom, Sposobnost za aktivan rad umanjena.	80		
Sposoban da brine o sebi. Nesposoban za aktivni rad.	70	2	Ima simptome. Pokretan i kompletno brine o sebi ali je radno nesposoban. Van kreveta više od 50% dana.
Potrebna povremeno tuđa pomoć, ali sposoban da zbrine najveći broj sopstvenih potreba.	60		
Zahteva stalnu tuđu pomoć I često medicinsko zbrinjavanje.	50	3	Ima simptome i u krevetu više od 50% dana, ali nije vezan za postelju. Ograničeno sposoban za zbrinjavanje sopstvenih potreba.
Nesposoban. Zahteva posebnu brigu i pomoć.	40		
Veoma nesposoban. Indikovana hospitalizacija premda smrtni ishod nije skorašnji.	30	4	Kompletno nesposoban. Ne može da brine o sebi. U potpunosti vezan za krevet ili stolicu.
Veoma bolestan. Neophodna hospitalizacija i aktivna terapija podrške.	20		
Moribundan	10		
Smrtni ishod	0	5	Smrtni ishod

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI KOD TUMORA PLUĆA

### Dijagnostički postupci

Cilj dijagnostičkih postupaka je potvrda dijagnoze bolesti, bliže određivanje tipa karcinoma, precizna procena raširenosti bolesti i procena opšteg stanja.

Postupak obuhvata:

- anamnezu i fizički pregled,
- laboratorijske analize,
- radiološku dijagnostiku,
- neinvazivnu i invazivnu internističku dijagnostiku,
- hiruršku dijagnostiku,
- ocenu opšteg stanja,
- multidisciplinarnu odluku o lečenju.

**Anamneza i fizički pregled.** Pažljivo uzeta anamneza i temeljan pregled bolesnika, posebno u okolnostima postojanja karakterističnih simptoma i znakova bolesti, nameću dijagnozu i olakšavaju planiranje dijagnostičkih postupaka.

**Laboratorijske analize** obuhvataju rutinske: krvna slika, biohemijske analize, ali i određivanje serum tumorskih markera koji nisu od koristi za rano otkrivanje bolesti, procenu veličine i ocenu progresije bolesti.

**Histopatološka dijagnoza.** Histopatološku dijagnozu bolesti treba učiniti prema WHO klasifikaciji. Uopšteno, radi potvrde bolesti, treba se koristiti manje invazivnim postupcima, ali kvalitet i kvantitet uzoraka treba da bude takav da omogućava razlikovanje histoloških subtipova i u određenim okolnostima analizu mutacija receptora epidermnog faktora rasta (*epidermal growth factor receptor-EGFR*). Uzorci za histološku ili citološku analizu mogu se dobiti iz primarnog tumora, limfne žlezde, udaljene metastaze ili malignog izliva. Prednost imaju uzorci za histološku analizu.

### Neinvazivni dijagnostički postupci

**Citologija sputuma.** Kod centralno lokalizovanih tumora može biti pozitivan nalaz na malignitet u uzorcima sputuma je tačan u više od 90% slučajeva, ali je najčešće neprecizno razlikovanje histoloških subtipova.

**Radiografija pluća.** Najveći broj primarnih karcinoma pluća inicijalno se utvrđuje standardnom radiografijom. Ponekad ona može biti dovoljna *imaging* procedura, ako su prisutne uvećane visoke kontralateralne limfne žlezde ili već utvrđene metastaze u kostima. Kada je tumor jasno vidljiv i merljiv, tada može biti od koristi u praćenju odgovora na lečenje. Najčešće je nedovoljna da se utvrdi zahvatanje torakasnih struktura. Normalna radiografija pluća ne isključuje tumor i kada postoji klinička sumnja indikovana su dodatna ispitivanja. Standardnom radiografijom se ne prikazuju tumori lokalizovani u velikim disajnim putevima, a bronhoskopijom se endobronhijalni tumori utvrđuju u oko 5%.

**Kompjuterizovana tomografija grudnog koša.** U radiološkoj proceni karcinoma pluća kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša i gornjeg abdomena (prikaz jetre i nadbubrega) je i dalje osnovna metoda. CT je najbolje učiniti pre bronhoskopije, jer omogućava usmerenu dijagnostiku. Neophodan je kod svih bolesnika kada se razmišlja o hirurškom lečenju ili kod utvrđivanja izlečenja. Može se izostaviti kod bolesnika kod kojih je indikovana simptomatska terapija, zbog lošeg opšteg stanja i/ili raširenosti bolesti.

Prema CT kriterijumima limfne žlezde veće od 1 cm u najmanjen dijametru su patološki uvećane i nalaz je sugestivan na metastatsku bolest. Odsustvo uvećanih limfnih žlezda ne isključuje postojanje metastaza, a dodatni invazivni postupci utvrđuju ih u 20% slučajeva. U proceni maligno izmenjenih limfnih žlezda medijastinuma CT je od ograničene koristi, senzitivnost je 51-57%, specifičnost 82-85%, pozitivna prediktivna vrednost 56% i negativna prediktivna vrednost 83% [8,9].

**Magnetna rezonanca grudnog koša (MRI).** MRI je nešto bolja, ali ne i značajno, za utvrđivanje invazije tumora u medijastinum, aortu, torakalni zid i kičmu. Preporučuje se za ispitivanje tumora gornjeg sulkusa.

**Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca glave.** Kompjuterizovana tomografija glave indikovana je kod svih bolesnika sa karcinomom pluća koji imaju simptome i znake metastaza u CNS. Kada velika klinička sumnja nije potvrđena CT nalazom potrebno je učiniti magnetnu rezonancu. Indikovana je kod svih bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom ili adenokarcinomom pluća pre planirane operacije.

**Pozitron emisiona tomografija (PET).** U poređenju sa standardnim CT nalazom, PET sken je superioran u proceni tumorskih promena u medijastinumu i vanplućne lokalizacije bolesti.

Tačnost PET skena za medijastinalne metastaze je 74% [8], senzitivnost 74-84%, specifičnost 73-89%, ima negativnu prediktivnu vrednost 93% i pozitivnu prediktivnu vrednosti 79% [10,11]. Kada je nalaz PET skena pozitivan ili su limfne žlezde medijastinuma uvećane, bez obzira na nalaz PET skena, neophodna je histološka potvrda bolesti. U slučaju negativnog PET skena i uvećanih limfnih žlezda u medijastinumu 16 mm i više (CT nalaz), metastatska bolest se može utvrditi u 21% slučajeva [11].

PET sken ima veliku tačnost (89-96%) za istraživanje ekstratorakalnih metastaza. Udaljene metastaze, nepotvrđene konvencionalnim tehnikama, mogu se utvrditi u 4-14% slučajeva. Najveću vrednost ima za istraživanje metastaza u nadbubrezima i kostnom sistemu [12]. Lažno negativni rezultati se javljaju kada su tumorske promene manje od 5-7 mm a lažno pozitivni u infekciji i zapaljenskim bolestima. Nije od koristi za detekciju metastaza u CNSu, zbog velike metaboličke aktivnosti glukoze u normalnom moždanom tkivu.

Kombinacija pozitron emisione tomografije i kompjuterizovane tomografije, PET/CT sken, je superiornija u poređenju sa PET skenom i standardnim CT skenom u proceni T i N bolesti kod karcinoma pluća [13]. U bolesnika sa limfnim žlezdama medijastinuma manjim od 1 cm ima 14,4% lažno negativnih nalaza [14].

Kod bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom pluća ne preporučuje se osim kada se razmatra hirurško lečenje, može da zameni scintigrafiju skeleta i od pomoći je kod planiranja zračne terapije

**Ultrazvuk grudnog koša.** Od koristi kada se planira iglena biopsija perifernog tumora koji je u kontaktu sa zidom grudnog koša i/ili medijastinalnim organima ili biopsija pleure. Ultrazvukom se određuje smer i dubina punkcije. Vrednost metode je preko 90%.

**Ultrazvuk trbuha.** Potreban je svim bolesnicima sa karcinomom pluća radi procene raširenosti bolesti. Primenljiv je za ultrazvukom vođenu punkciju promena ove regije. Uvećanje nadbubrega je sugestivno na metastatsku bolest međutim nalaz može biti lažno pozitivan zbog adenoma nadbubrega, čija je prevalencija u opštoj populaciji 1-3%. Najčešće, promene manje od 1cm su benigne a metastaze su veće od 3cm i mogu se razlikovati CT, PET i MRI nalazom. Iglena punkcija/biopsija vođena ultrazvukom je od koristi u preciznoj potvrdi prirode promene.

**Scintigrafija skeleta.** Treba je učiniti kod svih bolesnika koji imaju simptome i znakove metastatske bolesti u kostni sistem. Indikovana je i kod mikrocelularnog karcinoma pluća bez znakova metastaza kada se planira operativno lečenje. Metoda se odlikuje velikom senzitivnošću ali malom specifičnošću. Pozitivan nalaz, može biti i kod degenerativnih i zapaljenskih promena ili nakon povreda.

Nalaz lokalizovanog nakupljanja radiofarmaka za potvrdu metastaza treba dopuniti radiografijom kostiju. Ponekad je potrebno ispitivanje dopuniti sa CT ili MRI nalazom. U slučaju pozitivnog scintigrafskog nalaza i normalne radiografije kostiju rendgenski pregled kostiju treba ponoviti za 6 nedelja.

**Biopsija kostne srži.** Indikovana je kod nejasnih promena u krvnoj slici, kada se u razmazu periferne krvi utvrde eritrociti sa jedrom, trombocitopenija ili trombocitoza i abnormalnost u beloj lozi. Takođe i kod bolesnika od sitnoćelijskog karcinoma ako se planira hirurško lečenje. Infiltracija kostne srži malignim ćelijama postoji kod 15-30% bolesnika, ali kao jedino mesto metastatske bolesti nalazi se u manje od 5% slučajeva.

### **Minimalno invazivna dijagnostika**

Ključni dijagnostički postupak je verifikacija bolesti i određivanje histopatološkog tipa karcinoma. Od koristi je da se bolest dokaže pre planirane invazivne dijagnostike, posebno kada su bolesnici lošeg opšteg stanja.

Citološka analiza sputuma je najjednostavniji neinvazivni dijagnostički postupak, ali je od prilično male dijagnostičke vrednosti.

Minimalno invazivni postupci za dobijanje materijala za citološku analizu su:

- aspiraciona biopsija supraklavikularnih limfnih žlezda,
- aspiraciona biopsija udaljenih metastaza,
- ispitivanje pleuralnog ili perikardnog izliva.

Kada se na učinjenoj radiografiji pluća utvrdi pleuralni izliv indikovana je torakocenteza. Najveći broj pleuralnih izliva kod bolesnika sa karcinomom pluća predstavlja metastatsku bolest. Ako se ovim postupkom ne dokaže etiologija izliva, treba razmisliti o torakoskopiji. Eksudat, hemoragični i citološki pozitivan izliv određuju se kao maligni izliv. Kada je izliv suviše mali da dopušta uzorkovanje ili su 3 citološka ispitivanja pleuralne tečnosti negativna na karcinom, pri čemu nije eksudat ni hemoragičan izliv i klinička procena sugerise da nije direktno povezan sa karcinomom, izliv ne treba smatrati kao dokazom raširene bolesti.

**Invazivni dijagnostički postupci.** Cilj je dobijanje reprezentativnog materijala za histopatološki pregled i time potvrdu bolesti i pribavljanje dodatnih informacija o raširenosti bolesti.

**Bronhoskopija.** To je u najvećem broju slučajeva prva i jedina metoda za dokazivanje lokalno uznapredovalog karcinoma pluća. Savremeno, u više od 90% slučajeva, se izvodi korišćenjem savitljivog bronhoskopa u lokalnoj anesteziji, zbog jednostavnosti metode i minimalno potrebnih uslova za njeno izvođenje. Kada postoji rizik od nekontrolisanog krvavljenja ili potreba za adekvatnim održavanjem prohodnosti disajnih puteva i dobijanja većih uzoraka indikovana je rigidna bronhoskopija [9]. Nije neophodna kod bolesnika lošeg opšteg stanja i/ili u raširenoj bolesti kada je tumor već utvrđen, posebno kada je indikovano simptomatsko lečenje.

Važno je da se pre intervencije utvrde i analiziraju kontraindikacije za bronhoskopiju. Najčešće kontraindikacije su: odsustvo saradnje bolesnika, nestabilna angina pektoris, nekontrolisane srčane aritmije, infarkt miokarda u prvih 4 nedelja, teška hipoksemija i/ili hiperkapnija koja se terapijski ne može korigovati, teška koagulopatija, teška dekompenzacija srca, jetre i bubrega.

U svakodnevnoj praksi koriste se različite vrste bronhoskopskih biopsija i uopšteno preporučuje se individualni plan. Ispiranje bronha (lavaža) za sakupljanje uzoraka za citološki pregled, bronhijalno četkanje za citološku analizu promena u centralnim disajnim putevima i/ili u parenhimu pluća, bronhobiopsija (BB), biopsija promena u sluzokoži bronha za citološki i/ili histopatološki pregled. Zatim transbronhijalna biopsija (TBB), bronhoskopska biopsija pluća (biopsija distalnih, perifernih, delova pluća vođena fluoroskopom, CTom ili endobronhijalnim ultrazvukom), transbronhijalna iglena aspiracija (TBNA) kao minimalno invazivna tehnika.

**Autofluorescentna bronhoskopija (AFB).** Od pomoći je u utvrđivanju malignih i premalignih lezija sluzokože disajnih puteva koje se ne mogu utvrditi sa standardnom bronhoskopijom. Odlikuje se velikom senzitivnošću ali je male specifičnosti [15,16]. Indikacije za AFB su: radiološka i klinička sumnja na bronhogeni karcinom, pozitivan ili suspektan citološki nalaz sputuma na karcinom sa normalnom radiografijom pluća, određivanje resekcionih margina kada je poznat karcinom, praćenje nakon hirurške resekcije i ocene terapijskog rezultata.

**Endobronhijalni i endoezofagealni ultrazvuk .** Endobronhijalni ultrazvuk (EBUS), endobronhijalni ultrazvuk uz korišćenje bioptičkih igala (EBUS-TBNA, *Real time endoscopy*) i endoezofagealni ultrazvuk (EUS) su od koristi u ispitivanju regionalne raširenosti karcinoma pluća i u preciznijem određivanju stadijuma bolesti. EBUS-om se može odrediti dubina prodora tumora u strukture bronhijalnog zida i zahvatanje peribronhijalnih struktura. Mini sonda je primenjiva u istraživanju malih, perifernih promena u parenhimu pluća [17]. Kada su promene u plućima solitarne, periferne i manje od 2cm EBUS je od veće dijagnostičke vrednosti nego standardna bronhoskopija, a kod promena većih od 3 cm su sličnih vrednosti. [18].

U proceni hilarne i medijastinalne limfadenopatije, izuzev subkarinalne lokalizacije, EBUS-TBNA je veće dijagnostičke vrednosti od TBNA. U ispitivanju paraezofagealnih žlezda od koristi je EUS. Senzitivnost EBUS-TBNA i EUS metode u utvrđivanju maligno izmenjenih medijastinalnih limfnih žlezda je 85-94%, zavisno od lokalizacije i veličine žlezda. U slučaju negativnog nalaza neophodna su dodatna ispitivanja [19]. Ovim tehnikama se ne mogu istraživati subaortne medijastinalne limfne žlezde.

**Transtorakalna iglena biopsija pluća.** Indikovana kod perifernih plućnih Promena, pod kontrolom rendgen aparata sa C lukom, CT ili ultrazvuka. Senzitivnost metode je preko 80%.Indikae za E

**Torakoskopija.** Koristi se pre svega u dijagnostičke svrhe kod bolesnika sa pleuralnim izlivom, sumnje na karcinomu ili mezoteliom. Senzitivnost torakoskopije kod malignoma pleure je preko 90%.

### **Invazivni hirurški dijagnostički postupci**

Hirurška dijagnostika je indikovana kada se standardnim postupcima ne potvrdi sumnja na karcinom pluća ili postoji potreba za preciznijom procenom operabilnosti potencijalno resektabilnih tumora. Medijastinoskopija i biopsija medijastinalnih limfnih žlezda je indikovana kod svih bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom pluća pre planiranog hirurškog lečenja.

**Cervikalna medijastinoskopija** ostaje zlatni standard za procenu medijastinuma kod potencijalno operabilnog karcinoma pluća. Senzitivnost metode je 72-89%, bolja za više a manja za subkarinalne regije, specifičnost 100%, negativna prediktivna vrednost 91%, pozitivna prediktivna vrednost 100%. Pojedini nivoi limfnih žlezda nisu pristupačni cervikalnoj medijastinoskopiji. (nivo 5 i 6, posteriorni 7, te nivo 8 i 9). Nema internacionalno prihvaćenih preporuka koliko pozicija limfnih žlezda treba eksplorisati [20]. Idealno je učiniti biopsiju desne

i leve gornje paratrahealne (nivo 2 D i L), desne i leve donje paratrahealne (nivo 4 D i L) i subkarinalne (nivo 7). Za kliničku praksu može biti prihvatljiv i manji standard nivoi 4 D, 4L i 7 [21].

Medijastinoskopija se može učiniti i upotrebom video medijastinoskopa, čime se poboljšava vizualizacija operativnog polja, ostvaruje veća tačnost i bolja standardizacija tehnike. Videoasistirana limfadenektomija kroz cervikalni pristup (VAMLA) [20] i proširena limfadenektomije kroz cervikalni pristup (TEMLA) [22],

Anteriorna medijastinotomija (*Chamberlain*-ov postupak) omogućava direktan pristup hilusu pluća, subaortnim i paraaortnim limfnim žlezdama. Leva parasternalna medijastinotomija omogućava eksploraciju subaortnih i prednjih medijastinalnih žlezda tumora levog pluća.

**Videoasistirana torakoskopska hirurgija** i kombinacija VATS+VAMLA[22] omogućava direktan pregled pleuralnog prostora i strogo perifernih tumora. Primjenjuje se i u ispitavanju uvećanih limfnih žlezda plućnog ligamenta, paraezofagealne i aortopulmonalne lokalizacije.



## **DIJAGNOSTIKA I TNM SISTEM NESITNOĆELIJSKOG KARCINOMA PLUĆA**

Nesitnoćelijski karcinom pluća (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) čini oko 80 - 85% svih karcinoma pluća. Najčešći histološki subtipovi su adenokarcinom, skvamocelularni karcinom i karcinom velikih ćelija.

### **Dijagnoza**

Patohistološku dijagnozu bolesti treba uskladiti sa WHO klasifikacijom [23]. Uzorci za histološku ili citološku analizu mogu se dobiti iz primarnog tumora, limfne žlezde, udaljene metastaze ili malignog izliva. Uopšteno, radi potvrde bolesti, treba koristiti manje invazivne postupke, ali prednost imaju postupci koji obezbeđuju histološku analizu.

Brojni histološki subtipovi NSCLC najčešće se razvrstavaju u dva velika tipa: neskvamozni karcinom (adenokarcinom, karcinom velikih ćelija i drugi) i skvamozni (epidermalni) karcinom. Od koristi je i razlikovati bronhoalveolni karcinom. Nekad se, bilo zbog malih uzoraka za histološku analizu ili slabe diferencijacije, određuje samo kao NSCLC.

Određivanje bioloških prognostičkih faktora, aktivacija proto-onkogeni, tumor supresor gena ili faktora rasta može biti od koristi u odabiru terapije, predviđanju odgovora na primenjeno lečenje i vremena do progresije bolesti. Analiza mutacija receptora epidermalnog faktora rasta, ekson 19, 21, (*epidermal growth factor receptor-EGFR*) je od koristi kada se u lečenju primenjuju inhibitori tirozin kinaza receptora (EGFR-TKIs), gefitinib i erlotinib. Prisustvo K-ras mutacija je pokazatelj kraćeg preživljavanja bez obzira na datu citotoksičnu terapiju ili EGFR-TKI terapiju. Viši nivo regulatora ribonukleotid reduktaze, (RRM1) povezan je sa dužim preživljavanjem [24] i slabim odgovorom na terapiju gemcitabinom [25].

### **Dijagnostički postupci**

Inicijalni postupci u proceni raširenosti bolesti kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća obuhvataju [25,26] :

- anamnezu i klinički pregled,
- radiografiju pluća,
- laboratorijske analize (kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, testove funkcije jetre i bubrega, alkalnu fosfatazu, laktat dehidrogenazu, koncentraciju natrijuma u serumu),
- kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša proširenu na gornji abdomen do nivoa nadbubrega (CT sken).

Dodatna ispitivanja u sklopu raširenosti bolesti (CT ili MRI glave, scintigrafija kostiju i dr.) usmeravaju se samo prema simptomima i sugestivnim laboratorijskim testovima.

Kada rezultati inicijalno učinjenih kliničkih ispitivanja nameću mogućnost hirurškog lečenja, tada ispitivanja treba dopuniti:

- PET/CT skenom, ako je dostupan. U slučaju pozitivnog nalaza u medijastinalnim limfnim žlezdama, potrebna je biopsija žlezde radi potvrde metastatske bolesti.
- ako je PET sken nedostupan ili rezultati ne dovode do zaključka, potrebno je učiniti biopsiju limfnih žlezda većih od 1 cm. Citološki/histološki uzorci se mogu dobiti iglenom aspiracijom pod kontrolom endobronhijalnog i endoezofagealnog ultrazvuka ili medijastinoskopijom [25,26].
- CT/MRI mozga i scintigrafiju skeleta, ako PET sken nije učinjen, a klinički je određen III stadijum TNM klasifikacije.

Dodatno, ako je moguće kurativno lečenje (hirurško ili radikalna zračna terapija) treba učiniti:

- biopsiju solitarne metastaze, da bi se dobio dokaz metastatske bolesti. Preporuka se ne odnosi za CNS,
- utvrditi citološki/histološki etiologiju pleuralnog i perikardnog izliva.

### TNM sistem

Po utvrđenoj dijagnozi i preciznoj proceni raširenosti bolesti, bolesnici se raspoređuju u određene grupe, stadijume bolesti, korišćenjem TNM sistema zasnovanog na veličini tumora (T 1-4), zahvaćenosti limfnih žlezda (N 1-3) i prisustvu metastaza (M 0-1), čime se istovremeno određuju terapijski postupci i od koristi je za prognozu bolesti [27].

Savremeno u upotrebi je 7. edicija TNM sistema (tabela 5.).

Tabela 5. TNM sistem, 7. edicija

Okulntni karcinom	Tx	N0	M0
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1a,b	N0	M0
Stadijum IB	T2a	N0	M0
Stadijum IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadijum IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadijum IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Stadijum IIIB	T4	N2	M0
	Bilo koji T	N3	M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Tabela 6. T komponenta TNM sistema

Tx	primarni tumor nije utvrđen, ili je pozitivan nalaz malignih ćelija u sputumu ili ispirku bronha, bez vizualizacije radiološkim tehnikama i bronhoskopijom
T0	primarni tumor nije evidentan
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor 3 cm ili manji u najvećem dijametri, okružen plućnim tkivom ili visceralnom pleurom, bez bronhoskopski vidljive invazije proksimalno od lobarnih bronha, lokalizovan van glavnog bronha
T1a	tumor 2 cm ili manji. Kao T1a klasifikuje se tumor površnog širenja bilo koje veličine sa invazijom ograničenom na zid bronha, koji se proksimalno širi i u glavni bronh
T1b	tumor veći od 2 cm ali ne više od 3 cm u najvećem dijametri
T2	tumor veći od 3 cm ali manji od 7 cm, ili tumor koji zahvata glavni bronh na udaljenosti od 2 cm ili većoj od karine traheje, zahvata visceralnu pleuru, udružen je sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi na hilarnu regiju ali ne zahvata celo pluće
T2a	tumor veći od 3 cm ali manji od 5 cm u najvećoj dimenziji
T2b	tumor veći od 5 cm ali manji od 7 cm u najvećoj dimenziji
T3	tumor veći od 7 cm ili direktno urastanje (zahvatanje): zida grudnog koša (uključujući i tumor gornjeg sulkusa), dijafragme, freničnog nerva, medijastinalne pleure, parijetalnog perikarda; ili tumor u glavnom bronhu na manje od 2 cm distalno od karine traheje bez zahvatanja karine; ili udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom celog pluća ili odvojeni tumorski nodus(i) u istom režnju kao i primarni tumor.
T4	tumor bilo koje veličine koji zahvata: medijastinum, srce, velike krvne sudove, traheju, rekurentni nerv, jednjak, kičmene pršljenove i karinu traheje; odvojeni nodusi u različitiom režnju istog pluća kao primarni tumor.

Tabela 7. N komponenta TNM sistema

Nx	regionalne limfne žlezde nisu određivane
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim žlezdama
N1	metastaze u ipsilateralnim peribronhijalnim i/ili ipsilateralnim hilarnim limfnim žlezdama i intrapulmonalne limfne žlezde uključujući rastom direktno zahvatanje
N2	metastaze u ipsilateralnim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim žlezdama
N3	metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim, ipsilateralnim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim žlezdama

Tabela 8. M komponenta TNM sistema

M0	nema udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze
M1a	odvojeni tumorski nodus(i) u kontralateralnom pluću, tumor sa pleuralnim nodusima, maligni pleuralni i perikardni izliv*
M1b	udaljene, vanplućne metastaze

\*Najveći broj pleuralnih (perikardnih) izliva kod karcinoma pluća je posledica metastatske bolesti. Međutim, kod nekih izliva ponavljana mikroskopska ispitivanja su negativna na tumor, izliv nije hemoragičan i nije eksudat. U ovakvim okolnostima i uz kliničku odluku da izliv nije uzrokovan tumorom, bolesnici sa izlivom se klasifikuju kao M0.

## TERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

Hirurška terapija tj. resekcija je rezervisana pre svega za rane stadijume NSCLC, I i II, ukoliko su zadovoljeni svi potrebni uslovi, bilo kao jedini vid lečenja bilo kao deo multimodalitetnog pristupa, sa adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u subpopulaciji pacijenata sa ranim stadijumom bolesti [28,29,30].

U lokalno uznapredovaloj bolesti, hirurgija se ređe primenjuje, posebno kao primarni pristup. Multimodalitetni pristup je osnovni terapijski princip (hemio- i radioterapija, ev. hirurgija), a odluka o modalitetu lečenja uveliko i najpre zavisi od precizno utvrđenog stadijuma bolesti. Pritom je za odluku o terapijskom pristupu naročito od značaja za nehomogenu grupu stadijuma III, status medijastinumskih limfnih žlezda (N2) sa aspekta zahvaćenosti malignim procesom i to ne samo zavisno od specifične lokalizacije već i od broja zahvaćenih žlezda i vremena njihove patohistološke dijagnostike (pre- ili per-i postoperativno).

Savremena saznanja ukazuju da je konkurentna hemoradioterapija superiorna u odnosu na sekvencijalnu terapiju za pacijente sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC [31,32]. Hirurgija se veoma retko primenjuje u pacijenata u IV stadijumu bolesti. Za obolele u u IV stadijumu bolesti koji imaju dobar PS, od koristi je primena hemioterapije na bazi platine [33,34,35].

### **Stadijum I i II**

Odluka za hirurško lečenje karcinoma pluća zasniva se pre svega na kliničkoj proceni stadijuma bolesti i indikovano je kao prvi terapijski postupak, pod uslovom da su ispunjeni standardni kriterijumi u pogledu operativnog rizika u odnosu na planirani obim resekcije.

Radikalna radioterapija se sprovodi kao primarni vid lečenja u resektabilnom nemikrocelularnom karcinomu pluća kada pacijent očuvanog opšteg stanja (PS0,1) nije pogodan za operaciju zbog stanja komorbiditeta ili odbija ovaj vid lečenja.

#### **Adjuvantna terapija u I stadijumu.**

Na osnovu rezultata dosadašnjih kliničkih ispitivanja, nema indikacija za rutinsku primenu adjuvantne hemioterapije posle kompletne resekcije u IA i IB stadijumu NSCLC.

Terapijske opcije međutim, za pacijente sa stadijumom IA ( T1ab N0 bolest) sa pozitivnim resekcionim rubom (R1 –mikroskopski rezidualna bolest, R2-makroskopski) obuhvataju: 1) re-resekciju tj. dodatnu resekciju (što je poželjno u ovom slučaju), 2) hemioradioterapiju, ili 3) radioterapiju (RT). Pacijenti sa T1ab N0 tumorom i sa negativnim resekcionim rubom (R0) se samo prate, kao što je već rečeno, kao i pacijenti sa T2ab N0 tumorom sa negativnim resekcionim rubom. Hemioterapija se međutim preporučuje kao adjuvantna terapija i za pacijente sa nekim karakteristikama visokog rizika, kao što je slabo diferenciran tumor, vaskularna invazija, tzv. wedge (klinasta) resekcija , minimalne margine, tumori veći od 4 cm, zahvaćenost visceralne pleure, i nodalni status nepoznat Nx. Ako je resekcioni rub pozitivan u pacijenta sa T2ab N0 tumorom, ovakav pacijent treba da bude podvrgnut ili operaciji tj. re-resekciji sa postoperativnom hemioterapijom ili pak hemioradioterapiji plus potom hemioterapija.

#### **Adjuvantna terapija u II stadijumu.**

*Adjuvantna hemioterapija.* Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u populaciji pacijenata sa ranim, II stadijumom bolesti, jer su nekoliko važnih studija, na prvom mestu meta-analiza LACE, kao i ANITA i NCIC-CTG JBR.10 potvrdili korist u pogledu ukupnog preživljavanja [28,29,30]. Dakle, posle kompletne resekcije tumora u II stadijumu NSCLC, indikovana je primena adjuvantne hemoterapije.

*Adjuvantna radioterapija.* Što se tiče adjuvantne zračne terapije, nije indikovana posle kompletne resekcije u ovom stadijumu. Pivotalna PORT meta analiza je pokazala jasno

nepovoljan efekat ovog vida terapije na preživljavanje. Ovako značajno pogoršanje preživljavanja nije potvrđeno pak nekim drugim studijama.

*Tumori kategorije T3N0 (zahvaćen zid grudnog koša).* Iako ne postoje randomizirane studije primene **postoperativne zračne terapije u slučaju T3 tumora (zid grudnog koša) u ovom stadijumu (T3N0)**, na osnovu dostupnih podataka izgleda da postoperativna zračna terapija ne dovodi do značajnog poboljšanja preživljavanja posle kompletne resekcije T3 tumora sa zahvatanjem zida (35). Postoperativna zračna terapije ima opravdanja u slučaju inkompletne resekcije T3 tumora.

*Tumori kategorije T3N0 (medijastinalna lokalizacija).* Petogodišnje preživljavanje operisanih sa T3 tumorima medijastinalne lokalizacije je oko 25% (9-37%). Nema dovoljno kontrolisanih studija koje bi posebno analizirale adjuvantnu zračnu terapiju posle kompletne resekcije tumora kategorije T3N0 medijastinalne lokalizacije.

Za pacijente sa T1ab-2ab N1 ili T3 N0 u okviru II stadijuma bolesti i negativnim resekcionim rubom, preporučuje se hemioterapija, ali kod pacijenata sa negativnim faktorima (tj. neadekvatna disekcija medijastinalnih limfnih čvorova, ekstrakapsularno širenje, multipli pozitivni hilarni čvorovi i margine blizu tumora) – preporuka je hemioradioterapija i potom hemioterapija. Ako je pak resekcioni rub pozitivan kod slučajeva T1ab-2ab N1 ili T3 N0, opcije su: 1) dodatna resekcija i hemioterapija, ili pak 2) hemioradioterapija i potom hemioterapija.

### **Stadijum III**

Lokalno uznapredovali nemikrocelularni karcinom pluća predstavlja heterogenu grupu bolesnika sa stadijumom III bolesti. Tu spadaju bolesnici sa tumorskim širenjem u ekstrapulmonalne strukture (T3 ili T4) ili sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih žlezda (N2 ili N3) bez udaljenih metastaza (M0). Ovaj stadijum bolesti se deli u dve grupe: IIIA i IIIB stadijum. U IIIA stadijum spadaju bolesnici sa tumorom ograničenim na jedno plućno krilo, bez (T3N1) ili sa zahvatanjem okolnih struktura (T4 N0 i T4 N1), ali i bolesnici sa zahvatanjem medijastinalnih limfnih žlezda (T1-3 N2). U IIIB stadijum spadaju bolesnici sa tumorom koji zahvata okolne strukture i ipsilateralne medijastinalne žlezde (T4 N2), kao i bolesnici sa zahvatanjem kontralateralnih limfnih žlezda (T1-4 N3) (tabela 9).

Stadijum IIIA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
Stadijum IIIB	T4 N2 M0 Bilo koji T N3 M0

**Tabela 9. Stadijum III-VII revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha, 2009.g.**

Optimalan tretman bolesnika u III stadijumu bolesti nije jasno definisan i mnogi aspekti terapije su kontravezni. Mada postoje brojne opcije za lečenje, nijedna od njih, pojedinačno ili u kombinaciji, ne dovodi do zadovoljavajućeg efekta, izlečenja.

Pristup bolesnicima u IIIA stadijumu je umnogome različit u odnosu na bolesnike u IIIB stadijumu, posto se ovi potonji generalno smatraju inoperabilnim.

## Stadijum IIIA

Glavne kontroverze u NSCLC se odnose na lečenje IIIA stadijuma NSCLC. Sva tri terapijska modaliteta- hirurgija, hemioterapija i radioterapija-mogu biti korišćeni u tretiranju ovog III stadijuma. Tekuća debata se usmerena na to koje modalitet koristiti i kojim redosledom. Jedan od najvažnijih faktora koji utiču na lečenje bolesnika u IIIA stadijumu bolesti je zahvaćenost medijastinalnih limfnih žlezda (N2). Bolesnici sa N2 žlezdama se nalaze između bolesnika sa resektabilnom bolešću (stadijum I i II), i bolesnika sa neresektabilnom bolešću (stadijum IIIB), i samim tim predstavljaju grupu sa najkompleksnijim lečenjem.

**Prema najvećem broju objavljenih rezultata petogodišnje preživljavanje operisanih u ovom, IIIA stadijumu, bez adjuvantne terapije, ne prelazi 15%.**

Shodno rezultatima prethodno već navedenih najvažnijih studija, adjuvantna terapija je postala nezaobilazni deo multimodalitetnog pristupa lečenju IIIA stadijuma NSCLC.

### IIIA –N0

Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha iz 2009. godine je u stadijum IIIA svrstala i bolesnike sa T4 tumorom bez zahvatanja limfnih čvorova, tj. N0. Bolesnici sa T4 tumorom se smatraju primarno neresektabilnim. Retki, pojedinačni slučajevi se naročitim hirurškim zahvatima mogu resecurirati.

### IIIA – N1

U ovu grupu bolesnika spadaju tumori klasifikovani kao T3N1 i T4N1. Bolesnici sa T3N1 bolešću su primarno resektabilni bolesnici (i samo retki, pojedninačni slučajevi T4,N1).

U okviru ovog stadijuma, najmanji broj operisanih na osnovu pTNM pripada kategoriji T3,N1. Kao što je rečeno pri razmatranju T3, N0 tumora, preživljavanje operisanih zavisi od karakteristika T3 tumora, tj. da li se radi o lokalizovanoj invaziji zida grudnog koša (najpovoljnija varijanta), ili je kategorija T3 određena na osnovu zahvaćenosti medijastinuma ili proksimalne propagacije tumora do nivoa < 2 cm od centralne karine. U pogledu lečenja, ova kategorija operisanih se praktično ne razlikuje od operisanih sa T3N0 tumorima, što je razmatrano u okviru II stadijuma.

### IIIA-N2 stadijum

Većina bolesnika u IIIA stadijumu ima uvećane limfne žlezde medijastinuma na CT-u (>10mm). U tom slučaju mora se potvrditi da li su tako uvećane limfne žlezde zahvaćene malignom bolešću. Tradicionalna transbronhijalna iglena punkcija je u novije vreme zamenjena punkcijom pod ultrazvukom, bilo endobronhijalnim (EBUS) ili endoezofagealnim (EUS). Ukoliko se ove metode ne mogu izvesti, ili i posle njih ostaje sumnja o zahvaćenosti, medijastinoskopija je metoda koja najčešće dovodi do rešavanja dileme. Potvrda širenje bolesti u medijastinum, odnosno N2 limfne žlezde, postavlja pitanje svrsishodnosti primarne primene hirurškog lečenja kod ovih bolesnika koji su tehnički resektabilni. Iz tih razloga su se vršila i brojna ispitivanja lečenja u kombinaciji sa hemioterapijom i/ili radioterapijom pre i/ili posle hirurškog zahvata (neoadjuvantna i adjuvantna terapija).

### **Adjuvantna terapija**

*Adjuvantna (postoperativna) hemioterapija* . Ovaj vid lečenja zasniva se na činjenici da je najčešći vid relapsa bolesti u IIIA stadijumu u vidu sistemske diseminacije, tj. udaljenih metastaza. Kako je već ranije rečeno, shodno rezultatima najvažnijih velikih kliničkih studija, adjuvantna hemioterapija terapija je postala nezaobilazni deo multimodalitetnog pristupa lečenju IIIA stadijuma NSCLC. Shodno rezultatima navedenih najvažnijih studija, kako je već pomenuto, adjuvantna terapija je postala važan deo multimodalitetnog pristupa lečenju IIIA

stadijuma NSCLC. Kao i kod hirurški lečenog II stadijuma, dublet adjuvantne hemioterapije na bazi platine se najčešće primenjuje i u operisanih stadijuma III NSCLC.

Stalno aktuelan problem u vezi postoperativne hemioterapije ostaje nemogućnost podnošenja pune planirane doze lekova, čak ni posle eliminacije izvesnih lekova (Doxorubicin) i uvođenja lekova sa manjom hematoloskom toksičnošću. Mesto novih lekova-ciljanih agenasa, kombinacije citostatika i molekularne terapije u adjuvantnom pristupu se procenjuje u okviru novih multicentričnih, randomiziranih studija.

*Adjuvantna (postoperativna) zračna terapija.* Trajal sproveden od strane LCSG (većina N1, manji broj N2/T3N0), pokazao je da lokalni recidiv kao prvo mesto pojave relapsa bolesti nastaje kod 20% operisanih bez adjuvantne terapije, u odnosu na samo 1% lokalnih recidiva u grupi sa postoperativnom zračnom terapijom. Međutim, ni ova, kao ni jos nekoliko randomiziranih studija, nije pokazala korist ovog vida terapije u pogledu dužine preživljavanja.

Iako su pojedine studije ukazale na štetan efekat zračne terapije posle operacije, njihove rezultate treba prihvatiti sa rezervom. Uzimajući u obzir navedeno, postoperativna zračna terapija u ovom stadijumu je opravdana samo kod operisanih sa metastazama u vise grupa medijastinalnih žlezda, ukoliko postoji ekstrakapsularna zahvaćenost žlezda i zahvaćen resekcioni rub, i to samo u cilju smanjenja rizika lokalnog recidiva. Činjenica da postoperativna zračna terapija može dovesti i do teških srčanih komplikacija, nameće potrebu da se ovaj vid lečenja primenjuje kod pažljivo odabrane grupe operisanih sa aspekta njihovog opšteg stanja-PS posle operacije, plućne funkcije i komorbiditeta, i svakako, ukoliko je moguće uz korišćenje savremenih skenera pri planiranju zračenja. Iz navedenog i proizilaze direktne preporuke za terapijski pristup u određenim situacijama.

### IIIA – N0,1 stadijum- terapijski pristup

Kod pacijenata sa lezijama koje zahvataju zid grudnog koša, T3-4, N0-1 bolest, oni koji su u početku tretirani operativno (poželjni način) trebalo bi potom da budu lečeni hemioterapijom ako je resekcioni rub negativan; kada je pak resekcioni rub pozitivan, preporuka je da budu lečeni kombinovanom hemioradioterapijom plus potom hemioterapijom ili da se uradi re-resekcija (dodatna resekcija) plus potom primeni adjuvantna hemioterapija. Sličan pristup se preporučuje i za resektabilne tumore proksimalnih disajnih puteva ili medijastinuma (T3-4,N0-1).

U slučaju marginalno resektabilnog superior sulkus tumora (T4, N0-1), ako se lezija prevedu u resektabilni status nakon inicijalne terapije (tzv. “downstaging”), indikovano je tada hirurški pristup, resekcija i potom adjuvantna hemioterapija. Ako lezija ne konvertuje (ostaje inoperabilna), trebalo bi da sledi kompletna definitivna radioterapija, a nakon toga primena hemioterapije kao adjuvantne terapije.

### IIIA-N2 stadijum- terapijski pristup

Dakle, za pacijente u stadijumu IIIA sa (klinički) pozitivnim medijastinumskim limfnim žlezdama (T1-3 N2), terapijske opcije pre svega zavise od nalaza patohistološke analize medijastinumskih limfnih žlezda. Bolesnicima sa uvećanim medijastinalnim limfnim žlezdama na CTu ili metabolički aktivnim na PETu, bi trebalo, kao što je već rečeno, potvrditi ili isključiti njihovu zahvaćenost malignom bolešću cito ili histopatološki, raspoloživim metodama, uključujući medijastinoskopiju, medijastinotomiju, EBUS-FNA, EUS-FNA, kao i CT-om vođenu FNA, bronhoskopiju; MRI mozga i testovi plućne funkcije (PFT) su takođe potrebni u ovoj fazi evaluacije. U slučaju da su medijastinalne limfne žlezde zahvaćene, bolest se svrstava u precizan III stadijum i najadekvatniji je multimodalni pristup lečenja. Ukoliko su ove žlezde patološki negativne u smislu maligne zahvaćenosti, dalje razmatranje resektabilnosti zavisi i od procene T faktora (s obzirom da su T4 tumori velikom većinom primarno neresektabilni). Pacijenti sa negativnim nalazima biopsije medijastinumskih žlezda su kandidati za hirurški pristup uz dodatnu evaluaciju resektabilnosti u vreme hirurgije. Za pacijente sa resektabilnim



tumorima, indikovana je tokom operacije disekcija medijastinumskih žlezda ili uzorkovanje („sampling“) limfnih žlezda.

Ipak kod većine operisanih u ovom, IIIA stadijumu postoje metastaze u limfnim žlezdama medijastinuma (IIIA N2). Zavisno od načina potvrde N2 lezija, ovi bolesnici se mogu podeliti u tri podgrupe:

**IIIA<sub>1</sub>** Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih na osnovu preoperativne procene (CT, PET, medijastinoskopija) nisu utvrđene N2 lezije, kod kojih je *ex tempore* nalaz medijastinalnih žlezda bio negativan za vreme torakotomije, a postojanje N2 lezija je utvrđeno tek nekoliko dana posle operacije na osnovu pregleda operativnog materijala.

**IIIA<sub>2</sub>** Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih, kao i u prethodnoj podgrupi, na osnovu preoperativne procene nisu utvrđene N2 lezije, ali je *ex tempore* nalaz tokom torakotomije potvrdio postojanje N2 lezija.

Pre primene PETscan-a, u jednoj seriji od 102 operisana, N2 lezije ovog tipa utvrđene su kod 24% operisanih .

**IIIA<sub>3</sub>**. Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih su pre operacije citološki ili histološki potvrđene N2 lezije.

Jasno je da potvrda N2 lezija kod operisanih u IIIA<sub>1</sub> i IIIA<sub>2</sub> stadijumu ne utiče na planiranu operaciju – kod prvih se N2 lezije utvrde tek posle operacije, a kod drugih, ukoliko je tumor resektabilan, i pored pozitivnog *ex tempore* nalaza neće se odustati od operacije. Jedino kod pacijenata kategorije IIIA<sub>3</sub>, hirurško lečenje nije opravdano kao prvi terapijski postupak.

Hirurškim lečenjem bez drugih terapijskih vidova u IIIA (N2) stadijumu postiže se 5-godišnje preživljavanje od 14-30%.

#### Terapijski pristup u IIIA<sub>1</sub> i IIIA<sub>2</sub> stadijumu

Svakako da terapijski pristup ovoj grupi pacijenata uveliko zavisi i od kompletnosti učinjene resekcije. Pacijente sa T1-3 N2 bolešću (otkrivenoj pri samoj hirurškoj eksploraciji i pri disekciji medijastinalnih limfnih čvorova) i sa pozitivnim resekcionim rubom, koji su u dobrom stanju, treba lečiti po mogućstvu sa konkurentnom hemioradioterapijom i potom hemioterapijom. Pritom, smatra se da radioterapiju treba započeti što ranije jer je lokalni tip relapsa u ovoj grupi najčešći <sup>6 principles RT</sup> [38]. Ukoliko se ne može primeniti konkurentna, opravdano je primeniti sekvencijalnu hemoradioterapiju. Pacijentima sa negativnim resekcionim marginama savetuje se adjuvantna hemioterapija i potom radioterapija, mada redosled terapijskih modaliteta nije sasvim strogo utvrđen <sup>1-3 principles of RT</sup>.

Na osnovu kliničkih istraživanja adjuvantne hemioterapije za NSCLC [28,29,30], razmatrane su različite kombinacije pa se tako cisplatin u kombinaciji sa vinorelbinom, vinblastinom, ili etopozidom kao adjuvantna hemioterapija se nalazi u svim smernicama, vodičima. Ostale opcije uključuju cisplatin u kombinaciji sa gemcitabinom, pemetreksedom ili docetakselom [36,39,40]. Za pacijente sa komorbiditetima ili one koji ne mogu da tolerišu cisplatin, karboplatin u kombinaciji sa pemetreksedom ili paklitakselom može da se koristi [36].

#### Terapijski pristup u IIIA<sub>3</sub> stadijumu

Pouzdanost je utvrđeno da u slučaju preoperativno histološki potvrđenih N2 lezija, petogodišnje preživljavanje ni uz adjuvantnu zračnu terapiju ne dostiže 10%, dok kod bolesnika sa cN0/1, a pN2 lezijama petogodišnje preživljavanje dostiže 25%. Samo hirurško lečenje u slučaju preoperativno dokazanih N2 lezija ne pruža skoro nikakve izgleda u pogledu dužeg preživljavanja operisanih. Ukoliko metastaze postoje na nekoliko nivoa medijastinalnih žlezda, kompletna resekcija najčešće nije moguća. Jedino ako postoji tzv. «minimalna» zahvaćenost medijastinalnih žlezda (samo jedna žlezda, bez invazije kapsule), 5-godišnje preživljavanje može dostići 20-25%.

Pacijente kod kojih se utvrdi nereseptabilna bolest u III stadijumu, treba lečiti zavisno od patološkog stadijuma prema smernicama za tu situaciju. To znači da kod pacijenata sa (T1-2 ili T3) pozitivnom nodalnom bolešću, treba uraditi dodatni MRI mozga ili PET/CT sken (ako

prethodno nije rađen) u cilju utvrđivanja postojanja ev. udaljenih metastaza. Kada ne postoji metastatska udaljena diseminacija procesa, preporuka je da terapijska opcija bude po mogućstvu definitivna konkurentna hemoradioterapija. To svakako važi za pacijente sa odličnim opštim stanjem (PS 0-1), bez značajnih komorbiditeta i sa minimalnim gubitkom telesne mase u prethodnom periodu. Kada se govori o konkurentnoj hemoradioterapiji treba imati u vidu i tehničke mogućnosti pojedinih centara. Druga opcija za pacijente sa T1-3, N2 bolešću bi bila indukciona hemioterapija sa (ili bez) radioterapijom [41].

Kod pacijenata sa stadijumom IIIA bolesti i pozitivnim medijastinumskim čvorovima tj. IIIA N2 stadijum (T1-3 N2), ukoliko nema progresije bolesti nakon inicijalne terapije, već se bolest prevede u operabilni stadijum, indikovani su hirurški pristup sa (ili bez) postoperativne hemioterapije. Pored toga, postoperativna RT treba da bude primenjena ako se nije koristila preoperativno. Suprotno tome, ako bolest napreduje, pacijenti mogu nadalje tretirani bilo 1) lokalnom terapijom primenom RT (ako nije data ranije) sa (ili bez) hemioterapije, ili 2) sistemskom terapijom.

S obzirom da pacijenti sa III stadijumom bolesti imaju i lokalne i udaljene relapse, teoretski, primena hemioterapije može iskoreniti mikrometastatsku bolest očigledno prisutnu, ali koja se ne može detektovati u vreme dijagnoze. Vreme primene ove hemioterapije varira, bez jasne preporuke. Takva hemioterapija može biti data izolovano, sekvencijalno, ili istovremeno sa RT.

### **Neoadjuvantna (indukciona) hemioterapija**

Kako je 5 godišnje preživljavanje operisanih u IIIA i IIIB stadijumu bez adjuvantne terapije loše (15% IIIA, <5% IIIB), sredinom devedesetih godina se počelo sa primenom neoadjuvantne, tj. hemio i/ili zračne terapije pre operacije. Cilj ovog vida terapije je poboljšanje preživljavanja putem "prevođenja" (downstaging) u niži stadijum bolesti, i to dejstvom na primarni tumor, medijastinalne limfne zlezde, eventualno prisutne mikrometastaze, kao i na faktore rasta poreklom od strane tumora.

#### **a) Neoadjuvantna (indukciona) hemioterapija u stadijumu IIIA N0,1**

Entuzijazam za primenu neoadjuvantne (indukcione) terapije potiče nakon studija sprovedenih krajem prošlog veka gde su dobijeni pozitivni rezultati u preživljavanju bolesnika u ranim stadijumima, uključujući i IIIA stadijum, koji su pre hirurškog zahvata primili hemioterapiju. [42,43] Novije studije, kao i metaanalize, su pokazale samo marginalnu korist neoadjuvantne HT, bez statistički značajnog dužeg preživljavanja pri primeni neoadjuvantne terapije. [44,45] Mada je nekoliko studija pokazalo određenu korist u primeni neoadjuvantne HT, ta korist nije na planu dužeg preživljavanja, te usled toga, se za sada, neoadjuvantna terapija kod resektabilnih bolesnika od I do IIIA(N1) stadijuma ne preporučuje.

#### **b) Neoadjuvantna (indukciona) hemioterapija u stadijumu IIIA N2**

Rezultati brojnih studija faze III, kao i meta-analiza ipak nisu konzistentni sa očekivanim boljim preživljavanjem pri primeni neoadjuvantne terapije. Međutim, evidentno je da se u 40-60% bolesnika njome bolest prevodi u nižu podgrupu stadijuma bolesti („downstaging“) i da se postiže kompletan odgovor u 5-10% bolesnika. Istovremena primena hemioterapije i radioterapije u neoadjuvantnom smislu poboljšava prevođenje bolesnika u niži stadijum bolesti, ali i povećava morbiditet i mortalitet tretmana. Kada je u pitanju primena hemioterapije kod ovih bolesnika komplikacija je bolja pri primeni neoadjuvantne hemioterapije, gde više od 70% bolesnika primi sva 3 planirana ciklusa hemioterapije, dok pri primeni adjuvantne hemioterapije svega 45-60% bolesnika primi planiranu hemioterapiju. Sa druge strane, nije još jasno da li hemioterapiju primeniti pre (neoadjuvantno) ili posle (adjuvantno), obzirom da je metaanalizom utvrđeno da ne postoji razlika u preživljavanju.[46]

Kako je navedeno, pokazalo se ipak da je u grupi bolesnika koji su inicijalno procenjeni kao inoperabilni, posle neoadjuvantne terapije operacija moguća kod oko 50% bolesnika.

Tu se sada sa hirurškog aspekta postavljaju dva važna, osnovna pitanja: 1) pri kojoj vrsti radiografskog odgovora na terapiju indikovati operaciju; 2) kako proceniti obim resekcije.

Što se tiče prvog pitanja, veoma je rasprostranjen stav da je hirurško lečenje opravdano samo pri jasnoj regresiji na nivou primarnog tumora i medijastinuma. Jasan odgovor na terapiju je moguće postići kod 60-75% bolesnika.

U pomenutom trajalu SWOG patološki kompletan odgovor na reseciranom materijalu konstatovan je kod 22% bolesnika uz 3-godišnje preživljavanje od 27%. Pri tom je srednje preživljavanje operisanih sa kompletnim patološkim odgovorom na indukciju HT bilo 30 meseci u odnosu na 10 meseci kod operisanih sa tumorski zahvaćenim limfnim žlezdama [47]. U drugoj studiji, kod 28% bolesnika kod kojih je indukcijom HT postignut kompletan odgovor na nivou žlezda (N0), 5-godišnje preživljavanje je bilo 35,8%, u odnosu na 9% kod operisanih sa rezidualnim tumorom u žlezdama posle indukcione HT [48].

Međutim, u mnogim centrima se ovaj vid terapije primenjuje ukoliko se pouzdano utvrdi da nema progresije radiografskog i endoskopskog nalaza na oba nevedena nivoa.

Drugo aktuelno pitanje, obim resekcije pluća posle indukcione hemioterapije, svodi se na odluku da li obim resekcije planirati u odnosu na prvobitno (pre terapije) procenjenu lokalnu proširenost, ili u odnosu na proširenost posle terapije. Iako do pre 7-8 godina precizan odgovor na ovo pitanje nije postojao, izgleda da je na osnovu dosadašnjeg iskustva opravdano uraditi najmanji moguć obim resekcije ukoliko *ex tempore* nalaz operativnog materijala potvrdi zdrave resekzione rubove.

Jasno je da je i posle značajnog broja trajala izostao decidan odgovor na pitanje da li je kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorima kategorije T3N2, u pogledu lokalne kontrole i preživljavanja bolje primeniti indukciju terapiju, a zatim operaciju, ili samo hemio/zračnu terapiju. Pokušaj da se odgovori na ovo pitanje predstavljaju dva velika, nedavno završena randomizirana trajala, već prethodno navedena. Prvi je Intergroup 0139 trajal, a drugi EORTC 08941 trajal (III faza). Na osnovu navedenih trajala, kao i preporuka za lečenje bolesnika sa preoperativno potvrđenim N2 lezijama [49], hirurško lečenje dolazi u obzir:

- a) kod bolesnika kod kojih se torakotomijom utvrde neočekivane N2 lezije, ali samo ako je moguća kompletna resekcija; lečenje se mora dopuniti adjuvantnom hemioterapijom, a ako je moguće i zračnom terapijom
- b) kod bolesnika kod kojih je indukciona terapija dovela do jasnog odgovora na nivou medijastinuma i to samo ako je moguća kompletna resekcija, po mogućnosti lobektomija.

Što se tiče restejdžinga posle indukcione HT, čak i uz korišćenje PET scan-a konstatovano je oko 33% lažno pozitivnih, 15% lažno negativnih nalaza, dok je procena bila precizna samo kod 52% operisanih [50]. Zbog toga se u mnogim centrima radi medijastinoskopija, tj. remedijastinoskopija, ukoliko je rađena i pre indukcione terapije. Kako je remedijastinoskopija u ovoj situaciji tehnički znatno teža nego prva medijastinoskopija, inicijalna procena se može izvršiti na osnovu transbronhijalne biopsije pod ultra zvukom, a procena posle hemioterapije pomoću medijastinoskopije.

### **Stadijum IIIB**

Po novoj, VII reviziji TNM klasifikaciji karcinoma bronha, u grupi bolesnika sa IIIB stadijumom bolesti, nema operabilnih bolesnika, odnosno ovi bolesnici se svrstavaju u grupu bolesnika sa uznapredovalom bolešću, zajedno sa bolesnicima koji imaju metastatsku bolest. Iz tih razloga se kod ove grupe bolesnika primenjuju hemioterapija, radioterapija i drugi vidovi lečenja, što je opisano na drugom mestu.

S obzirom da pacijenti sa III stadijumom bolesti imaju i lokalne i udaljene relapse, teoretski, primena hemioterapije može iskoreniti mikrometastatsku bolest očigledno prisutnu, ali koja se ne

može detektovati u vreme dijagnoze. Vreme primene ove hemioterapije varira, bez jasne preporuke. Takva hemioterapija može biti data izolovano, sekvencijalno, ili istovremeno sa RT.

Za pacijente sa neresektabilnim stadijumom IIIA ili IIIB, kombinovani modalitet lečenja (hemoradioterapija) je superioran u odnosu na samo radioterapiju. No, ipak, konkurentna hemoradioterapija se pokazuje superiornom u odnosu na sekvencijalnu terapiju [31,32]. Konkurentna hemoradioterapija ima veću stopu ezofagitisa gradus 3 ili 4 nego sekvencijalna. Za pacijente sa negativnim resekcionim rubom, najveći broj institucija bi primenio sekvencijalnu hemioterapiju praćenu zatim radioterapijom; za pacijente sa pozitivnim resekcionim rubom najveći broj centara bi primenio konkurentnu hemoradioterapiju sa (ili bez) hemioterapijom nakon toga. Selekcija pacijenata utiče ne samo na odgovor na terapiju već i na to kako dobro pacijent toleriše terapiju.

Konkurentni hemoradioterapijski režimi u inicijalnoj terapiji uključuju cisplatin/etopozid (preferirani režim zbog manje ezofagealne toksičnosti), cisplatin/vinblastin (preferirani režim), i karboplatin/paklitaksel ev.[31,51,52]. Drugi konkurentni režimi mogu biti takođe primenjivani poput cisplatin sa gemcitabinom, ili sa paklitakselom ili sa vinorelbinom.

Studija faze II SWOG (9504) je procenjivala konkurentnu hemoradioterapiju (koristeći cisplatin/etopozid) nakon koje je sledio konsolidacioni docetaksel u 83 pacijenata sa neresektabilnim IIIB NSCLC [53]. Rezultati su bili srednje preživljavanje od 26 meseci i 5-godišnja stopa preživljavanja 29% [54]. Ipak, rezultati studije faze III u pacijenata sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC koja je procenjivala konsolidacioni docetaksel nakon cisplatin/etopozid režima u okviru konkurentne hemoradioterapije, ukazali su da nije poboljšano preživljavanje sa docetakselom ali je bilo povećane toksičnosti [55,56]. Randomizovana studija upoređivala je kod 203 neresektabilna pacijenta u IIIA ili IIIB stadijumu NSCLC, indukcionu hemioterapiju praćenu ili samo radioterapijom ili hemoradioterapijom u sklopu koje je davan paklitaksel; srednje vreme preživljavanja je bilo 14,1 meseci vs 18,7 meseci (P=.091) u prilog hemoradioterapije nakon indukcione [57].

Opšta saglasnost vezana za terapijske preporuke ipak postoji kada su u pitanju bolesnici sa IIIB stadijumom bolesti:

- U bolesnika sa IIIB stadijumom bolesti sa performans statusom 0 i 1, bez ili sa minimalnim gubitkom na težini (<5%), preporučuje se hemioradioterapija (po mogućstvu konkurentna) pritom hemioterapijski režimi bazirani na cisplatinu.
- U bolesnika sa IIIB stadijumom bolesti sa performans statusom 2 i znatnim gubitkom na težini (>10%) hemoradioterapija se preporučuje samo posle pažljivog razmatranja.

### **Osnovni principi radioterapije u III stadijumu NSCLC:**

- Uloga PORT-a u pN2 nije još uvek precizno definisana iako postoji trend da, naročito uz primenu novih radioterapijskih tehnika doprinosi poboljšanju u ukupnom preživljavanju.
- U neresektabilnom nemikrocelularnom karcinomu pluća ona predstavlja standard lečenja i sprovodi se uz hemioterapiju kod pacijenata sa očuvanim opštim stanjem (ECOG -PS 0,1) bez ili sa minimalnim gubitkom telesne težine  $TT \leq 5\%$
- Radikalna radioterapija se sprovodi 3D konformalnom radioterapijom.
- Precizno pozicioniranje pacijenta se mora obezbediti u toku sprovođenja imaging procedura i tretmana (imobilizacioni sistemi - Vac Loc bag, wingboard i T bar)
- Planiranje radioterapije obavlja se na osnovu CT -a. Ocrtavanje ciljnih volumena i normalnih tkiva koje je potrebno zaštititi-organi od rizika(OR) vrši se na svakom preseku CT-a (preseci na 2-3mm od krikoidne hrskavice do L2). Intravenski kontrast se preporučuje radi boljeg određivanja ciljnih volumena , posebno centralno lociranih tumora i limfonodusa
- 4D CT i sistemi za praćenje respiratornih pokreta se koriste kako bi se omogućila preciznost tretmana i sprečile greške nastale pomeranjem ciljnih volumena pri respiracijama.
- FDG- PETCT se preporučuje radi boljeg ocrtavanja vidljivog tumora kada postoji atelektaza ili nedektabilni limfonodusi .

- Određivanje ciljnih volumena (GTV,CTV,PTV) i OR vrši se po preporukama ICRU 50 i 62.
  - Selektivna nodalna iradijacija bazirana na CT ili FDG PET CT-u se preporučuje zbog mogućnosti primene veće terapijske doze sa prihvatljivom toksičnošću i niskih rizikom za nodalni relaps i ako jos uvek nije prihvaćeno kao standard.
  - Doza se preskribuje na ciljne volumene na osnovu internacionalnih standarda ICRU 50, 62
  - Analiza dozno volumnog histograma (DVH) je neophodna za ciljne volumene i OR u cilju prevencije toksičnosti većeg stepena pre svega na pluća ,srce jednjak i kičmenu moždinu.
  - Volumen normalnog plućnog parenhima koji prima terapijsku dozu 20Gy(V20) treba biti u granicama V20- 35-37% i srednja doza na pluća MLD 20-23Gy. MLD kod postoperativne radioterapije nakon pneumonektomije trebalo bi biti  $\leq 8,5$ Gy
  - Respiratorna pomeranja u toku tretmana se mogu meriti uz pomoć sistema za pracenje i kontrolu respiratornih pokreta.
  - Intenzitet modulirana radioterapija (IMRT) se preporučuje kod pacijenata sa tumorima blizu kritičnih zdravih struktura, pružajući bolju zaštitu organa od rizika jer redukuje dozu na okolne zdrave strukture a poboljšava dozu na ciljnim volumenima.
  - Stereotaksična radioterapija ( SBRT) se primenjuje kod perifernih lezija manjih od 6cm u najvećem prečniku u CS kod pacijenata koji odbijaju hiruško lečenje ili su medikalno inoperabilni.Nema jasnih preporuka o terapijskoj dozi i frakcionisanom režimu.Najčešće se primenjuju terapijske doze 3x20Gy ili 5x12Gy a za centrale tumore 60Gy u 8 frakcija.
  - Preporučuje se terapijska doza(TD) koja odgovara biološki ekvivalentnoj dozi od TD 60-70Gy konvencionog režima frakcionisanja na planirani ciljni volumen.
  - Za sada nema dovoljno dokaza o prednosti alternativnih režimi frakcionisanja u odnosu na standardni režim, ali pokazuju trend da utiču na poboljšanje ukupnog preživljavanja u odnosu na standardne režime uz pojavu većeg rizika za akutnu toksičnost
  - Nema jasnih preporuka o maksimalno bezbednoj terapijskoj dozi primenjenoj u visoko preciznim radioterapijskim tehnikama. Za volumene  $<25\%$  može se primeniti TD 83,8Gy sa dnevnom frakcijom 1.8-2Gy
  - Najčešće se u SBRT primenjuju terapijske doze 3x20Gy ili 5x12Gy a za centrale tumore 60Gy u 8 frakcija.
  - Konkomitantna hemioradioterapija daje bolje rezultate u preživljavanju uz veći rizik od pojave akutnog ezofagitisa u odnosu na sekvencioni režim.
    - Alternativni režimi frakcionisanja u konkomitantnom pristupu ne utiču na poboljšanje u preživljavanju uz povećan rizik za pojavu ezofagitisa gradusa

## **PALIJATIVNA BRONHOSKOPSKA TERAPIJA**

Gotovo sve procedure interventne bronhoskopije, kada je u pitanju terapija karcinoma bronha, su palijativne.Imaju naročito značaja u lokalno odmaklom III stadijumu bolesti. U najvećem broju slučajeva radi se o dezopstrukciji velikih disajnih puteva i na taj način smanjivanje tegoba u smislu dispneje i gušenja. Takođe je jedna od vodećih indikacija za primenu ovih metoda i zbrinjavanje hemoptizija. U okviru interventne bronhoskopije koriste se: LASER resekcija, elektrokauterizacija, argon plazma koagulacija, krioterapija, fotodinamska terapija, endobronhijalna brahiterapija, balon dilatacija i endobronhijalne proteze (stentovi). Koja tehnika će biti korišćena zavisi od mogućnosti i osposobljenosti ustanove gde se izvode. Uslov bez kojeg se ne mogu izvoditi je ekspertsko znanje i obučenost kadra u domenu inteventne bronhoskopije. Indikacije su sledeće:

- Kod bolesnika sa centralnom opstrukcijom vazdušnih puteva treba uraditi bronhoskopiju da bi se odredio tip opstrukcije: ekstraluminalna kompresija disajnih puteva tumorom, intraluminalni tumorski rast ili i jedno i drugo.

- Kod bolesnika sa centralnom opstrukcijom vazdušnih puteva brzo olakšanje dispneje može se postići interventnom bronhoskopijom sa uklanjanjem intraluminalnog tumora (LASER resekcija, elektrokauterizacija, argon plazma koagulacija) i/ili plasiranjem stenta. Druge metode (krioterapija, brahiterapija) su takođe efikasne, ali se olakšanje dispneje ne postiže trenutno.
- Kod bolesnika sa masivnim hemoptizijama potrebna je bronhoskopija da bi se identifikovao izvor krvarenja.
- Kod bolesnika sa masivnim hemoptizijama, spektar endobronhijalnih opcija započinje tamponadom. Efikasne dodatne potporne metode su APC, Nd-YAG laser i elektrokauterizacija.

## *Stadijum IV*

### **Hemioterapija**

Hemioterapija popravljiva preživljavanje pacijenata sa odmaklim NSCLC, i prva linija lečenja kod pacijenata sa dobrim performans statusom po pravilu se sastoji od dva citotoksična agensa sa različitim mehanizmom akcije i profilom toksičnosti. Poznato je da je najaktivniji pojedinačni agens cisplatin, i ovaj lek je, uz mogućnost zamene drugim platinskim derivatom, karboplatinom, osnova hemioterapije u ovoj bolesti. Oko 40% obolelih od NSCLC prezentuje se sa odmaklom bolešću u stadijumu IV, i većina ovih pacijenata (oko 2/3 njih), podobna je za kombinovane režime, a to su, po pravilu, pacijenti sa PS 0 i 1. Bez hemioterapije preživljavanje pacijenata sa odmaklim NSCLC je veoma kratko, oko 4 meseca, a njihovo jednogodišnje preživljavanje do 10%.

#### **I Hemioterapija prema najboljoj suportivnoj terapiji**

Korist od platinske hemioterapije nad samo najboljom suportivnom terapijom (BSC) je davno pokazana, a odlučujući dokaz bila je velika britansko-francuska meta-analiza 52 randomizovana trajala, kojom su analizirani individualni podaci za 9387 pacijenata, objavljena 1995.godine [58]: analizirani su podaci o efektu citotoksične hemioterapije na preživljavanje, u praktično svim stadijumima bolesti. Najčešće je citiran upravo rezultat koji poredi cisplatinu plus BSC prema samo BSC u odmakloj bolesti, i ovde je HR bio 0.73, odnosno rizik od smrti je redukovano za 27%, što popravljiva 1-godišnje preživljavanje za 10% a srednje preživljavanje za oko šest nedelja. Za alkilirajuće režime pokazano je da imaju tendenciju ka skraćenom preživljavanju (HR 1.26). Doprinos hemioterapije, tada je bio u popravljanju medijane preživljavanja na 6-8 meseci, i jednogodišnjeg preživljavanja do 20-30%.

Autori meta-analize iz 1995.godine ponovili su, na novijim studijama, na individualnim podacima o pacijentima, meta-analizu, sada na 16 studija i 2714 pacijenata, 2008.godine i dobili praktično iste rezultate: prednost hemioterapije nad BSC bila je signifikantna, smanjujući rizik od smrti za 23% (HR 0.77), a u jednogodišnjem praćenju povećavajući preživljavanje sa 20% na 29%. Nije bilo razlike u koristi za pacijente prema tome da li je korišćen jedan lek ili kombinacija, kao ni koristi za samo određene podgrupe pacijenata [59].

#### **II Cisplatinški režimi druge generacije u hemioterapiji odmaklog NSCLC**

Danas ove režime tzv. druge generacije čine, uz cisplatin ili karboplatin, citotoksični lekovi koji su postizali terapijski odgovor veći od 15% u kliničkim studijama II faze: vindezin, vinblastin, mitomicin, etopozid, tenipozid, ifosfamid. U II fazi kliničkih studija kombinacije od dva leka, jednog od navedenih sa cisplatinom, postizale su terapijski odgovor 20-40%, sa manje od 5% potpunih odgovora.

Randomizovane studije koje su poredile efikasnost pojedinačnih agenasa druge generacije prema kombinaciji većinom su potvrdile prednost u preživljavanju u korist kombinacije. Uprkos mnogim randomizovanim studijama koje su poredile kombinacije platinskih režima, standardni režim nije mogao biti izdvojen.

#### **III Treća generacija platinskih režima u hemioterapiji odmaklog NSCLC**

Od novih citotoksičnih agenasa, sa različitim mehanizmima dejstva i profilom toksičnosti, u praksi najčešće su korišćeni taksani paklitaksel i docetaksel, antimetabolit gemcitabin, vinka alkaloid vinorelbin i redje, kamptotecinski analog irinotekan. U pet randomizovanih trajala novi agens je poredjen sa dubletom druge generacije i postizao terapijski odgovor i preživljavanje kao „stari“ dublet, ali sa manje toksičnosti. Sve ovo usmeravalo je nove agense i za upotrebu u tzv. „specijalnim populacijama“ pacijenata - starijim, i onim sa lošim performans statusom. „Novi“ dublet upoređivan je i „starim“ mono agensom, cisplatinom u tri randomizovane studije i pokazao prednost u terapijskom odgovoru, vremenu do progresije i u dve od tri studije i poboljšano preživljavanje. Poredjenjem novih agenasa sa platinskim dubletima u pet randomizovanih studija, rezultati su redovno favorizovali kombinaciju, kako u terapijskom odgovoru, tako i u vremenu do progresije ili ukupnom preživljavanju, prosečno za dva meseca.

Verovatno ključni za današnju praksu su rezultati poredjenja dubleta druge i treće generacije: ove randomizovane studije, publikovane do 2000. godine, generalno su pokazale prednost za novu generaciju, i u pogledu efikasnosti, i profila toksičnosti, i kvaliteta života, ali sve ove prednosti su često bile veoma skromne, a pogotovo je nekonzistentna bila prednost u preživljavanju. Danas se široko primenjuju dubleti treće generacije u odmaklom NSCLC. U ASCO preporukama iz 2009. godine nema, doduše, navođenja preferencija kada je reč o platinskom dubletu [61], čak je ovo formulisano kao „režim od dva leka“, a neplatinski režim može biti upotrebljen kao alternativa.; u ESMO preporukama iz 2010. godine [62] navodi se da platinska hemioterapija koja sadrži vinorelbin, gemcitabin, taksane, irinotekan ili pemetreksed (samo za ne-skvamocelularne tipove tumora) produžava preživljavanje, popravljajući kvalitet života i kontrolu simptoma u pacijenata sa dobrim performans statusom i stadijumom IV bolesti. Na ASCO 2002. godine Paul Bunn, Jr je zaključio [63] da režimi treće generacije nude prednosti u profilu toksičnosti, kvalitetu života, pogodnosti ordiniranja, ili kombinaciji ovih razloga. Prednost u preživljavanju kod odmaklog NSCLC je pokazana i retrospektivnom analizom 33 randomizovana trajala sprovedena 1974-1994, u SAD: samo 5/33 trajala pokazalo je značajno poboljšanje u preživljavanju, a medijana ovog produženja bila je oko dva meseca [64]. Od sredine devedesetih učinjeni su mnogi napor da se unapredi hemioterapija, i pacijentima ponudi više od jedne linije sistemskog lečenja. I meta-analiza Baggstrom i sar [65], radjena na osnovu rezultata samo režima treće generacije, potvrdila je da su režimi od dva leka najbolji. Studija ECOG 1594 iz 2002. [66] na 1207 pacijenata upoređuje četiri najčešće korišćena režima: standardna grana paklitaksel/cisplatin koja se poredi sa tri druga dubleta treće generacije-gemcitabin/cisplatin, docetaksel/cisplatin, paklitaksel/karboplatin. Na praktično slepljenim krivuljama vremena do progresije i ukupnog preživljavanja prvi put je zaključeno da je postignut plato efikasnosti hemioterapije u odmaklom NSCLC. Efikasnost gemcitabin/platin kombinacija upoređena je sa efikasnošću drugih platinskih kombinacija, i u meta-analizi Le Chevaliera i sar. [67] iz 2005. godine, koristeći rezultate preživljavanja iz 13 trajala sa 4556 pacijenata: HR je bio u korist gemcitabina 0.90, s apsolutnom korišću u 1-godišnjem preživljavanju od 3.9%; medijana preživljavanja za gemcitabinske režime bila je 9.0 meseci a za ostale 8.2 meseca; ukoliko se analiziraju samo režimi treće generacije HR i razlika u preživljavanju nije bila statistički značajna.

Docetaksel je u kombinaciji sa cisplatinom ili karboplatinom bio superiorniji u preživljavanju od kombinacije vinorelbin-cisplatin, u velikoj (1218 pacijenata) TAX 326 studiji.

Docetaksel/karboplatin bio je po efikasnosti približan vinorelbin/cisplatinu. Kvalitet života bio je popravljen u obe grane sa docetakselom, u poredjenju sa vinorelbin/cisplatin kombinacijom. Douillard je 2007.godine publikovao meta-analizu sedam randomizovanih trajala [68] u kojima su poredjene kombinacije zasnovane na docetakselu odnosno vinorelbinu, i pokazao, u puliranoj analizi, na 2867 pacijenata, 11% popravljavanja medijane preživljavanja (HR 0.89, p=0.004) kao i značajno smanjenje toksičnosti (neutropenije gr  $\frac{3}{4}$  i SAE), u korist docetaksela.

Jasno je da su dubleti treće generacije ubedljivo efikasniji od suportivne terapije i mono cisplatin, ali samo malo efikasniji od starih dubleta. Stopa terapijskih odgovora je oko 30%, medijana preživljavanja 8 do 10 meseci, a 1-godišnje preživljavanje do 30%. Najviše davani režimi sada su gemcitabin/cisplatin, pogotovo u Evropi, i paklitaksel/karboplatin, u SAD.

#### **IV Cisplatin ili karboplatin i da li je platinski derivat uopšte još potreban?**

Cisplatin ima, kao što je poznato, nizak terapijski odnos, sa signifikantnim toksičnostima koje obuhvataju teške mučnine i povraćanja, bubrežnu toksičnost koja zahteva adekvatnu hidraciju, ototoksičnost i neuropatije. Suportivna terapija je učinila značajan napredak u terapiji mučnine/povraćanja i nefrotoksičnosti, ali ostaje nepredvidljiv i ne uvek jasno dozno-zavisani problem ototoksičnosti i neuropatija. Karboplatin ima vrlo malu nefro- i neurotoksičnost, kao i blag emetogeni efekt. Njegove praktične, dozno-limitirajuće toksičnosti su mijelosupresija i posebno trombocitopenija.

Meta-analiza Ardizzoni i sar. [69] publikovana 2007. godine, je koristila individualne podatke o pacijentima (2968 pacijenata iz devet randomizovanih studija): cisplatin je bio superioran u



terapijskom odgovoru - 30 vs 24%; iako nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju, zapažen je trend u korist cisplatinских režima, HR=1.07, što je dostizalo značajnost kad je cisplatin davan kod neplancelularnih karcinoma, ili kad je kombinovan sa taksanima ili gemcitabinom. U cisplatinskoj grani bila je, očekivano, više izražena emeza i bubrežna toksičnost, a u karboplatinškoj grani trombocitopenija. Današnje doze cisplatina 75-80mg/m<sup>2</sup> na tri nedelje, a ne više 100mg/m<sup>2</sup> ili veće, kao i nove klase antiemetika, čine ovaj problem znatno manjim nego ranije. Ipak i dalje ne mogu svi da tolerišu cisplatin, pogotovo ne oni sa predhodnim oštećenjem bubrega, sluha, perifernom neuropatijom, kao i pacijenti sa lošim performans statusom.

Danas je prihvatljiva i hemioterapija treće generacije bez cisplatina ili karboplatina kao efikasna u odmaklom NSCLC. Objavljeno je mnogo randomizovanih studija, čak i meta-analiza o neplatinskim režimima. Mono paklitaksel je u randomizovanoj studiji [60] prema BSC imao HR 0.68 što je bolje od rezultata starih cisplatinških dubleta, gde je HR bio 0.73. Georgoulas je u mnogo citiranoj studiji [70] iz 2001. g. poredio cisplatin/docetaksel sa gemcitabin/docetaksel kombinacijom, na 441 pacijentu, i nije bilo razlike ni u jednom parametru ishoda, a neplatinska kombinacija je imala bolji profil toksičnosti. D'Adario je 2005. godine publikovao [71] rezultate meta-analize (37 trajala sa ukupno 7633 pacijenata): nađena razlika u preživljavanju se gubi kad se analiziraju samo režimi treće generacije. Meta-analiza francuskih autora iz 2006.godine je obuhvatila 11 kliničkih studija faze III sa oko 6600 pacijenata [72]: pokazan je manji rizik od smrti u prvoj godini za platinske režime. ***Preporuke većine vodiča su da prva linija hemioterapije za pacijente sa odmaklim NSCLC trebalo da bude režim kombinovan na bazi platine sa nekim od lekova treće generacije.*** Platinski dubleti se preporučuju jer imaju bolji terapijski odgovor i marginalno bolje ukupno preživljavanje. Neplatinski režimi mogu se upotrebiti kao alternativa platinskim režimima, u prvoj liniji, u slučaju kontraindikacija za primenu platinskih derivata [61].

#### **V Koliko treba da traje hemioterapija u odmaklom NSCLC?**

Ciljevi lečenja odmaklog NSCLC su produženje života i palijacija simptoma a terapijski standard je platinski dublet. ASCO je u vodiču iz 2009. godine [61], kao što je i u većini drugih vodiča, savetovao da terapiju treba prekinuti posle 4 ciklusa ukoliko nema terapijskog odgovora, a da ne treba ordinirati više od 6 ciklusa hemioterapije koja se sastoji od dva citotoksična leka.

#### **VI Ima li danas mesta terapiji održavanja u odmaklom NSCLC?**

Konsolidacija ili terapija održavanja može biti sprovedena aktivnim agensom iz indukcionog režima (continuation-maintenance) ili novim agensom (switch-maintenance) za sve veći broj pacijenata koji ostvare kontrolu bolesti posle standardne prve linije (oko polovine pacijenata danas ne progredira i/ili ne ispolji značajnu toksičnost posle četiri ciklusa primarne hemioterapije).

Mogućnost postizanja dodatne koristi za selekcionisane pacijente podstakla je istraživanja terapije održavanja, poslednjih godina.

U 2009. godini objavljene su dve studije koje doprinose opštem utisku da je switch-maintenance strategija uspešnija i, tako, primenljivija, u održavanju kod pacijenata koji nisu progredirali posle četiri ciklusa primarne hemioterapije: značajnu prednost i u PFS i u ukupnom preživljavanju za pacijente sa ne-skvamocelularnom histologijom koji su primali pemetreksed posle prve linije hemiterapije prema onima koji su dobijali samo BSC; takođe prednost za erlotinib prema BSC u studiji na 889 pacijenata, ali ona je i u PFS i u ukupnom preživljavanju skromnija. Obe studije su tako omogućile registraciju pemetrekseda I erlotiniba za ovu indikaciju kod FDA I EMEA.

Za sada se može zaključiti da produžavanje iste hemioterapije nema opravdanja, održavanje aktivnim agensom iz prve linije (continuation-maintenance) popravља preživljavanje bez znakova progresije, ali ne i ukupno preživljavanje, dok održavanje novim agensom (switch-maintenance) popravља i ukupno preživljavanje, bez kompromitovanja kvaliteta života.

## **VII Klinički parametri prognoze bolesti i predikcije odgovora.**

Klinički prognostički faktori mogu se podeliti na faktore koji potiču od karakteristika pacijenta (performans status, starost i pol pacijenta), karakteristika tumora (stadijum bolesti, histološki podtip), kao i terapijskih faktora, kojima se određuje uticaj primenjenog lečenja na ishod bolesti. U odmaklom NSCLC loš performans status (PS 2-4) ima prognostički značaj, jer je udružen sa kraćim preživljavanjem [73,74]. Zato se danas preporučuje mono-hemioterapija agensom treće generacije za pacijente sa PS2, dok se kod onih sa PS 3 i 4 ne preporučuje citotoksična hemioterapija [75].

Stariji pacijenti su takodje populacija od posebnog interesa, ali se ne savetuje njeno mešanje sa PS2 pacijentima (pokušaj formiranja "populacije sa specijalnim potrebama"), pre svega zato što i među starijima ima onih koji mogu dobro tolerisati platinski dublet, i imati od njega koristi [76]. Za većinu starih pacijenata sa odmaklim NSCLC preporučuje se, ipak, mono-hemioterapija agensom treće generacije (vinorelbin, gemcitabin, docetaksel ili paklitaksel).

Stadijumi IIIb i IV leče se na isti način, i zajedno se smatraju prognostičkim faktorom.

Histološki podtip NSCLC samo je na početku ere hemioterapije ispitivan kao mogući faktor prognoze. U UICC priručniku iz 2006. o prognostičkim faktorima u onkologiji ne spominje se njegov prognostički značaj [77]. Sa uvođenjem biološke terapije raste zanimanje za primenu ovih agenasa u pojedinim podtipovima, pre svega razlike postoje u aktivnosti EGFR TKI između skvamocelularnih i adenokarcinoma. Zapažena je i povećana toksičnost kod pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom na primenu inhibitora angiogeneze.

Poslednjih godina lek pemetreksed se na osnovu predhodno predviđene analize u randomizovanoj studiji treće faze preporučuje za prvu liniju hemioterapije kod adenokarcinoma i krupnoćelijskih karcinoma, dok je gemcitabin bolji izbor za skvamocelularne karcinome.

## **VIII Sekundarna hemioterapija u odmaklom NSCLC**

Progresija bolesti, bilo posle terapijskog odgovora, stabilizacije ili ubrzo po započinjanju terapije, neminovnost je u kliničkom toku odmaklog karcinoma pluća. Mnogi pacijenti i dalje su, međutim, u dobrom PS, i kandidati su za nastavak lečenja.

Sekundarna hemioterapija je praksa od 2000. godine, kada je prvi put pokazana prednost u preživljavanju i kvalitetu života primenom docetaksela  $75\text{mg}/\text{m}^2$  svake tri nedelje nad samo BSC. Za mono pemetreksed je 2004. godine, u dozi od  $500\text{mg}/\text{m}^2$  svake tri nedelje, pokazano da nije inferioran prema docetakselu, i da je njegova primena udružena sa manjom hematološkom toksičnošću, iako razlika u kvalitetu života nije bila značajna.

*Panel eksperata razmotrio je aprila 2007. godine preporuke za hemioterapiju druge linije i složio se da su docetaksel ili pemetreksed kao mono-terapija agensi izbora za neselektovane pacijente sa PS 0-2, posle progresije na platinske dublete* [79]. Sekundarna hemioterapija ima skroman uticaj na prirodni tok bolesti, sa prosečnim RR u 19 studija faze III od 6.8% i medijanom preživljavanja od 6.6 meseci [80], a PS ima značajan uticaj na preživljavanje ovih pacijenata. Selekcija pacijenata je ključna - kako odmeriti optimalno lečenje za pojedinačnog pacijenta. Mali terapijski odgovor, malo usporavanje pogoršavanja kvaliteta života, mali uticaj na preživljavanje, sve to čini jasnom potrebu za boljom selekcijom pacijenata, za sekundarnu hemioterapiju, na osnovu kliničkih parametara prognoze.

## **IX Molekularno ciljana terapija u odmaklom NSCLC**

Novo polje istraživanja, razvoj molekularno ciljanih agenasa za lečenje malignih bolesti našlo je svoje puno opravdanje i u odmaklom NSCLC. Za manje od deset godina kliničkog istraživanja dve klase lekova postigle su značajne rezultate u odmaklom NSCLC: prvi su inhibitori tirozin-kinaze (TKI) receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR), a drugi su monoklonska antitela, i to protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i protiv epidermalnog faktora rasta.

Ekspresija receptora epidermalnog faktora rasta je česta u NSCLC (40-80% pacijenata); erlotinib i gefitinib su mali molekuli koji inhibiraju aktivnost tirozin-kinaze EGFR, i vrlo su široko ispitivani u NSCLC. Erlotinib je u dnevnoj dozi od 150mg pokazao efikasnost u velikoj BR21, placebo-kontrolisanoj studiji faze III, gde je ostvario prednost u preživljavanju nad samo BSC: medijana preživljavanja 6.7 prema 4.7 meseci, i 1-godišnje preživljavanje 31% vs 21% [81].

Značaj ovog rezultata je što je postignut kod 730 pacijenata koji nisu bili kandidati za nastavak hemioterapije, a 50% pacijenata predhodno primilo dve linije hemioterapije. Erlotinib je ostvario i određene koristi u kvalitetu života i u odlaganju pogoršavanja simptoma. Uspeh erlotiniba, kao prvog TKI EGFR koji je popravio preživljavanje posle citotoksične hemioterapije nije ponovio gefitinib, u još većoj, ISEL studiji, faze III, na 1692 pacijenata. „Rehabilitaciju“ gefitiniba najavila je INTEREST studija, publikovana 2008.godine [82], u kojoj je pokazano slično preživljavanje primenom gefitiniba i docetaksela u drugoj liniji lečenja: u neselektovanoj populaciji na 1466 pacijenata je pokazana neinferiornost gefitiniba. Korak dalje načinjen je IPASS studijom, 2009. godine [83], u kojoj je na dalekoazijskoj populaciji od 1217 pacijenata, klinički selekcionisanoj (žene, adenokarcinomi, nepušači) pokazana ne samo neinferiornost gefitiniba prema kombinaciji paklitaksel/karboplatin u prvoj hemioterapijskoj liniji, već i superiornost u preživljavanju bez progresije posle 12 meseci (24.9% vs 6.7%). Mutacija gena za EGFR bila je u studiji snažan prediktor boljeg ishoda, HR 0.48, dok su pacijenti sa wild-type tumorom imali daleko bolji ishod ukoliko su primali hemioterapiju, HR 2.85. Gefitinib je stoga registrovan za novu indikaciju 2009. Godine: lokalno odmakli ili metastatski NSCLC sa aktiviranim mutacijama tirozin kinaze EGFR, u svim terapijskim linijama. Time je gefitinib postao prvi agens u lečenju NSCLC koji je registrovan na osnovu molekularnog markera, mutacije gena za EGFR. I dalje su značajni podaci o kliničkoj selekciji pacijenata, odnosno o analizama rezultata ishoda lečenja za određene podgrupe pacijenata. Tako su ženski pol, histologija adenokarcinoma, daleko-azijski etnicitet i istorija nepušenja povezani sa većim terapijskim odgovorom na erlotinib dok su ženski pol i adenokarcinom povezani sa odgovorom na gefitinib. Danas je ***Gefitinib prva linija terapije Adenokarcinoma i krupnoćelijskog karcinoma pluća ukoliko je pozitivan mutacioni EGFR status. Takođe, inhibitori TK se mogu primeniti i u drugoj i u trećoj terapijskoj liniji.***

Primena bevacizumaba, monoklonskog antitela protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (2005.godine) uspešno kombinovanog sa platinskim dubletom paklitaksel/karboplatin u prvoj liniji hemioterapije (za razliku od jasnog nesupeha TKI u ovoj indikaciji), tako da je medijana preživljavanja bila veća od 12 meseci. Ovaj uspeh studije ECOG 4599 [78] postignut je po cenu znatnih ograničenja u selekciji pacijenata: na osnovu podataka o neprihvatljivoj toksičnosti (krvarenja) kod planocelularnih karcinoma, pacijenata sa značajnim hemoptizijama, metastazama u mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom i na terapiji antikoagulansima, ovi pacijenti nisu uključivani. Postignuta je značajna razlika u terapijskom odgovoru (35% vs 15%), kao i preživljavanju (12.3 vs 10.3 meseci). Naredna, AVAiL studija faze III je poredila dve doze bevacizumaba dodate kombinaciji gemcitabin/cisplatin sa primarnim ciljem produženja vremena do progresije, što je dostignuto (za oko 25%) [84].

Drugo monoklonsko antitelo, cetuksimab, koje blokira ligande na EGFR, takodje se za uspehom kombinuje sa citotoksičnom hemioterapijom; u FLEX studiji dodavanjem ovog antitela vinorelbin/cisplatin hemioterapiji, pokazana je značajna prednost u preživljavanju [85].

Dominantne, dozno limitirajuće toksičnosti TKI kao i antitela protiv EGFR su kožni raš i dijareja, dok je primena bevacizumaba povezana sa povećanim rizikom od krvarenja, hipertenzije, proteinurije.

### **X Individualizacija hemioterapije u odmaklom NSCLC**

Već je bilo govora o selekciji pacijenata na osnovu kliničkih, patohistoloških i molekularnih karakteristika. Do ostvarenja ovog koncepta, moramo govoriti na osnovu poznatih kockica iz mozaika: izgleda da bevacizumab nije terapija izbora za starije od 70 godina zbog povećane toksičnosti, ostaje pitanje njegove primene kod žena; i pemetreksed i bavacizumab su, izgleda, efikasniji kod ne-planocelularnih karcinoma; visok nivo enzima timidilat-sintetaze je udružen sa lošijim odgovorom na antifolate (pemetreksed); najzanimljivije su farmakogenomske studije, jer nam na osnovu ekspresije određenih značajnih gena predikuju ishod lečenja i osetljivost na pojedine citotoksične agense, koji su i dalje oslonac lečenja: najbolje je istražen primer reparatornih gena ERCC1 i RRM1 koji repariraju ekscizije nukleotida, oštećenja koja stvara cisplatin, ali i drugi citotoksični agensi - u studiji Ceppi i sar. iz 2006.godine [86] na 61 pacijentu

koji su primali gemcitabin ili gemcitabin +cisplatin pokazano je da je nizak nivo ovih reparatornih enzima povezan sa boljim preživljavanjem, i to za nizak ERCC1 i kombinovani režim čak 23 prema 12.4 meseca. To čini ERCC1 negativne pacijente dobrim kandidatima za primenu cisplatina i gemcitabina. ERCC1 status je i u multivarijantnoj analizi, zajedno sa PS, terapijskim odgovorom i gubitkom u težini značajno uticao na preživljavanje. Na ovom mestu može se spomenuti i prediktivni značaj ERCC1 u operabilnom NSCLC, jer ERCC1 negativni pacijenti imaju veću korist od adjuvantne hemioterapije, kao prognostički lošija grupa pacijenata [87]. Prognostički, u ranom NSCLC, visok nivo ERCC1 udružen je sa boljim preživljavanjem operisanih pacijenata.

Principi lečenja IV stadijuma NSCLC sumarno prikazani su:

Standardni pristup prvoj liniji hemioterapije kod pacijenata sa odmaklim NSCLC, stadijuma IV, u dobrom performans statusu je kombinacija dva citotoksična agensa sa različitim mehanizmom akcije i profilom toksičnosti. Već dve decenije se zna da je najaktivniji pojedinačni agens cisplatin, i ovaj lek je, uz mogućnost zamene karboplatinom, osnova hemioterapije u ovoj bolesti. Danas su u širokoj upotrebi režimi treće generacije, koji najčešće kombinuju standardnu dozu cisplatina od 75-80mg/m<sup>2</sup> (ili karboplatin AUC 6) sa paklitakselom, docetakselom, gemcitabinom ili pemetreksedom.

Cisplatin je u prednosti nad karboplatinom, u kombinovanju u dublete, u pogledu terapijskog odgovora, a razlika u preživljavanju postoji kod neskvamocelularnih karcinoma, ili kada se kombinuje sa taksanima ili gemcitabinom.

Neplatinski dubleti se mogu primeniti kod pacijenata koji imaju kontraindikacije za primenu platinskih režima. Ovi režimi ostvaruju manji terapijski odgovor od platinskih, i nešto lošije ukupno preživljavanje.

Pacijenti sa performans statusom 2 i lošijim najčešće nemaju koristi od platinskih dubleta, a i toksičnost je kod ovih pacijenata izraženija, pa se za pacijente sa PS 2 preporučuje terapija jednim agensom, najčešće treće generacije. Zbog heterogenosti ove populacije, kao i subjektivnosti u merenju PS, ima u ovoj kategoriji pacijenata koji ni mono hemioterapiju ne mogu podneti, kao što ima i onih koji mogu dobro podneti i imati koristi od platinskog dubleta.

Za pacijente starije od 70 godina važe slične preporuke kao za PS2 pacijente, ali se, ipak, savetuje da se ove populacije u terapijskim preporukama ne mešaju, jer dob sama ne mora uticati na naš izbor mono ili kombinovane hemioterapije. Selektovani stariji pacijenti, dobrog PS i bez komorbiditeta mogu imati koristi od platinskog dubleta kao i mlađji pacijenti, uz rizik povećane toksičnosti. Mlađji pacijenti sa PS2 statusom mogu u podnošenju terapije i ishodu biti inferiorniji od navedene starije populacije pacijenata.

Histološki podtip nesitnoćelijskog karcinoma pluća poslednjih godina dobija na značaju, pre svega u predikciji odgovora na hemioterapiju, što je izraz boljeg poznavanja molekularno-bioloških mehanizama koje ovi podtipovi poseduju. Tako se, na primer, povećana količina enzima timidilat-sintetaze u skvamocelularnim karcinomima dovodi u vezu sa lošijim odgovorom na antifolate (pemetreksed), a ovaj lek se, tako, preporučuje za druge podtipove, pre svega za adenokarcinome pluća gde je pak dokazano bolji efekat.

Prva linija hemioterapije treba idealno da traje do maksimalnog efekta na preživljavanje i palijaciju simptoma, a da bude prekinuta pre neprihvatljive toksičnosti, pogotovo kumulativne. Prekida se u slučaju registrovane progresije, a posle četiri ciklusa u odsustvu terapijskog odgovora. Terapija dubletom ne treba da traje više od šest ciklusa, ev. do najboljeg terapijskog odgovora u slučaju regresije tumora. Terapija održavanja mono agensom, posle četiri ciklusa primarne hemioterapije a bez znakova progresije, jednim iz primenjivanog režima ili novim (continuation ili switch maintenance) još je pod istraživanjem, ali po dosadašnjim dokazima, prednost u preživljavanju je na strani promene leka (switch), i tako su docetaksel i pemetreksed pokazali početne uspehe u primeni terapije održavanja.

Klasična druga linija hemioterapije odmaklog NSCLC, posle progresije na platinski dublet koristi upravo spomenute lekove, docetaksel i pemetreksed, i to kao mono terapiju, kod

pacijenata sa PS 0-2. Sekundarna hemioterapija ima skroman uticaj na tok bolesti, pre svega na ukupno preživljavanje. U obzir svakako dolazi i biološka terapija.

Od molekularno ciljane ili biološka terapije, danas se u odmaklom NSCLC najviše koriste inhibitori tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta (TKI EGFR), koji su pokazali korist u preživljavanju u drugoj i trećoj liniji, u poredenju sa najboljom suportivnom terapijom (erlotinib) kao i neinferiornost prema citotoksičnoj hemioterapiji docetakselom u drugoj liniji (gefitinib). Pacijenti koji imaju mutiran gen za TK EGFR imaju posebno povoljan terapijski odgovor i duže preživljavanje, a na osnovu uspeha gefitiniba kod selekcionisane azijske populacije i boljih rezultata u prvoj liniji, u poredjenju sa platinskim dubletom, ovaj lek je registrovan za lečenje pacijenata sa mutacijama TK EGFR. Klinički prediktori boljeg odgovora na ove lekove su ženski pol, nepušenje, adeno podtip, i azijska rasa ( sa 30% mutacija, u poredjenju sa 10-15% u kavkaskoj). U prvoj liniji lečenja, citotoksičnoj hemioterapiji se mogu dodati monoklonska antitela, bevacizumab (antitelo na vaskularni endotelni faktor rasta, ne primenjuje se kod skvamocelularnih karcinoma) i cetuksimab ( antitelo na EFGR; samo kod EGFR pozitivnih tumora), jer popravljaju rezultate preživljavanja.

**Tabela 10. Najčešće primenjeni hemioterapijski režimi u prvoj liniji**

Režim	Doze	Vremenski intervali primene režima
<b>Cisplatin</b>	75-80mg/ m <sup>2</sup> 1.dan	Na 21 dan
<b>Gemcitabin</b>	1 250 mg/m <sup>2</sup> 1. i 8.dan	
<b>Cisplatin</b>	75-80 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	Na 21 dan
<b>Paclitaxel</b>	135 mg/m <sup>2</sup> /24h 1.dan Ili 175 mg/m <sup>2</sup> /3h 1.dan	
<b>Carboplatin</b>	AUC-6 1.dan	Na 21 dan
<b>Paclitaxel</b>	225 mg/ m <sup>2</sup> 1.dan	
<b>Cisplatin</b>	75 mg/ m <sup>2</sup> 1.dan	Na 21 dan
<b>Docetaxel</b>	75 mg/ m <sup>2</sup> 1.dan	
<b>Cisplatin</b>	70-80 mg/ m <sup>2</sup> 1.dan	Na 28 dana
<b>Vinorelbin</b>	25 mg /m <sup>2</sup> nedeljno	
<b>Cisplatin</b>	75 mg/ m <sup>2</sup> 1.dan	Na 21 dan
<b>Pemetrexed</b>	500mg/m <sup>2</sup> 1.dan	

**Tabela 11. Terapijske opcije druge linije terapije NSCLC**

<b>Terapijske opcije druge linije terapije NSCLC</b>
1. <b>Hemioterapija:</b> Docetaxel ako nije već primenjen u 1. liniji HT Pemetrexed
2. <b>Molekularna terapija</b> (Inhibitori tirozin kinaze): Tarceva, Iressa...(za određene subpopulacije pacijenata zavisno od ekspresije EGFR I td)

## TERAPIJA MIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

Incijalna klinička evaluacija pacijenta sa mikrocelularnim karcinomom pluća podrazumeva najpre preciznu patološku procenu patohistološkog tipa, jer je često mikrocelularni karcinom udružen sa nemikrocelularnim tipom karcinoma pluća. Prognoza mešoviteg histološkog tipa mikro/nemikrocelularnog karcinoma pluća određena je biologijom agresivnijeg mikrocelularnog histološkog tipa, te tumor mešovite histologije treba i u dijagnostičkom i u prognostičkom smislu smatrati mikrocelularnim histološkim tipom. Pre početka terapije potrebno je uraditi kompletne hematološke i biohemijske analize, radiografiju pluća, CT toraksa i gornjeg abdomena, ev. CT mozga i scintigrafiju skeleta. Magnetna rezonanca mozga je potrebna ako CT mozga nije dovoljan za zaključak o prisustvu metastaza.

### ***Proširenost bolesti (stadijum)***

Proširenost mikrocelularnog karcinoma pluća obuhvaćena je definicijom dva stadijuma u sistemu godinama korišćene VALCSG klasifikacije: ograničena bolest (limited disease) i proširena bolest (extensive disease). Ograničena bolest je tumor koji se nalazi u jednom hemitoraksu i može biti obuhvaćen jednim prihvatljivim raditerapeutskim poljem. Podrazumeva ev. prisustvo kontralateralnih hilarnih i/ili ipsilateralnih i/ili kontralateralnih supraklavikularnih nodusa i/ili prisustvo perikardnog i/ili ipsilateralnog pleuralnog izliva bez obira na citologiju [88]. Proširena bolest označava proširenost tumora izvan granica ipsilateralnog hemitoraksa, prisustvo malignog pleuralnog i /ili perikardnog izliva ili prisustvo udaljenih meta promena.

Danas preovladava mišljenja da i mikrocelularni karcinom pluća treba klasifikovati po TNM klasifikaciji kao za nemikrocelularni karcinom pluća koja je razvijena od strane International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). [88]

### ***Dijagnoza mikrocelularnog karcinoma pluća***

#### **Inicijalna evaluacija**

U cilju postavljanja dijagnoze i preciznog određivanja stadijuma sprovodi se inicijalna evaluacija koja obuhvata sprovođenje sledećih analiza i procedura: anamneza i klinički pregled, laboratorijske - hematološke i biohemijske analize, elektrolitski status i laboratorijska procena funkcije jetre, ureja i kreatnin, radiografija pluća, CT pregled toraksa i gornjeg abdomena, NMR mozga ili CT mozga, scintigrafija kostiju i dr.

Ukoliko se inicijalnim ispitivanjem dokaže proširena bolest (ED), primena dopunskih staging procedura je opcionalna. [88]

#### **Dopunska evaluacija**

Torakocenteza ako je prisutan pleuralni izliv na radiografiji pluća, ev. pleuroskopija ili videoasistirana torakoskopija

Prisustvo izliva nije element koji označava proširenu bolest u sledećim slučajevima:

- ukoliko se utvrdi postojanje male količine pleuralnog izliva nedostupne za torakocentezu čak i ultrazvučno ili CT-vođenom punkcijom
- ukoliko su tri citološka nalaza izliva negativni na prisustvo malignih ćelija
- ukoliko izliv nije hemoragičan i ako nije eksudat i klinička procena ukazuje da pleuralni izliv nije povezan sa tumorom

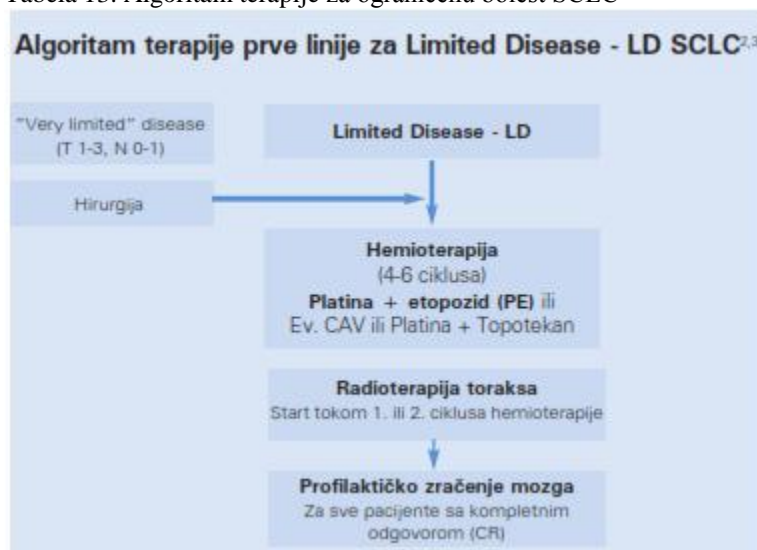
Biopsija kostne srži -inicijalno to nije rutinska procedura,  
 Scintigrafija kostiju i radiografija kostiju zavisno od simptoma ili nalaza,  
 Medijastinoskopija/EBUS, EUS, ev. VATS ukoliko se planira resekcija u ranom stadijumu.

Pacijenti koji imaju bolest stadijuma T1-2, N0 mogu imati korist od hiruške resekcije.

Tabela 12. Algoritam za ograničenu bolest SCLC zavisno od performansa statusa

STADIJUM I (T1-2, N0)				
Bez dokaza proširenosti u medijastinum		Zahvatanje medijastinuma		
Resekcija lobusa i medijastinalnih limfnih nodusa		PS ECOG 0-2	PS ECOG 3-4 zbog tumora	PS ECOG 3-4 ne zbog tumora
N0	Pozitivne N	Hemioterapija Konkurentna radioterapija	Hemioterapija +/- radioterapija	Individualno prilagođeni tretmani i suportivna terapija
hemioterapija	Konkurentna hemioterapija radioterapija +			
OGRANIČENA BOLEST koja nije T1-2, N0				
PS ECOG 0-2		PS ECOG 3-4 zbog tumora		PS ECOG 3-4 ne zbog tumora
Hemioterapija Konkurentna radioterapija/ Sekvencijalna		Hemioterapija +/- radioterapija		Individualno prilagođeni tretmani i suportivna terapija

Tabela 13. Algoritam terapije za ograničenu bolest SCLC



### Hemioterapija

Hemioterapija je esencijalna komponenta optimalnog terapijskog izbora s obzirom na jako izraženu hemo- i radiosenzitivnost ovih tumora.

### **Ograničena bolest**

Primena hemioterapijskog protokola cisplatin i etopozid je najefikasnija u odnosu na druge protokole ili na samostalnu primenu etopozida [89]. Moguća je primena ovog protokola naizmenično sa protokolom CAV (cyclophosphamide+ adriamycine + vincristine). U slučaju primene konkurentne primene hemio i radioterapije (RT), ne preporučuje se CAV protokol zbog antraciklinske kardiotsičnosti. Optimalno trajanje terapije iznosi 4-6 ciklusa (tabela 12,13). [90]

Terapijski standard za pacijente sa ograničenom bolešću (LD) je kombinovano lečenje hemioterapijom i radioterapijom, poželjno konkurentno. Hemioterapijski režim izbora je cisplatin i etopozid. [91]

Kandidati za primenu konkurentne hemioradioterapije zadovoljavaju sledeće kriterijume [88,91,92]: starost ispod 75 g, performans status 0-1, odsustvo značajnih komorbidnih stanja i bolesti, pacijent kod koga po incijalnoj proceni može biti aplikovana planirana radioterapijska doza. U kliničkim trajalima registrovano je bolje preživljavanje pacijenata koji su dobijali konkurentnu hemioradioterapiju u odnosu na pacijente koji su hemioterapiju i radioterapiju dobijali sekvencijalno[92]. Na osnovu rezultata meta analiza konkurentsku primenu radioterapije treba otpočeti pre trećeg ciklusa hemioterapije.[93] Preporučuje se primena konkurentne radioterapije u dozi 45 Gy u tri nedelje, aplikovana dva puta dnevno uz cisplatin i etopozid, ili 40 Gy u tri nedelje, aplikovana jednom dnevno. Konformalna radioterapija se primenjuje sa ciljem smanjenja toksičnosti po zdravo tkivo. Pacijenti koji nisu pogodni za primenu konkurentne hemioradioterapije, treba da budu tretirani sa 4-6 ciklusa cisplatina i etopozida, a potom sekvencijalnom primenom radioterapije. Pacijentima sa bilo kakvim odgovorom na primenu hemioterapije ili sa stabilnom bolešću treba sprovesti profilaktičku kranijalnu iradijaciju. [94]

### ***Radioterapija***

Primena radioterapije kod bolesnika sa ograničenom bolešću sprovodi se sa namerom da se konsoliduje postignuti odgovor na hemioterapiju, poboljša lokalna kontrola bolesti i preživljavanje. Na osnovu rezultata meta analiza podataka o pacijentima sa ograničenom formom mikrocelularnog karcinoma bronha primena radioterapije signifikantno doprinosi poboljšanju lokalne kontrole bolesti i produženju vremena preživljavanja. [95,96] Primenom radioterapije postiže se poboljšanje rezultata stope trogodišnjeg preživljavanja za 5,4% [96], i lokalne kontrole bolesti za 25,3% [95].

Primena radioterapije u kategoriji bolesnika sa ograničenom bolešću podrazumeva definiciju sledećih odrednica:

#### **1. Optimalno vreme primene radioterapije**

Vreme primene tokom perioda tretmana bolesti predmet je analize više kliničkih vodiča o terapiji karcinoma pluća. Rezultati trajala faze III ukazuju da rani početak radioterapije dovodi do poboljšanja lokalne i sistemske kontrole bolesti i produženja prosečnog vremena preživljavanja. [98] uz dokaze o malom, ali signifikantnom produžetku prosečnog vremena preživljavanja u slučaju rane primene konkurentne radioterapije u odnosu na kasnu primenu konkurentne ili sekvencijalne radioterapije.[99], pritom je značajno da se radioterapija primeni unutar 30 dana od početka primene hemioterapije i ako je hemioterapija na bazi cisplatine[99], dok Spiro i sar [101]. potvrđuju značaj rane primene radioterapije, ali tek ako je hemioterapija primenjena u punom trajanju. Preporuke su :

Radioterapija se primenjuje uz hemioterapiju (Cisplatin baziranu ) jer utiče na poboljšanje lokalne kontrole bolesti i ukupno preživljavanje u ograničenoj bolesti mikrocelularnog karcinoma pluća

Rano uključivanje konkomitantne radioterapije unutar prva dva ciklusa hemioterapije kao i trajanje radioterapije unutar 30 dana poboljšavaju efikasnost hemioterapije

#### **2. Optimalna doza, frakcionacija i volumen**

Nema jasnih stavova oko preporučene terapijske doze. Najčešće primenjivane terapijske doze odgovaraju biološki ekvivalentnoj dozi od 40-50Gy konvencionog režima frakcionisanja ili hiperfrakcionisanog 45Gy u 30 frakcija BID režima u 3 nedelje.

Preporučuje se radioterapija 3D konformalnom tehnikom shodno preporukama eksperata i EORTC protokola. [97,102,88]

#### **3. Profilaktička kranijalna iradijacija (PCI)**

Intrakranijalne metastaze su prisutne u više od 50% pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća. U tzv. respondera preporučuje se PCI u cilju smanjenja incidencije moždanih metastaza, a sa osnovnim ciljem produženja života. [88,97,98]

Profilakticka iradijacija celog mozga (PSI ) je preporucena kod svih pacijenata sa kompletnim odgovorom na primenjenu indukcionu terapiju. Optimalne terapijske doze 25Gy u 10 frakcija.



Korist od PCI kod tzv.kompletnih respondera je što dovodi do redukcije pojave meta promena u mozgu za 25%.

### **Hiruško lečenje**

Selekcija pacijenata za hiruršku resekciju i realna korist takve procedure kod pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom bronha nije dovoljno definisana.

Potencijalne indikacije za hiruršku resekciju tumora su [88,91]:

- solitarni periferni nodulus
- stadijum bolesti T1-2, N0 (“very limited disease”)
- rezidualni tumor nakon primene hemioradioterapije u slučajevima tumora mikstne histologije (mikro-non-mikro celularni)

Nakon hirurške resekcije kao inicijalnog pristupa, potrebno je primeniti adjuvantu hemioterapiju. Hirurško lečenje pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom bronha treba razmotriti u sklopu kliničkih trajala. [88,91]

### **Proširena bolest**

Terapijski standard je hemioterapija u kombinaciji platina i etopozid, ali i kombinacija platine sa irinotekanom, kao i CAV protokol dolaze u obzir. Postoji mogućnost i kompletnog odgovora i u ovoj grupi kada je pristup kao i da je u pitanju ograničena bolest. Veliku pažnju treba obratiti i na palijativnu terapiju i suportivnu negu u smislu kupiranja simptoma i kad god je to moguće izbora odgovarajućeg palijativnog lečenja poput RT mozga kod postojanja metastaza u mozgu i sl. (tabela 14)

Tabela 14. Algoritam za ograničenu bolest SCLC zavisno od performansa statusa

<b>PROŠIRENA BOLEST (ED)</b>					
Radiografije kostiju, scintigrafija skeleta, PET scan					
<b>PROŠIRENA BOLEST bez lokalizovanih simptomatskih mesta na kostima. nema dokaza za postojanje meta promena u mozgu</b>		<b>PROŠIRENA BOLEST Lokalizovana simptomatska mesta u kostima</b>		<b>PROŠIRENA BOLEST Moždane metastaze</b>	
PS 0,1	PS ECOG 3-4	SVCS, Opstrukcija lobusa Koštane meta	Kompresija kičmene moždine	asimptomatske	simptomatske
Kombinovana HT BSC	Individualni pristup, Hemioterapija Suportivna terapija	Hemioterapija +/- Radioterapija za koštane meta	Radioterapija Potom sistemska hemioterapija	Hemioterapija prvo, radioterapija mozga	Radioterapija Sistemska terapija

### **Relaps bolesti**

Mikrocelularni karcinom bronha je inicijano hemiosenzitivna bolest, ali je razvoj rezistencije na primenjenu terapiju veliki problem. Veliki broj bolesnika ima relaps bolesti nakon tretmana. Relaps bolesti se očekuje u prvoj godini posle tretmana u oko 80% pacijenata sa ograničenom bolešću i blizu 100% pacijenata sa proširenom bolešću. Pacijenti sa relapsom imaju prosečno preživljavanje oko 4-5 meseci ako budu tretirani sekundarnom hemioterapijom. Kategorije bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha u odnosu na odgovor postignut primenom primarne hemioterapije prikazane su shematski. U slučajevima rezistentnog tumora odgovor na

primenu novog hemioterapijskog agensa iznosi manje od 10%, a ako se progresija javi posle tri meseca po završetku prve linije hemioterapije odgovor na nove lekove u sekundarnoj liniji je do 25%. Preporučena terapija prikazana je na niže navedenoj shemi (tabela 15,16).

Tabela 15. Kratak sumarni pregled opcija lečenja relapsa mikrocelularnog karcinoma bronha

<b>KATEGORIJE BOLESNIKA U ZAVISNOSTI OD ODGOVORA NA PRVU LINIJU HEMIOTERAPIJE</b>			
kategorija	Odgovor posle kompletiranja primarne hemioterapije	Trajanje odgovora	Status bolesti
<b>1. SENZITIVAN</b>	DA (CR ILI PR)	Poslednjih 90 dana i duže	a) bez progresije b) progresija nakon 90-180 dana posle I HT c) progresija posle 180 dana posle I HT
<b>2. REZISTENTAN</b>	DA	< 90 dana po završetku I linije	PROGRESIJA
<b>3. REFRAKTORAN</b>	NE ILI PROGRESIJA U TOKU I LINIJE HT	-	PROGRESIJA

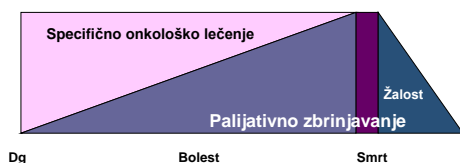
Tabela 16. Terapija druge linije

<b>SEKUNDARNA (SUBSEKVENTNA HEMIOTERAPIJA)</b>	
<b>SENZITIVAN</b>	
a)	-
b)	<b>Topotecan</b> (irinotecan, ciklofosamid/doksorubicin/vinkristin, docetaksel, paklitaksel, gemcitabin, oralni vepezid ili vinorelbin)
c)	Ponoviti terapiju iz primarne linije HT
<b>REZISTENTAN</b>	Ifosfamid, Paklitaksel, Docetaksel, Gemcitabin, Irinotecan, Topotecan

## PALIJATIVNO LEČENJE I ZBRINJAVANJE

Palijativno zbrinjavanje (PZ) je aktivna, sveobuhvatna briga o pacijentima ali i o njihovim porodicama. Kontrola bola i drugih simptoma bolesti kao i psiholoških, socijalnih i duhovnih problema je od vrhunskog značaja. Najnovija saznanja ukazuju da je od prevashodnog značaja za duže preživljavanje i za dostizanje najboljeg mogućeg kvaliteta života da palijativno lečenje i zbrinjavanje započne sa momentom dijagnoze bolesti [103].

### Mesto Palijativnog zbrinjavanja u lečenju malignih bolesti



SZO, 2002

Slika 1.

**Palijativna radioterapija** se primenjuje kod pacijenata sa odmaklom i/ili metastatskom bolešću i sa prisutnim simptomima izazvanim lokoregionalnim rastom tumora (hemoptizije, torakalni bol, dispnea, kašalj ..). Veliki broj randomizovanih studija pokazuje da je palijativna transkutana radioterapija veoma efikasna u palijaciji torakalnih simptoma. Preporuke su:

Palijativna radioterapija se preporučuje pacijentima sa odmaklom i/ili metastatskom bolešću i sa prisutnim simptomima jer poboljšava kvalitet života. [104]

Pacijentima sa očuvanim opštim stanjem, (ECOG Performance statusom 0,1) preporučuje se palijativna radioterapija sa većim brojem frakcija i dozom 30-39Gy/10-13f/2,5n

Pacijentima sa lošijim PS > 1 preporučuju se kratkotrajni režimi frakcionisanja i preporučena doza TD 17Gy u 2 frakcije sa razmakom 7 dana, uz pažljivu zaštitu okolnih normalnih organa – organa od rizika. Palijativni efekat se postiže i sa jednom frakcijom TD 10Gy uz rizik za povećanu toksičnost.

Endobronhijalna brahiterapija (EBRT) se može preporučiti pacijentima nakon sprovedene transkutane radioterapije kod selektovanih pacijenata sa rekurentnim hemoptizijama i endoluminalnim tumorom. Preporučena doza je 2x 7,4Gy jednom nedeljno.

### Palijativno lečenje sindroma VCS

Radioterapija kod bolesnika sa NSCLC i SVCS dovela je do dobrog simptomatskog odgovora u 82% obolelih u trajanju od  $1.7 \pm 0.9$  nedelja (od 3 dana do 4 nedelje).

Osim navedene terapije u slučaju SVCS, predlažu se i drugi modaliteti lečenja koji imaju za cilj redukciju simptoma koji utiču na kvalitet obolelih: steroidi, diuretici, oksigenoterapija, antikoagulantna terapija. Ponekad se kod bolesnika koji su životno ugroženi zbog pojave SVCS ili nisu imali dobar odgovor posle primenjene radioterapije, savetuje stavljanje stenta, a uspešnost tehnike postavljanja stenta opisuje se u 80 – 100% bolesnika. [104]

### Palijativno lečenje metastaza u mozgu

U lečenju bolesnika sa metastazama plućnog karcinoma u mozgu danas je moguće primeniti jednu ili više terapijskih mera: a) sistemski kortikosteroidi, da bi se smanjio edem mozga koji tipično prati intrakranijalne metastaze. Mogu se davati uporedo sa kratkotrajnom višednevnom primenom Manitol ili rastvora hipertone glikoze, b) radioterapija (RT) celog mozga, c) hemioterapija, d) hirurška resekcija metastaze, i e) stereotaktna radiohirurgija. [104]

**Palijativno lečenje metastaza u kostima.** Skeletne komplikacije koje nastaju usled metastaza u kostima su: (jak) bol, patološka fraktura, pršljenski deformitet / kolaps, kompresija kičmene moždine, hiperkalcemija maligniteta. Ciljevi lečenja su: palijacija bola, prevencija fraktura, i očuvanje mobilnosti. [104] Terapijski pristup podrazumeva više opcija:

- a) Palijativna hemoterapija
- a) Farmakološki pristup : analgetici, koanalgetici (bisfosfonati, kalcitonin, kortikosteroidi)
- b) Radioterapija (perkutana)
- c) Hirurgija (hirurške fiksacije, amputacije i dr.)
- d) Različite procedure (perkutane injekcije etanola...)

### Terapija malignih pleuralnih izliva (MPE)

Terapiju treba primeniti kada postoje simptomi bolesti. Pleuralna punkcija je prvi terapijski postupak u tretmanu pleuralnog izliva i neophodna je za procenu brzine i volumena obnavljanja MPE. Ako se MPE ne obnavlja velikom brzinom i velikim volumenom, dovoljne su pleuralne punkcije na 14 ili 21 dan, uz lokalnu instilaciju izabranog antineoplastičnog leka. Ako se MPE brzo i masivno obnavlja, i kada je vodeći simptom dispneja, tada sprečavanje reakumulacije izliva se najbolje postiže obliteracijom pleuralnog prostora - pleurodezom. To je hirurški i medikamentozni pristup koji dovodi do obliteracije pleuralnog prostora (mezotelne skleroze tj. fibroze) izazivanjem snažne zapaljenjske reakcije pleuralnih površina. Podrazumeva drenažu pleuralnog prostora i nakon 72 časa kontinuirane ili intermitentne evakuacije pleuralnog izliva, kada je dnevna evakuacija manja od 60ml, kroz dren se ubacuje sredstvo za skleroziranje (talk, ev. antineoplastični lekovi i antibiotici). Sistemska hemoterapija uvek se primenjuje kod hemosenzitivnih tumora kad to ima smisla. Hirurška terapija MPE (parcijalna pleurektomija, dekortikacija, pleuropulmektomija) ponekad dolazi u obzir. [4,104]

### Palijacija pojedinih simptoma

**Bol** je najčešći i najteži simptom maligne bolesti. Pristup bolesniku sa kancerskim bolom podrazumeva definisanje uzroka bola (tumorska infiltracija; antineoplastična terapija; bol koji nije uzrokovan tumorom ili antineoplastičnom terapijom), patofiziološkog mehanizma nastanka bola (nociceptivni; neuropatski; nociceptivno-neuropatski bol), evaluaciju ponašanja bola u vremenu (akutni i hronični bol) i merenje jačine bola. Prema preporukama SZO, farmakoterapija je osnovna metoda za lečenje kancerskog bola. Koriste se sledeće grupe lekova: 1) neopioidni analgetici; 2) opioidni analgetici; 3) koanalgetici; i 4) lekovi za prevenciju neželjenih dejstava analgetika. Kauzalno lečenje uzroka bola antitumorskom terapijom treba preduzeti kada god je to opravdano i moguće. [104,105]

Slika 2.

#### "PRINCIP STEPENICA" SZO U TERAPIJI KANCERSKOG BOLA



Osnovni principi primene lekova:

“By the mouth” - oralna primena lekova kada je moguće

“By the clock” - u pravilnim vremenskim razmacima, preventivno, ne po potrebi

“By the ladder” - poštovati princip stepenica SZO

“By the individual” - individualni pristup

“Attention to details” - pažnja na detalje

Za lečenje bola male jačine preporučuju se neopioidni analgetici (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, paracetamol); blagi do umereno jaki bolovi leče se slabim opioidnim analgeticima (kodein, tramadol); za lečenje umereno jakog i jakog bola koriste se jaki opioidni analgetici (morfin, metadon, fentanil za transdermalnu primenu). Jako je važno koristiti tzv. ekvivalentske lestvice pri prelasku sa slabih opioida na jake, kao i titraciju brzooslobađajućim morfinom do određivanja odgovarajuće dnevne doze dugodelujućeg morfinskog preparata. Koanalgetici se kombinuju sa specifičnim analgeticima, naročito u lečenju neuropatskog bola ili bola usled koštanih metastaza. Za neuropatski bol na koji opiodi ne deluju dovoljno, lek izbora su antikonvulzivi i antidepresivi. Individualni pristup je neophodan kao i stalna procena efikasnosti i podnošljivosti analgetičke terapije . [105]

**Dispneja.** Uzroci dispnoje su višestruki. Potrebno je definisati uzrok dispnoje, potom sledi primena terapijskih mera kada god je to racionalno i moguće. Lečenje, pri tome, ne sme biti praćeno dodavanjem novih problema, kao što su npr. neželjene posledice lekova koje ugrožavaju život bolesnika. *Opioidni respiratorni sedativi* primenjuju se kod bolesnika kod kojih je bol, sam ili udružen sa izraženom anksioznošću uzrok dispnoje. Najčešće se koristi morfin, eventualno fentanil. Doziranje opioidnih respiratornih sedativa u lečenju dispnoje isto je kao i kad se ovi lekovi primenjuju u lečenju bola. Početna doza morfijuma je 2,5 - 5mg na 4h (5-10mg za one koji ga već koriste) per os, a fentanila 25-100mikrograma. Postepeno se povećava doza leka do postizanja terapijskog efekta. *Neopioidni respiratorni sedativi* primenjuju se kada su anksioznost i agitacija osnovni uzrok dispnoje. Najčešće se koriste benzodiazepini (kratkodelujući lorazepam, dugodelujući diazepam) i fenotiazini (hlorpromazin, haloperidol). *Glikokortikoidi.* Visoke doze sistemskih glikortikoida indikovane su pre svega kod (a) centralnog rasta tumora praćenog stridorom i zviždanjem i u (b) postradijacionom pneumonitisu koga karakteriše progredirajuća dispnoja koja se razvija tokom prvih nekoliko meseci. *Bronhodilatatori.* Mnogi bolesnici imaju udruženu HOBP. U njih je indikovana primena bronhodilatatora sistemskim i inhalacionim putem.

*Supportivne mere* obuhvataju oksigenoterapiju i mere fizikalne terapije. [4,104]

**Kašalj.** Vrste kašlja kod maligne bolesti su: (1) produktivan uz efikasno iskašljavanje, (2) produktivan ali je bolesnik slab da iskašlje, i (3) suv, neproduktivan kašalj. Lečenje kašlja podrazumeva lečenje osnovnog uzroka kad god je to moguće. Palijacija kašlja obuhvata različite terapijske procedure:

A) *Mere koje ne obuhvataju lekove*

- Udisanje slanog rastvora (2-5%) pomoću nebulizera je od koristi za suv kašalj,
- fizikalna terapija (vežbe disanja i posturalna drenaža, izazivanje vibracija idr.),
- inhalacije radi uklanjanja lepljivog sekreta iz gornjih disajnih puteva ,
- adekvatan položaj bolesnika (uspravan kad god je to moguće) i dr.

B) *Farmakoterapija:*

1. Ekspektoransi
2. Opioidi
3. Lokalni anestetici
4. Bronhodilatatori
5. Korikosteroidi. [104]

## Literatura

***Pored navedene literature, sva druga relevantna literatura će biti na sajtu, kao i proširena verzija vodiča***

1. Institut za javno zdravlje Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999-2008, 2010, <http://www.batut.org.rs/>
2. J. Ferlay, D.M. Parkin, E. Steliarova-Foucher. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008, European Journal of Cancer Volume 46, Issue 4, Pages 765-781, March 2010
3. European mortality database - MDB, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2010; <http://data.euro.who.int/hfad/> (July 2010)
4. NCCN Guidelines Version 1.2011. Non-Small Cell Lung Cancer. November 2011.
5. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 2007;132:149-60.
6. Al Jahdali H. Evaluation of the patient with lung cancer. Ann Thorac Med 2008; 3: 74-8.
7. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). Chest 2007; 132; 290-305.
8. Toloza EM, Harpole L, Mc Crory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123: 137-46.
9. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. JAMA 2010; 394(20): 2296-7.
10. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 33(2): 294 - 9.
11. de Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29(1): 26-9.
12. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. JNCI 2007; 99(23): 1753-67.
13. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348: 2500-7.
14. Gómez-Caro A, Garcia S, Reguart N, et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. Eur J Cardiothorac Surg 2010; 37: 1168-74.
15. Melloni G, Casiraghi M, Bandiera A, et al. Transbronchial needle aspiration in lung cancer patients suitable for operation with positive mediastinal positron emission tomography. Ann Thorac Surg 2009; 87: 373-8.
16. Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis lung cancer. Curr Opin Pulm Med 2007; 13: 271-7.
17. Sheski FD, and Mathur PN. Endobronchial ultrasound. Chest 2008; 133: 264-70.
18. Chao TY, Chein MT, Lie CH, Chung YH, Wang JL, Lin MC. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration increases the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions: A randomized trial. Chest 2009; 136: 229-36.
19. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2010; 90(2): 427 - 34.
20. Smulders SA, Smeenk FWJM, Janssen-Heijnen MLG, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. Lung Cancer 2005; 47: 243-51.
21. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: 1-8.
22. Witte B, Messerschmidt A, Hillebrand H, et al. Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal

- lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(2): 343-7.
23. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al. WHO classification of tumors. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press 2004.
  24. Zeng Z, Chen T, Li X, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 800-8.
  25. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer v.2. 2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
  26. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2009; 20(suppl 4): 68- 70.
  27. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now? *J Thorac Oncol* 2009; 4(6): 671-3.
  28. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
  29. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
  30. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non - small - cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
  31. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>
  32. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>
  33. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small - Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009;JCO.2009.2023.5622. Available at: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/JCO.2009.23.5622v2>
  34. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-SmallCell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-4625. Available at: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/28/4617>
  35. 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;311:899-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>
  36. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>
  37. Fernando, HC, Goldstraw, P The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990;65:2503-2506.

38. Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) nonsmall cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599-606.
39. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811>
40. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-3551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
41. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
42. Roth JA, Atkinson EN, Fossella T, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA nonsmall-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1–6.
43. Rosell R, Gumez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA nonsmall-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7–14.
44. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable nonsmall-cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49:13-23.
45. Burdett S, Stewart L, Rydzewska, et al. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in nonsmall cell lung cancer. *J Thoracic Oncology* 2006; 1:611–621.
46. Lim E, Grace Harris G, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol.* 2009;4: 1380–1388
47. Albain, KS, Rusch, VW, Crowley, JT, et al Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery in stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwestern Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892
48. Bueno, R, Richards, W, Swanson, S, et al Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-1831.
49. Robinson LA et al. Treatment of NSCLC – stage IIIA. ACCP evidence based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007; 132: 243-265S.
50. Akhurst, T, Downey, RL, Ginsberg, MS, et al An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;73:259-266.
51. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454-3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177106>
52. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883-5891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941>



53. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004-2010.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
54. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8:116-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026812>
55. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7512.  
Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/7512](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512)
56. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO023--Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl 15):Abstract 7519.  
Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/7519](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/7519)
57. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4397-4404.  
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983107>
58. Stewart LA, Pignon JP: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta analysis using updated individual patient data from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995.
59. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced NSCLC: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26: 4617-4625, 2008.
60. Ranson M, Davidson N, Nicholson M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 92: 1074-1080, 2000.
61. American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Azzoli CG, Baker S JR, Temin C et al, *J Clin Oncol* 36: 6251-6266, 2009.
62. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 ( Suppl 5): v116-v119, 2010.
63. Bunn PA Jr. Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung cancer: Who, What, When, Why? *J Clin Oncol* 20: 23s-33s, 2002.
64. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 19: 1734-1742, 2001.
65. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA et al. Addressing the optimal number of cytotoxic agents in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 624, 2003.
66. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
67. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47:69-80, 2005.

68. Douillard JY, Laporte S, Fossella F et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2: 939-946, 2007.
69. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99:1-11, 2007.
70. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A et al. Platinum-based and non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 357: 1478-1484, 2001.
71. D'Addario G, Pintilie M, Leighl N et al. Platinum-based versus non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23: 2926-2936, 2005.
72. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials, *Lung cancer* 51: 335-345, 2006.
73. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 12: 1667-1670, 2001.
74. Billingham LJ and Cullen MH. The benefit of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 12: 1671-1675, 2001.
75. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2 : Results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 15: 419-426, 2004.
76. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A et al. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: Results of an International Expert Panel. *J Clin Oncol* 23: 3125-3137, 2005.
77. Brundage MD, Mackillop WJ. : Lung cancer, in *Prognostic Factors in Cancer*, edited by Mary K. Gospodarewicz, Brian O'Sullivan and Leslie H.Sobin. 159-163, 2006
78. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 355:2542-2550, 2006.
79. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 3: 430-440, 2008.
80. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thorac Oncol* 2: 402-407, 2007.
81. Shepard FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
82. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 372: 1809-1818, 2008.
83. Mok T, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947-957, 2009..
84. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P et al. A phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 27: 1227-1234, 2009.
85. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an openlabel randomized phase III trial. *Lancet* 373: 1525-1531, 2009
86. Ceppi P, Volante M, Novello S et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 17: 1818-1826, 2006.
87. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355: 983-991, 2006.
88. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer , v. 1.2011

89. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000; 30(1): 23-36
90. Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43(2):223-40.
91. Lim E et al. on behalf of the British Thoracic Society and Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland Lung Cancer Guideline Group: a sub-group of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Guidelines on the Radical Management of Patients with Lung Cancer. *Thorax* 2010; 65 (suppl III): iii1-iii27
92. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-60
93. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 461-73.
94. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84
95. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):890-5.
96. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1618-24.
97. The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network. Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*1999;11(1):S1-S53.
98. Murray N, Coz P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Trils Group. *J Clin Oncol.* 1993, 11: 336-344
99. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation in combined modalitz therapz for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4837-4845
100. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(4):543-52.
101. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis 1. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3823-30
102. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340(4):265-71.
103. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic Non-Small Cell Lung cancer *N Engl J Med.* 2010;363:733-742
104. NCCN. Palliative care v.2. 2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
105. NCCN. Adult cancer pain v.2. 2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)