


Национален експертен борд  **MORE 2010**

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

КЛИНИЧНО РЪКОВОДСТВО

Варна 2010



Анелия Клисарова, д-р, д.м.н., проф.

Медицински университет – Варна

Анна Михова, д-р, д.м., доц.

Военномедицинска академия – София

Боян Балев, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Валентина Цекова, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Царица Йоанна – София

Владимир Канарев, д-р

КОЦ – Пловдив

Владимир Ходжев, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

Галина Кирова, д-р, д.м., доц.

Токуда Болница – София

Георги Калайджиев, д-р, д.м., доц.

СБАЛО – София

Данаил Петров, д-р, д.м.н., проф.

СБАЛББ Св. София – София

Димитър Калев, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Димитър Костадинов, д-р, д.м., доц.

СБАЛББ Св. София – София

Драга Тончева, д-р, д.м.н., проф.

Медицински университет – София

Екатерина Софтова, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Елисавета Вълчева, д-р, д.м., доц.

УНКБ – София

Живка Данчева, д-р

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Красимир Койнов, д-р

УМБАЛ Царица Йоанна – София

Лена Маринова, д-р, д.м., доц.

Медицински университет – Варна

Милена Енчева, д-р

Военномедицинска академия – София

Петър Учиков, д-р, д.м.н., проф.

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

Радослав Радев, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Св. Марина – Варна

Румен Лазаров, д-р

Токуда Болница – София

Светлана Ганчева, д-р

ОДОЗС – София град – София

Татяна Хаджиева, д-р, д.м.н., проф.

УМБАЛ Царица Йоанна – София

Явор Иванов, д-р, д.м., доц.

УМБАЛ Г. Странски – Плевен

Янина Славова, д-р, д.м., доц.

СБАЛББ Св. София – София

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение.....	5
1. Клинично представяне и маршрут на пациента.....	7
1.1. Симптоми и признаци	9
1.2. Насочване към пулмолог	11
2. Диагностични изследвания	13
2.1. Образни изследвания	15
2.1.1. Рентгенография на гръден кош.....	15
2.1.2. Компютър-томография и магнитно-резонансна томография.....	16
2.1.3. Позитрон-емисионна томография	19
2.2. Интервенционални изследвания.....	22
2.2.1. Бронхоскопия.....	22
2.2.2. Автофлуоресцентна бронхоскопия, ендобронхиални ендоезофагеален ултразвук, трансbronхиална аспирационна биопсия.....	24
2.2.3. Торакоцентеза, плеврална биопсия и медицинска торакоскопия.....	28
2.2.4. Цервикална медиастиноскопия/предна медиастинотомия при недребноклетъчен белодробен карцином.....	30
2.2.5. Видео-асистирана торакоскопия при недребноклетъчен белодробен карцином.....	33
2.2.6. Перкутанна иглена биопсия.....	35
2.3. Морфологични изследвания	37
2.3.1. Цитология на храчка и плеврална течност	37
2.3.2. Хистологична диагноза и класификация	39
2.3.3. Имунохистохимично изследване.....	43
2.3.4. Хистологични и имунохистохимични прогностични и предиктивни маркери.....	46
2.4. Генетични прогностични и предиктивни маркери при недребноклетъчен белодробен карцином.....	51
3. Стадиране.....	55
3.1. TNM-стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином.....	57
3.2. TNM-стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином.....	61
3.3. Оценка на пълноформанс статус.....	63
4. Хирургично поведение.....	65
4.1. Кардиологични и белодробни функционални тестове преди резекция.....	67
4.2. Хирургично поведение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	70
4.2.1. Радикална хирургия при стадии I и II.....	70
4.2.2. Видео-асистирана торакална хирургия.....	72
4.2.3. Медиастинална лимфна дисекция.....	74
4.2.4. Резекция при стадий IIIA.....	75
4.2.5. Метастазектомия в стадий IV.....	77
4.3. Хирургично поведение при дребноклетъчен белодробен карцином.....	79
4.4. Поведение при малигнен плеврален излив	81

5. Лъчелечение	83
5.1. Лъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	85
5.1.1. Самостоятелно радикално лъчелечение при стадии I-IIIА-В.....	85
5.1.2. Предоперативно и следоперативно лъчелечение.....	87
5.2. Профилактично краниално лъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином.....	88
5.3. Палиативно лъчелечение.....	90
6. Системна лекарствена терапия	95
6.1. Лекарствена терапия при недребноклетъчен белодробен карцином.....	97
6.1.1. Първа линия системна терапия при стадии IIIВ и IV.....	97
6.1.2. Поддържаща лекарствена терапия.....	100
6.1.3. Втора и трета линия системна терапия.....	102
6.2. Лекарствена терапия при дребноклетъчен белодробен карцином.....	104
6.2.1. Системна терапия при ограничен стадий.....	104
6.2.2. Системна терапия при разпространен стадий.....	106
6.2.3. Втора линия системна терапия.....	108
6.3. Поведение при хематологична токсичност, свързана с лечение на белодробен карцином.....	109
6.4. Поведение при анемия, индуцирана от химиотерапия на белодробен карцином.....	111
7. Комбинирани терапевтични подходи	113
7.1. Индукционно последователно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	115
7.2. Индукционно едновременно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	117
7.3. Адювантно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	119
7.4. Съчетано торакално химиолъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином.....	120
8. Ендобронхиална и съдова терапия	123
8.1. Ендобронхиално лечение: механична дезобструкция, лазер, криотерапия, електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация, ендолуминална брахитерапия.....	125
8.2. Фотодинамична терапия.....	127
8.3. Трахеобронхиално стентирание.....	128
8.4. Поведение при венозен тромбоемболизъм, свързан с белодробен карцином.....	129
9. Най-добри поддържащи грижи	131
9.1. Дефиниция и организация на палиативни грижи.....	133
9.2. Контрол на симптоми: болка, умора, дистрес, кашлица, кръвохрак, задух, загуба на тегло.....	135
9.3. Поведение при метастатична костна болест от белодробен карцином.....	138
10. Последващо наблюдение	139
10.1. Алгоритъм при последващо наблюдение.....	141

Въведение

Настоящото ръководство е консенсусно становище на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на белодробния карцином от осем медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско дружество по белодробни болести, Българско онкологично дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология, Българско дружество по генетика на човека и Българско хирургическо дружество.

Нуждата от национално ръководство за поведение при белодробен карцином е обусловена от клиничната актуалност на този солиден злокачествен тумор за европейската и българската онкология: висока заболяемост (52.5/100 000 в Европейски съюз и 49.8/100 000 в България) и смъртност (48.7/100 000 в Европейски съюз и 44.8/100 000 в България).¹⁻³

Цел на ръководството е да представи съвременните препоръки и алгоритми за клинично поведение при белодробен карцином в есенциална форма, адаптирана за медицинската практика в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при белодробен карцином: пулмолози, гръдни хирурзи, лъчетерапевти, радиолози, нуклеарни медици, патолози, медицински генетици, медицински онколози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.


Документът има препоръчителен характер и неговите становища не са задължителни.

Методи

Ръководството за клинично поведение при белодробен карцином е структурирано в десет раздела. Всеки от тях съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем, който е съставен от поне двама експерта и изцяло се позовава на медицината, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки и акценти за добра практика. Препоръките са описани с четири степени на препоръчителност (A, B, C и D) според Шотландската система за междууниверситетски указания (SIGN) и към тях са добавени акценти за добра практика.⁴

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Най-малко един мета-анализ, системен обзор върху рандомизирани контролирани изпитвания (РКИ) или РКИ, оценени с първо ниво на доказателственост и много нисък риск от субективност, и директно приложими към прицелната популация, <i>или</i>▪ група от доказателства, съставени главно от изследвания, оценени с първо ниво на доказателственост и нисък риск от субективност, директно приложими към прицелната популация и показващи обща съгласуваност на резултатите.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Група от доказателства, включващи изследвания, оценени с второ ниво на доказателственост и много нисък риск от субективност, директно приложими към прицелната популация и показващи обща съгласуваност на резултатите, <i>или</i>▪ калкулирани доказателства от изследвания, оценени с първо ниво на доказателственост.
C	<ul style="list-style-type: none">▪ Група от доказателства, включващи изследвания, оценени с второ ниво на доказателственост и нисък риск от субективност, директно приложими към прицелната популация и показващи обща съгласуваност на резултатите, <i>или</i>▪ калкулирани доказателства от изследвания, оценени с второ ниво на доказателственост и много нисък риск от субективност.
D	<ul style="list-style-type: none">▪ Доказателства от трето (без аналитични изследвания, т.е. описания на случаи или серии от случаи) или четвърто ниво (становище на експерти), <i>или</i>▪ калкулирани доказателства от изследвания, оценени с второ ниво на доказателственост и нисък риск от субективност.

Акценти за добра практика

	Препоръка за най-добър подход, основан на клиничен опит на Експертния борд.
---	---

Литература

1. D'Addario G, et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): iv116-119.
2. Sorensen M, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 4): iv71-72.
3. Bulgarian national cancer registry: Cancer incidence in Bulgaria 2005. Editor: Valerianova Z, Vukov M, Dimitrova N. AVIS-24, Sofia, 2008.
4. Brunelli A, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.

РАЗДЕЛ 1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1. Клинично представяне и маршрут на пациента

1.1. Симптоми и признаци

Явор Иванов, Владимир Ходжев

Клиничните прояви се определят от локализацията и разпространението на тумора. При локален процес най-честите симптоми са свързани с обструкция на големи дихателни пътища, инфилтриране на белодробен паренхим и на съседни структури като гръдна стена, големи съдове и вътрегръдни органи.^{1, 2}

Кашлица. Налице е при 80% от болните с белодробен карцином. Повечето пушачи кашлят поради дразнене на дихателни пътища от тютюнев дим. Уместно е да се търси промяна в честота и сила на кашлицата.

Хриптене и стридор. Свързани са с компресия или обструкция на големи дихателни пътища.

Задух. Появява се в резултат на ателектаза (бронхиална обтурация от тумор), лимфангит, плеврален излив, инфилтриране на гръдна стена. Често се пропуска заради съпътстваща хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или сърдечна недостатъчност.

Кръвохрак. Белодробен карцином трябва да се подозира при кръвохрак у пушачи след 40-годишна възраст, съпътстваща ХОББ и нормална рентгенография на гръден кош.

Пневмония. Частичната или пълна обтурация на бронх от тумор води до развитие на постобструктивна пневмония. Възрастни болни, лекувани за пневмония, трябва да бъдат проследявани със серийни рентгенографии на гръден кош до пълна резорбция на измененията.

Плеврален излив. Резултат е на инвазия на плевра или обтурация на сегментни или лобарни лимфни пътища, проявява се със задух.

Гръдна болка. Приблизително 5% от белодробните тумори инфилтрират гръдна стена. Болката е по-добър индикатор за ангажиране на гръдна стена от компютър-томография (КТ). Наличието на постоянна гръдна болка

изисква провеждане на рентгенография на гръден кош за изключване на белодробен карцином.

Болка в рамо и ръка. Апикално разположени тумори компресират брахиалния плексус, причинявайки болка в рамо или ръка. Откриването им на рентгенография на гръден кош може да е трудно. При болки в рамо и неврологични симптоми е уместно извършване на КТ на гръден кош или по-добре – магнитно-резонансна томография (МРТ).

Синдром на Horner. Този синдром (птоза, миоза и енофталам) е проява на инфилтриране на симпатикусовия ганглий от апикален тумор.

Дисфония. Дължи се на пареза или парализа на гласна връзка поради компресия или инфилтриране на възвратния ларингеален нерв от тумор или метастатични лимфни възли. По-често се наблюдава вляво.

Други симптоми на компресия. Дисфагия (компресия или инвазия на хранопровод), синдром на горна празна вена (компресия или инвазия).

Симптоми и признаци след метастазиране. Проявите са според локализацията, например метастази в мозък (главоболие, неврологични симптоми, снижение на интелекта), метастази в кости (болка, симптоми от компресия на гръбначен мозък), метастази в черен дроб, контралатерални белодробни метастази и др. При болки по кости е уместно извършване на рентгенови изследвания (нативна рентгенография, КТ, МРТ или позитрон-емисионна томография).

Системни паранеопластични симптоми. Загуба на тегло (със или без анорексия), умора и обща отпадналост; ендокринни – синдром на неадекватна хиперсекреция на антидиуретичния хормон (SIADH), хиперкортизолизъм (повишена секреция на адренокортикотропел хормон); специфични неврологични синдроми, като синдром на Lambert-Eaton, периферна невропатия и др.

Барабанни пръсти. Срещат се при много болести, но наличието им винаги включва в диференциална диагноза белодробен карцином.

Хипертрофична остеоартропатия. Периостеално възпаление предизвиква болки, най-често в глезени и колена.

C

- Установяването на един симптом или комбинация от симптоми не може да предскаже наличие на белодробен карцином.



- *Наличие на кръвохрак или един от следните симптоми, персистиращи повече от три седмици и несвързани с друга болест: кашлица, болка (гърдна или в рамо), задух, загуба на тегло, дисфония, барабанни пръсти, метастатични прояви, цервикална или супраклавикуларна лимфаденопатия, изискват насочване на пациента за рентгенография на гърден кош.*

Литература

1. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from www.rcseng.ac.uk. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Methods, Evidence & Guidance.
2. Beckles MA, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003; 123 (1Suppl): 97S-104S.
3. Stöppler MC. Lung cancer. Available at <http://www.medicinenet.com>.
4. Australian government/National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer. 2004. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp97syn.htm>.
5. National Institute for Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer. Methods, evidence & guidance. 2005. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG24>.
6. O'Connell F. Guidelines of clinical management of lung cancer. 2004. http://www.fmj.ie/Archive/Lung_Cancer_Guidelines.pdf.
7. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:1S-19S.

1.2. Насочване към пулмолог

Явор Иванов, Владимир Ходжев

Пациентите с оплаквания от дихателна система обичайно се обръщат най-напред към личен лекар. Когато такъв пациент бъде преценен като рисков за белодробен карцином (виж 1.1), личният лекар трябва да го насочи

за рентгенография на гръден кош. Ако рентгенографията е абнормна, пациентът трябва да бъде насочен към специалист по пневмология и фтизиатрия за потвърждаване на диагноза и стадиране.

D

▪ Пациентът трябва незабавно да бъде насочен към специалист по пневмология и фтизиатрия, ако са налице: (1) кръвохрак; (2) рентгенография на гръден кош, подозрителна за белодробен карцином (вкл. плеврален излив или бавно резорбиращо се, или рецидивиращо засенчване); (3) признаци на обструкция на горна празна вена; (4) стридор.



- *Всеки пациент, който има персистиращ кръвохрак или рентгенография на гръден кош, подозрителна за белодробен карцином, трябва незабавно да бъде насочен към специалист по пневмология и фтизиатрия.*
- *Дори и при нормална рентгенография на гръден кош всеки рисков пациент с необясними и неспецифични симптоми, които биха могли да се дължат на белодробен карцином и продължават повече от шест месеца, трябва незабавно да се насочват към специалист по пневмология и фтизиатрия.*
- *Желателно е консултацията от специалист по пневмология и фтизиатрия да се осъществи в период от две седмици от деня на насочване.*

Литература

1. Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. First published 2005. www.sign.ac.uk.
2. Fergusson RJ, et al. Milroy on behalf of the Scottish Cancer Trials Lung Group and the Scottish Cancer Therapy Network Lung cancer: the importance of seeing a respiratory physician. *Eur Respir J* 2003; 21: 606-610.
3. National Institute for Clinical Excellence. The diagnosis and treatment of lung cancer. Methods, evidence&guidance. 2005 <http://www.nice.org.uk/guidance/CG24>
4. O'Connell F. Guidelines of clinical management of lung cancer, 2004. http://www.imj.ie/Archive/Lung_Cancer_Guidelines.pdf.
5. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
6. Moody A , et al Delays in managing lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 1-3.
7. Myrdal, et al. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 45-49.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

РАЗДЕЛ 2

ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

2. Диагностични изследвания

2.1. Образни изследвания

2.1.1. Рентгенография на гръден кош

Елисавета Вълчева, Галина Кирова

Рентгенография на гръден кош (РГК) е първи образен метод на изследване при съмнение за белодробен карцином. Изобразява се като белодробно огнище (лезия, нодул) или инфилтративно засенчване, хиповентилация,

ателектаза, медиастинална лимфаденопатия, плеврални изливи. Преглед на литературата за периода 1964-2003 г. установява малък брой проучвания върху специфичността и чувствителността на метода при пациенти с различни стадии и хистологични подвидове.¹⁻⁵ Работни групи по проблема считат, че РГК е препоръчителна като първи метод на избор, определящ избора на следващи стъпки в диагностичния алгоритъм.^{1, 3}

D

- Пациенти с кръвохрак са показани за незабавна рентгенография на гръден кош.
- Рентгенография на гръден кош е препоръчителна при следните клинични симптоми, персистиращи повече от три седмици: кашлица или промяна в характера на хронична кашлица, неясна гръдна болка, загуба на тегло, костни болки.

Акценти за добра практика



- Рентгенография на гръден кош е задължителна при следните клинични симптоми, персистиращи повече от три седмици: кръвохрак, кашлица или промяна в характера на хронична кашлица, неясна гръдна болка, загуба на тегло, задух.

Литература

1. Rivera MP, et al. Diagnosis of lung cancer. The guidelines. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl):1295-1365.
2. Yamashita K, et al. Solitary pulmonary nodule preliminary study of evolution with incremental dynamic CT. *Radiology* 1995; 194 (2): 399-405.
3. Maskell NA, Butland RI. BTS guideline for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax* 2003; 58 (Suppl. 2): 8-17.
4. JEMAL A, et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
5. Mike P, et al. Staging small-cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus international association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271-276.

2.1.2. Компютър-томография и магнитно-резонансна томография

Галина Кирова, Елисавета Вълчева

Компютър-томографията (КТ) на гръден кош има висока чувствителност – 89-100%, относително ниска специфичност – 56-63% и ниска негативна предсказваща стойност – 60-100%.¹ Проучвания върху морфологичната характеристика на солитарни белодробни нодули (СБН) със спирална КТ и мултидетекторна компютър-томография (МДКТ) установяват чувствителност съответно 89% и 91% и специфичност съответно 61% и 57%.² При недостатъчна сигурност на морфологични белези нарастването на лезиите може да се използва като по-надежден критерий. Повторното сканиране показва честота на нарастване като маркер за малигненост на СБН – специфичност и чувствителност до 100%.³ Компютър-томография с контрастно усилване показва чувствителност и специфичност на метода при СБН – 88-100% и 36-76.9% респективно. Позитивната и негативната предсказващи стойности са 62.3-90.2% и 71.4-100%.^{4, 5} Компютър-томографията е с висока чувствителност, позволяваща детайлна информация за анатомична локализация, но с ниска специфичност. Методът е подходящ за съставяне на диагностичен план, предшестваш бронхоскопия или друга биопсична процедура. Проучвания не показват предимства на магнитно-резонансна томография (МРТ) спрямо КТ.^{6, 7}

Протокол за компютър-томография. Противопоказани за аплициране на контрастна материя са лица с алергия към йодни препарати или бъбречна недостатъчност. За диагностика и стадиране се сканират последователно гръден кош и горен абдомен. Гръден кош се сканира от горна апертура до най-ниско ниво на костодиафрагмален синус в еквилибрационна фаза на контрастиране (равномерно и задоволително контрастиране на всички съдови структури на медиастиnum и сърце). Горен абдомен се сканира от най-висока част на диафрагмални куполи до долен ръб на черен дроб или горна илиачна криста. Първата фаза на изследване се изпълнява в късна артериална фаза, а втората – в портална фаза на контрастиране. Аплицират се 100 ml контрастна материя със

скорост 3-3.5 ml/sec за едновременна оценка на чернодробния паренхим. Оценката на образите се прави отделно на белодробен, медиастинален и костен прозорци.

Анализ на образно изследване. *Първичен тумор:* (1) размери; (2) локализация (дъл, сегмент); (3) локално разпространение: (i) отношение към плевра (медиастинална, интерлобарна, костална, диафрагмална); (ii) некроза, кавитация; (iii) инвазия на медиастиnum; (iv) инвазия на гръдна стена; (v) разстояние на тумор до карина; (vi) ателектази; (vii) сателитни нодули в същия лоб, в други ипсилатерални лобове, в контралатерален бял дроб; (viii) плеврална и перикардна реакция. *Медиастинални лимфни възли:* описват се според разположението (по IASLC Lymph Node Map 2009) с минимален и максимален диаметър. *Метастази:* (1) черен дроб; (2) надбъбречни жлези; (3) огнищни лезии в бели дробове; (4) кости; (5) меки тъкани; (6) мозък.

Протокол за компютър-томография на главен мозък. Назначава се при централномозъчни симптоми и/или при пациенти с аденокарцином, стадиран над T1N1, и при стадиране на дребноклетъчен карцином. Последователно се провеждат нативна и контрастна серия. Контрастната започва на 3-5 min след аплициране на контраста.

Анализ на образно изследване. *Интрааксиални структури:* мозъчен паренхим – супра- и субтенториално. *Екстрааксиални структури:* (1) вентрикулна система; (2) мозъчни обвивки; (3) кости (внимание към кости на черепна основа).

Оценка на T-стадий. Вид на тумор. Компютър-томографията показва висока чувствителност при ранна диагноза, скрининг и своевременно установяване на стадий I. Добра е корелацията между хистологична характеристика и вид на изображение.²⁻⁵ Притежава по-висока чувствителност от позитрон-емисионната томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ) при ранно диагностициране на огнищни лезии под 10 mm.⁶⁻⁹ Средната чувствителност на метода варира между 89% и 99% при ниска специфичност – 56-63% и негативна предсказваща

стойност – 60-100%.¹ **Размер на туморна формация.** Доказана е зависимост между размер и прогноза.¹¹ Достатъчно е рутинно измерване на аксиални размери на формацията. При неоперативно лечение триизмерната обемна оценка е по-достоверна за контрол на отговора към химио- и лъчетерапия.

Ангажиране на околни структури. Определя операбилността и диференцирането на стадии I-II от III-IV. Компютър-томографията показва различна чувствителност и специфичност в зависимост от оценяваната структура, но позитивната предиктивна стойност е ниска. Магнитно-резонансната томография не показва по-добри общи резултати и се препоръчва, когато КТ е контраиндицирана или при ангажиране на горна торакална апертура, големи съдове, перикард, сърце, трахеобронхиално дърво, плеври (установяване на плеврален излив не е доказателство за метастази в плевра), гръдна стена, диафрагми, гръбначен стълб. **Оценка на сателитни нодули:** (1) в същия лоб; (2) в друг ипсилатерален лоб; (3) в контралатерален бял дроб.

Оценка на N-стадий. Вероятността за метастатично ангажиране при размери под 10 mm е 7% и 55-65% при размери над 10 mm. Компютър-томографията не е метод за самостоятелна оценка и резултатите не изключват оперативна интервенция.

Оценка на M-стадий. При диагностициране в около 40% от пациентите

се установяват далечни метастази, най-често в надбъбречни жлези, черен дроб, мозък, кости, по-рядко – бъбреци, сърце и перикард. В стадий III се установяват 15-30% окултни метастази, поради което е препоръчително търсенето им в: (1) гръдна стена и ребра; (2) сърце; (3) черен дроб; (4) надбъбречни жлези; (5) бъбреци; (6) главен мозък; (7) кости.

Функционална компютър-томография. Прилага за предварителна оценка на посттерапевтична функционална компетентност на белодробния паренхим (преценка на баланс между онкологична резектабилност и запазване на функционални резерви на бял дроб: (1) анатомична оценка на сегменти, които ще бъдат запазени след хирургична интервенция; (2) количествено изследване за оценка на остатъчна белодробна функция след лобектомия или пулмонектомия при анатомични промени и придружаващи белодробни болести (емфизем, бронхиектазии, фиброза).

Постоперативна оценка и проследяване. При проследяване, независимо от типа на проведено лечение, се препоръчва контролна КТ на гръден кош и горен абдомен веднъж на всеки шест месеца през първите две години и веднъж годишно в последващия период. Компютър-томография на главен мозък се препоръчва при пациенти с аденокарцином и при всички с клиничен стадий III-IV.

В

- Компютър-томография на гръден кош и горен абдомен е задължителна стъпка за диагноза и TNM-стадиране.
- При оценка на N-стадий компютър-томографията не е самостоятелен метод и не изключва хирургично третиране.
- Компютър-томография на главен мозък е препоръчително изследване при пациенти с: (1) с главоболие или други неврологични симптоми, (2) с аденокарцином в стадий N2, обсъждан за хирургично лечение, и (3) при стадиране на дребноклетъчен карцином.
- Магнитно-резонансна томография не е препоръчителен метод за рутинна оценка на T- и N-стадий с изключение на случаи с тумор тип *Pancoast*. Методът може да се прилага като алтернативен при пациенти с противопоказия за аплициране на йодна контрастна материя при компютър-томографско изследване.
- Магнитно-резонансна томография е метод на избор за доказване или отхвърляне на метастатични лезии в кости, мозък и надбъбреци.

Акценти за добра практика



- Компютър-томография е първи метод на избор след конвенционално рентгеново изследване, суспектно за торакален тумор.
- Магнитно-резонансната томография няма предимства пред компютър-томография при T-стадиране.
- Магнитно-резонансната томография е метод на избор при уточняване на характера на метастатични лезии.

Литература

1. Laroche C, et al. Role of CT scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer. *Thorax* 2000; 55 (5): 359-363.
2. Auerbach O, et al. The changing pattern of lung carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 1973-1977.
3. Noguchi M, et al. Small adenocarcinoma of the lung: histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75:2844-2852
4. Aoki T, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas; CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 763-768.
5. Lee KS, et al; T1 Non-Small Cell Lung Cancer: Imaging and Histopathologic Findings and Their Prognostic Implications. *Radiographics* 2004; 24: 1617-1636.
6. Marom EM, et al. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223: 453-459.
7. Shim SS, et al. Focal parenchymal lung lesions showing a potential of false-positive and false-negative interpretations on integrated PET/CT. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 639-648.
8. Port JL, et al. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1611-1615.
9. Gould MK, et al. Accuracy of PET for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-924.

2.1.3. Позитрон-емисионна томография

Анелия Клисарова, Живка Данчева


Позитрон-емисионната томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ) е мултимодална техника, която комбинира нискодозова компютър-томография (КТ) и позитрон-емисионна томография (ПЕТ). Изборът на метода се обсъжда заедно с конвенционални изобразяващи техники при начална диагноза¹, стадиране²⁻⁴, прогноза⁵, установяване на рецидив⁶, планиране на лъчелечение⁷ и оценка на терапевтичен отговор.⁸ Сканирането с глюкозен аналог (2-¹⁸F-флуоро-2-деокси-D-глюкоза, FDG) се основава на засилен глюкозен метаболизъм в туморните клетки и представлява анатомично-метаболитен изобразяващ метод: КТ предоставя анатомична информация, а ПЕТ – информация за метаболизма. Благодарение на тези характеристики

ПЕТ/КТ има по-висока чувствителност, специфичност и точност, сравнен с останалите неинвазивни образни методи.^{5, 8, 9} Проспективни проучвания, сравняващи метода с други образни подходи и хистология, доказват, че мултимодалната ПЕТ/КТ достоверно увеличава броя на правилно стадирани недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК).¹⁰ Чрез правилно стадиране, постигнато с ПЕТ/КТ, може да бъде избегнато ненужно лечение. Методът не се препоръчва при рутинно стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК).¹¹ Препоръчва се за оптимизиране на клиничен мишенен обем в лъчелечение, както и при случаи със значителна ателектаза и при контраиндикации за прилагане на интравенозен контраст при диагностична КТ.⁵ Обсъжда се и за характеризирание на солитарни белодробни лезии, но се изисква хистологично потвърждение. При позитивен ПЕТ/КТ на неподозирана лезия се налага биопсия или проследяване.⁸

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Позитрон-емисионната томография/компютър-томография е метод на избор за медиастинално и екстраторакално стадиране при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, стадирани с компютър-томография, когато се обсъжда хирургично лечение.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ При недребноклетъчен белодробен карцином, показан за радикално лъчелечение по компютър-томографски данни, се препоръчва предварително провеждане на позитрон-емисионна томография/компютър-томография.▪ При пациенти с белодробен карцином след радикално лечение не се препоръчва рутинно проследяване с позитрон-емисионна томография/компютър-томография.▪ Позитрон-емисионна томография/компютър-томография не се препоръчва за рутинно стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином.

C	<ul style="list-style-type: none">▪ Позитрон-емисионна томография/компютър-томография е показана за изследване на солитарна белодробна лезия при съмнителни компютър-томографски данни, основани на размер, вид и разположение, когато биопсичното изследване е невъзможно или хистологията е несигурна.▪ При недребноклетъчен белодробен карцином с негативна компютър-томография на медиастиnum (с изключение на малки периферни тумори) е уместно провеждане на позитрон-емисионна томография/компютър-томография.▪ При бронхиолоалвеоларен карцином (компютър-томографски промени тип „матово стъкло“ или при пневмонично уплътнение) резултатите от позитрон-емисионна томография/компютър-томография могат да са фалшиво негативни и налагат допълнителни диагностични тестове.▪ Позитрон-емисионна томография/компютър-томография не е подходяща за характеризиране на лезии с размер под 8-10 mm.▪ При локално авансирал недребноклетъчен белодробен карцином за търсене на далечни метастази се препоръчва изследване с позитрон-емисионна томография/компютър-томография и изследване на главен мозък с магнитно-резонансна томография.
D	<ul style="list-style-type: none">▪ Преди решение за хирургично лечение при недребноклетъчен белодробен карцином с несигурна хистология и с компютър-томографски данни за стадий N2-3 (в 1-2 групи лимфни възли) се препоръчва провеждане на позитрон-емисионна томография/компютър-томография.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Позитрон-емисионна томография/компютър-томография е уместна при всички пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином за търсене на далечни метастази преди избор на лечение.</i>▪ <i>Позитрон-емисионна томография/компютър-томография, негативна за медиастинални лимфни възли при периферен недребноклетъчен белодробен карцином с T1 тумор, има висока диагностична стойност.</i>▪ <i>Позитрон-емисионна томография/компютър-томография може да се използва за характеризиране на единични белодробни лезии с размер над 10 mm.</i>▪ <i>Позитрон-емисионна томография/компютър-томография може да се използва за оценка на отговор от системна терапия (сравнена с претерапевтично сканиране) и при подозиран рецидив в третирана област.</i>
---	--

Литература

1. Herder GJ, et al. POORT Study Group. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (12): 1800-1806.
2. Ung YC, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care, 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (23): 1753-1767.
3. Alongi F, et al. Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Tumori* 2006; 92 (4): 327-333.
4. Viney RC, et al. Randomized controlled trial of the role of positron emission tomography in the management of stage I and II non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2357-2362.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010, Non-small-cell Lung Cancer.
6. Bury T, et al. Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1999; 14: 1376-1380.
7. Bradley JD, et al. Implementing biologic target volumes in radiation treatment planning for non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45 (S1): 96S-101S.
8. Maziak DE, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151 (4): 221-228.
9. Gould MK, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285 (7): 914-924.
10. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary, ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
11. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from www.rcseng.ac.uk.

АВТОРСКИ ПРАВА — НЕ МОЖАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ ИЛИ ВОЗМОЖАВА

2.2. Интервенционални изследвания

2.2.1. Бронхоскопия

Димитър Костадинов, Милена Енчева

Бронхоскопия и диагноза. Бронхоскопия (ригидна и флексибилна) е основен интервенционален метод за установяване на белодробен карцином при пациенти без противопоказания, подписали информирано съгласие за провеждане. Диагностичната стойност зависи от локализацията на основния тумор. Централни лезии (проксимално от сегментен бронх) се представят като екзофитни ендобронхиални маси, туморна инфилтрация на бронхиална стена или външна компресия от перибронхиална маса.² Методът има добра диагностична чувствителност при централни лезии (83-88%).¹ При бронхоскопия се препоръчва прилагане на комбинация от щипкова биопсия (ЩБ), четкова биопсия (ЧБ), трахеален или бронхиален лаваж (ТЛ, БЛ) и бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ), трансbronхиална аспирационна биопсия (ТБАБ).² Най-висока е диагностичната стойност на щипковата биопсия – 50-92%.^{1, 2} Препоръчва се извършване на поне три щипкови биопсии.² При видими лезии диагностичната стойност на четковата биопсия е средно около 60% (23-92%).^{1, 2} Трахеалният лаваж,

БЛ и БАЛ допринася за цитологична диагноза на белодробен карцином. Трансbronхиалната аспирационна биопсия при ендобронхиални изменения е със средна диагностична стойност 78.3%, а при субмукозни лезии – 69.7%.^{2, 5} За оптимизиране на диагностичната стойност се препоръчва комбинация от гореизброените методи.² Флексибилната бронхоскопия има по-ниска диагностична чувствителност при периферни в сравнение с централни лезии. Въпреки че флуороскопията може да подобри диагностичната стойност, при периферни лезии резултатите са по-добри при трансторакална аспирационна биопсия (ТТАБ).^{1, 2} Трансbronхиалната аспирационна биопсия има най-голяма полза при диагноза на карциномен лимфангит.²

Бронхоскопия и стадиране. Методът позволява оценка на локализация и разпространеност на ендобронхиални лезии. С оценка на гласни връзки се търси наличие на парализа, която е доказателство за медиастинална инвазия и неоперабилност (при корелация с образни изследвания). Недребно клетъчен белодробен карцином, който обхваща карина, се определя като T4 и е неподходящ за оперативно лечение. Ако туморът е на разстояние < 2 cm от карина, се стадира като T3, а > 2 cm се определя като T2.^{2, 3}

АБТ
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯВА

C

- Извършване на бронхоскопия е препоръчително при пациенти със suspectен централен белодробен карцином за потвърждаване на диагнозата. В случай на недиагностични, но suspectни резултати е препоръчително извършване на последващи диагностични изследвания.
- Стандартна бронхоскопия се препоръчва при пациенти с установена тежка дисплазия, карцином *in situ* или suspectни за карцином клетки от цитология на храчка, но без локализиращи абнормни лезии от образни изследвания. Препоръчително е прилагане на автофлуоресцентна бронхоскопия.
- При ендоскопски видими тумори се препоръчва прилагане на повече от един вид биопсични методи (щипка, четка, лаваж, трансторакална аспирационна биопсия), за да се оптимизира чувствителността на изследването.
- Чрез бронхоскопия може да се установи диагноза при периферни лезии, въпреки че трансторакалната иглена биопсия е предпочитан подход.
- При пациенти с позитивна позитрон-емисионна томография е препоръчително извършване на хистологично/цитологично изследване за потвърждаване на стадий N2-3.

Акценти за добра практика



- При пациенти с клинични признаци и образни данни, suspectни за белодробен карцином, препоръчително е извършване на конвенционална диагностична бронхоскопия.
- Приоритет на конвенционалната бронхоскопия е доставяне на адекватен материал за цитологично/хистологично изследване с цел морфологична диагноза чрез комбинация от биопсични методи.
- При периферни белодробни лезии е препоръчително биопсичните изследвания да се извършват с помощта на флуороскоп.
- Точният ендоскопски стадий на белодробния карцином повлиява последващото терапевтично поведение.

Литература

1. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005.
2. Navani N, Janes SM. Diagnostic endoscopic investigations in lung cancer. Thoracic Malignancies. *Eur Respir Mon* 2009; 44: 136-149.
3. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
4. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Methods, Evidence and guidance. London, UK 2005.
5. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 202S-220S.

2.2.2. Автофлуоресцентна бронхоскопия, ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук, трансbronхиална аспирационна биопсия
Димитър Костадинов, Милена Енчева

Автофлуоресцентната бронхоскопия (АФБ) и ендоскопският (ендобронхиален и езофагеален) ултразвук (ЕБУЗ и ЕУЗ) са стандартизирани диагностични интервенционални процедури за ранна диагноза и стадиране на белодробен карцином.^{1, 3} Осигуряват информация извън визуалното поле на конвенционална бронхоскопия: премалигнени или ранни малигнени лигавични трансформации с АФБ; структурни характеристики на стена на дихателни пътища (ДП) и прилежащите ѝ тъкани с ЕБУЗ и/или ЕУЗ.¹ Въведени са техники, които подобряват резолюцията на стандартна видеоендоскопия и установяват ранни промени (с размер до няколко милиметра) в лигавицата на централни ДП – високоувеличителна ендоскопия, изобразяване през филтър с ограничена светлинна дължина (largo band imaging, NBI), спектрална бронхоскопия, оптична кохерентна томография (OCT) и конфокална микроендоскопия.² Преинвазивните лезии и ранните стадии на белодробен карцином – дисплазия, карцином *in situ* (CIS) и микроинвазивни карциноми – демонстрират неустойчива флуоресценция в сравнение с нормална тъкан при осветяване със синя светлина, затова нормалната лигавица изглежда зелена, а патологичните зони са морави.⁴ Комбинацията от бронхоскопия с бяла светлина и АФБ превъзхожда самостоятелно прилагане на бронхоскопия в установяване на преинвазивни лезии. Автофлуоресцентната бронхоскопия има ниска положителна предсказваща стойност – 25.1% и ниска специфичност – 58.4%.⁵ Рискът от развитие на белодробен карцином при пациенти с тежка дисплазия е 33% за една година и 54% за две години, но една част от лезиите регресират без лечение⁴, поради което най-подходящото поведение остава неутвърдено, а ролята на АФБ е недостатъчно изяснена. Методът се препоръчва за проследяване на вече установени дисплазия (умерена и тежка), CIS и туморни клетки в храчка, особено при нормална находка от бронхоскопия с бяла светлина.⁴ При обсъждане за дефинитивно ендобронхиално лечение на

ранен стадий с АФБ може точно да се определи размер и граници на лезии, което е невъзможно чрез конвенционална бронхоскопия с бяла светлина.³

Трансbronхиална аспирационна биопсия (ТБАБ). Чрез сляпа ТБАБ се пунктират уголемени лимфни възли, установени с компютър-томография или позитрон-емисионна томография (PET).⁴ Позволява цитологично (с игла 22 gauge) и хистологично (с игла 18 или 19 gauge) изследване. Чувствителността на техниката е ниска – 39%.⁴ Метод, повишаващ диагностичната стойност на ТБАБ, е бърза оценка на биопсии от опитен цитолог на място (rapid on-site evaluation, ROSE). Незабавното оцветяване (модификация по *May-Grunwald-Giemsa*) на препаратите позволява бърза преценка за малигнени клетки или потвърждаване на адекватност на материала чрез установяване на лимфоцити.⁴ Най-голяма е диагностичната полза при биопсия на лимфни възли с големина > 1 cm в дясна паратрахеална и субкаринална зона.⁶ Оценка чрез ТБАБ (особено с ROSE) е с ниска себестойност и добре понасяема процедура. Позитивни резултати от ТБАБ в комбинация с PET могат да предотвратят следващи инвазивни изследвания. При негативни или недиагностични резултати от ТБАБ са задължителни допълнителни диагностични изследвания.^{3, 4}

Ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук. Това са минимално инвазивни техники за диагноза и стадиране на белодробен карцином. Чрез ЕБУЗ се визуализират слоевете на бронхиална лигавица и се диференцират съседни туморни маси, лимфни възли и съдови структури. Ултразвуковите данни за лигавицата осигуряват разграничаване на непосредствена туморна инвазия от външна компресия и определят дълбочина на ендобронхиален неопластичен растеж (от значение за последваща хирургична резекция или ендобронхиално лечение).¹ Методът може да оценява терапевтичен успех след ендоскопско лечение на CIS.^{1, 4} Много проспективни проучвания документират висока чувствителност (до 95.7%), висока специфичност (100%) и висока степен на точност (89-97%) на ЕБУЗ-направявана иглена аспирационна биопсия. Използва се за диагноза и биопсия на уголемени медиастинални лимфни възли с размер < 5 mm.¹ Първоначално се биопсират

групи лимфни възли, които определят N3-метастази (контралатерални медиастинални и хилусни), последвани от лимфни възли N2, а накрая – ипсилатерални хилусни лимфни възли. Така се избягва контаминация, водеща до фалшиво положителен авансирал N-стадий. Диагностичната стойност нараства при поне три проби от възел.⁴ Методът на ЕБУЗ-ТБАБ позволява достъп до горни и долни паратрахеални, субкаринални и хилусни лимфни възли с чувствителност до 98%.⁷ Негативните резултати трябва да се последват от инвазивно медиастинално стадиране.^{4, 7} Чрез ЕБУЗ-ТБАБ се осигурява диагноза и на паратрахеални и парабронхиални лезии, невидими при конвенционална бронхоскопия. При използване на мини сонда ЕБУЗ-ТБАБ се прилага и за диагноза на периферни лезии при пациенти с противопоказания или с технически невъзможна трансторакална

аспирационна биопсия (ТТАБ).⁴ Ендоезофагеалният ултразвук с аспирационна иглена биопсия (ЕУЗ-ИБ) позволява минимално инвазивен достъп до леви паратрахеални, субкаринални и параезофагеални лимфни възли, както и до групата в аортопулмоналния прозорец. Разширен е и достъпът до лимфни възли от целиачна ос, ляв лоб на черен дроб и лява надбъбречна жлеза, което има ключова роля за диагноза и стадиране на белодробен карцином.⁴ Чувствителността на метода е средно 84% (45-100%), а специфичността – 99.5%.⁸ Комбинацията от ЕБУЗ и ЕУЗ осигурява минимално инвазивно стадиране на целия медиастиnum, с изключение на парааортални лимфни възли, които лежат предно и латерлно спрямо възходяща аорта и аортна дъга. Комбинацията достига диагностична точност почти 100%.⁴

С

- **Автофлуоресцентната бронхоскопия се препоръчва при тежка степен на дисплазия, карцином *in situ* или suspectни туморни клетки в храчка, но без локализиран абнормни лезии на образни изследвания след стандартна бронхоскопия.**
- **За потвърждение на N2-3 при уголемени медиастинални лимфни възли (без далечни метастази) се препоръчват ендобронхиаленултразвук-трансbronхиалнааспирационнабиопсия,ендоезофагеаленултразвук-трансезофагеалнааспирационна биопсия според опита и уменията на медицинския център.**
- **При периферен тумор в клиничен стадий I, при който позитрон-емисионната томография показва натрупване в медиастинални лимфни възли (без далечни метастази), се препоръчва ендобронхиален ултразвук-трансbronхиалнааспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеалнааспирационна биопсия, като алтернатива на медиастиноскопия.**

D

- Радиална сонда на ендобронхиален ултразвук може да увеличи диагностичната стойност на флексибилната бронхоскопия при периферни лезии с размер < 20 mm. Препоръчително е прилагане на ендобронхиален ултразвук преди извършване на трансторакална иглена аспирационна биопсия.
- При карцином в ляв горен лоб е препоръчително инвазивно медиастинално стадиране с ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия или ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия.
- При карцином *in situ*, обсъждан за дефинитивно ендобронхиално лечение, се препоръчва автофлуоресцентна бронхоскопия, като метод, ориентиращ терапията.
- Ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия се прилагат при стадиране на неоценени групи лимфни възли с еднаква степен на препоръчителност с торакоскопия, трансторакална иглена биопсия под компютър-томографски контрол, разширена цервикална медиастиноскопия или парастернална медиастинотомия.
- Въпреки превъзходството на автофлуоресцентна бронхоскопия пред конвенционална бронхоскопия с бяла светлина, използването ѝ за скрининг на белодробен карцином не се препоръчва.
- Комбинацията от ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия при медиастинални лимфни възли показва диагностична полза, съизмерима с медиастиноскопия, но предимства на ендоскопската процедура е умерена седация и оценка на възли отвъд обсега на медиастиноскопа (заднокаринални, хилусни, параезофагеални, около белодробен лигамент и надбъбречни).

ДА НЕ СЕ

Акценти за добра практика



- Автофлуоресцентна бронхоскопия помага за диагноза на преинвазивни лезии и ранен стадий на белодробен карцином.
- Ендобронхиалният и ендоезофагеалният ултразвук са утвърдени методи за медиастинално стадиране при недребноклетъчен белодробен карцином, но поради липса на техника хирургичната биопсия и медиастиноскопията засега са „златен стандарт“ в България.
- Алтернатива на ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук за диагноза на периферни лезии са сляпа трансbronхиална аспирационна биопсия, трансbronхиална аспирационна биопсия под флуороскопски контрол и хирургична биопсия (отворена или видео-асистирана). Диагностичната стойност на трансbronхиална аспирационна биопсия се повишава при прилагане на бърза цитологична оценка на биопсии на място в ендоскопско звено.
- За диагноза на перитрахеални и перибронхиални лезии, и за стадиране на белодробен карцином алтернативи на ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагиална аспирационна биопсия са видео-асистирана торакоскопия и медиастиноскопия.

Литература

1. Wahidi M, et al. State of the Art. Interventional pulmonology. *Chest* 2007; 131:261-274.
2. Rosell A, Sutedja TG. Early detection of lung cancer. Interventional Pulmonology. *Eur Respir Mon* 2010; 48:35-44.
3. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:1S-19S.
4. Navani N, Janes SM. Diagnostic endoscopic investigations in lung cancer. Thoracic Malignancies. *Eur Respir Mon* 2009; 44: 136-149.
5. Haussinger K, et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European randomised controlled multicentre trial. *Thorax* 2005; 60: 496-503.
6. Harrow EM, et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 601-607.
7. Herth FJ, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61: 795-798.
8. Navani N, et al. Advances in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Nature Rev Clin Oncol* 2009; 6: 278-286.
9. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005.
10. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. V.I.2010.

2.2.3. Торакоцентеза, плеврална биопсия и медицинска торакоскопия
Милена Енчева

Торакоцентезата (плеврална пункция) е минимално инвазивен диагностичен метод при пациенти с едностранен плеврален излив (ПИ) или двустранни ПИ и нормален размер на сърдечна сянка. Извършва се при дебелина на течния слой >10 mm, определен чрез ултразвуково изследване или латерална рентгенография.¹ При подозрение за малигнитет рутинно се препоръчват биохимично (общ белтък, глюкоза, лактат-дехидрогеназа, холестерол, pH, алфа-амилаза) и цитологично изследване на плеврална течност.¹ Ниска стойност на pH (< 7.3) корелира с обширно туморно засягане в плевра, повишена вероятност за позитивна плеврална цитология, по-нисък успех на последваща плевродеза и по-лоша прогноза. Нивата на глюкоза обичайно са паралелни на pH. Туморни маркери, цитокини и цитогенетичен анализ на ПИ са нечувствителни и неспецифични и не се препоръчват. Цитологичното изследване на малигнен плеврален излив (МПИ) е с чувствителност около 60%. При липса на диагноза от първоначално цитологично изследване се прилага плеврална биопсия. Сляпата плеврална биопсия повишава чувствителността на самостоятелното цитологично изследване едва със 7%

и е свързана с рискове като хеморагия, болка и пневмоторакс, поради което не се препоръчва за доказване на МПИ. Плевралната биопсия под визуален контрол (ултразвук или компютърна томография) има чувствителност 76-88% и специфичност до 100%, независимо от вида на малигнитета.² Наличието на МПИ се класифицира като M1a.⁵ При парамалигнени ПИ (без туморни клетки от плеврална цитология) и/или с неясна етиология се извършва торакоскопия, която има диагностична точност > 95%.^{2, 3}

Медицинската торакоскопия (МТ) (плевроскопия) е интервенционален метод за оценка на плевралното пространство. Изпълнява се от сертифициран пулмолог или хирург, с локална анестезия със седация или с интравенозна анестезия със спонтанна или асистирана вентилация, но без двупроветна интубация. За разлика от видео-асистираната торакоскопска хирургия, МТ се ограничава до диагностични (биопсии) и терапевтични (плевродеза) процедури в плевралното пространство.^{4, 5} Методът е с доказана ефективност и безопасност и превъзхожда затворената плеврална биопсия в диагностиката на плеврална патология.^{2, 4} Позволява едноетапно извършване на диагностични (биопсии) и терапевтични (плевродеза) процедури през един оперативен отвор.⁴

В

- При **суспектен или известен белодробен карцином с плеврален излив се препоръчва извършване на диагностична торакоцентеза.**
- При **суспектен или сигурен белодробен карцином с достъпен за изследване плеврален излив след негативна плеврална цитология (поне две торакоцентези) се препоръчва торакоскопия.**

Акценти за добра практика



- При **суспектен или известен белодробен карцином с образни данни за плеврален излив** е препоръчително извършване на **торакоцентеза с биохимично и цитологично изследване на плеврална течност. Изследване на туморни маркери, цитокини и цитогенетичен анализ не се препоръчва.**
- След **негативен (липса на туморни клетки) или неясен резултат от цитологично изследване на плеврален излив** се препоръчва **плеврална биопсия под визуален контрол или плевроскопия в центрове със сертифицирани специалисти.**
- **Медицинска торакоскопия (плевроскопия)** е алтернативен метод на видео-асистираната торакоскопия при пациенти с **противопоказания за хирургична интервенция.**

Литература

1. Калев Д. Малигнени плеврални изливи. В *Плеврата*. Под редакцията на К. Костов и Д. Калев. Дикос, София, 2006.
2. Mishra E, et al. Malignant pleural disease in primary lung cancer. *Thoracic malignancies. Eur Respir Mon* 2009; 44: 392-406.
3. Wahidi M, et al. State of the Art. Interventional pulmonology. *Chest* 2007; 131:261-274.
4. Noppen M. Pleural biopsy and thoracoscopy. *Interventional Pulmonology. Eur Respir Mon* 2010; 48:119-132.
5. Antunes G, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58:ii29-ii38.
6. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. V.1.2010.
7. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guidelines, 2005.
8. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:1S-19S.

ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯВА И РА...

2.2.4. Цервикална медиастиноскопия/предна медиастинотомия при недребноклетъчен белодробен карцином
Данаил Петров, Георги Калайджиев

Цервикална медиастиноскопия. За нея са достъпни горни и долни паратрахеални лимфни възли вдясно и вляво (групи L2, 4 и R2, 4), високи медиастинални, преваскуларни и ретротрахеални (група 1 и 3) и предни субкаринални (група 7) лимфни възли. Недостъпни за биопсия остават задни субкаринални възли (група 7), долни медиастинални възли (група 8 и 9), възлите от аортопулмоналния прозорец (група 5) и предни медиастинални (група 6) лимфни възли.^{8, 10} Съвременната видео-асистирана медиастиноскопия има редица технически предимства, дава по-добра видимост и позволява разширена лимфна дисекция, включително двустранна медиастинална лимфаденектомия (VAMLA).^{8, 9} Медиастиноскопията се извършва най-често под обща анестезия като еднокласична хирургия. Използва се кожен разрез над югуларната изрезка, медиастинумът се тунелизира двустранно паратрахеално и през медиастиноскопията се извършват биопсии на медиастинални лимфни възли. Процедурата е последвана от редки усложнения и смъртност (съответно 2% и 0.08%).³

Като начален метод за тъканна диагноза медиастиноскопията може да бъде приложена в случаи на голям централен тумор или медиастинална маса, ако морфологична диагноза не може да се постигне с друг по-малко инвазивен метод.³ Сензитивността на метода е около 80%, а фалшиво отрицателните резултати достигат до 10%.^{3, 5, 8, 10} Около половината от случаите с фалшиво негативни резултати (между 42-57%) се дължат на недостъпни чрез медиастиноскопия лимфни възли, но зависят и от начина, по който е извършена дисекцията и вземането на материала.³ В идеалния случай трябва да се изследва поне един лимфен възел от всяка група

(вдясно 2, 4, 7, вляво 4 и 2) с изключение на случаи с липсваща находка при дисекция.⁸ Специфичността и фалшиво положителните резултати при медиастиноскопия са съответно 100% и 0%.^{3, 5} Оценка на тези показатели е трудна, защото положителните пациенти не са показани за допълнителни интервенции (например торакотомия) за потвърждаване на резултатите. При пациенти с периферна формация и клиничен стадий I сензитивността е около 45%, а фалшиво негативните резултати са около 8%.² В тази група няма обяснение за ниската чувствителност на метода.

Разширена медиастиноскопия. Дава възможност за оценка на лимфни възли от аортопулмоналния прозорец (група 5), недостъпни чрез цервикална медиастиноскопия, прилага се рядко в практиката.⁶ Медиастиноскопът се вкарва през класически разрез, но дисекцията се допълва със сециране латерално от аортна дъга. В две проучвания, включващи 100 и 97 болни с недребноклетъчен белодробен карцином на ляв горен белодробен дял, комбинацията от стандартна и разширена медиастиноскопия показва чувствителност 69-81% и фалшиво негативен резултат 9-11% при диагностициране на N2-3 болест.^{4, 6} Описани са само две усложнения (инсулт и аортна увреда) след извършване на разширена медиастиноскопия при 550 болни.^{3, 4, 6}

Предна медиастинотомия (процедура на Chamberlain). Тя е алтернативен метод за оценка на лимфни възли от група 5. Извършва се като еднокласична хирургия чрез разрез, започващ непосредствено от ляв ръб на стернум във второ или трето междуребрие, с резекция или не на съответен ребрен хрущял.¹ В допълнение на стандартна медиастиноскопия сензитивността и фалшиво негативните резултати на предната медиастинотомия при болни с тумори на ляв горен белодробен дял са съответно 87% и 10% при установени 4% смъртност и 16% усложнения.^{1, 7, 11}

B	<ul style="list-style-type: none">▪ Цервикална медиастиноскопията е метод с диагностична стойност, аналогична на ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия, ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия, трансbronхиална аспирационна биопсия и трансторакална аспирационна иглена биопсия, за оценка на статус N2-3 при пациенти с уголемени медиастинални лимфни възли без далечни метастази, обсъждани за хирургично лечение.
C	<ul style="list-style-type: none">▪ Цервикална медиастиноскопия е задължителна след негативен резултат от използване на иглени техники (ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия, ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия, трансbronхиална аспирационна биопсия и трансторакална аспирационна иглена биопсия) при пациенти с уголемени медиастинални лимфни възли и без далечни метастази, независимо от резултати от позитрон-емисионна томография.▪ При пациенти с периферен тумор в клиничен стадий I и позитивни медиастинални лимфни възли при позитрон-емисионна томография (без далечни метастази) цервикалната медиастиноскопия се предпочита за инвазивно стадиране. Ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия са възможни алтернативи, ако при негативен резултат има възможност за извършване на медиастиноскопия.▪ При пациенти с централен тумор или N1 (без далечни метастази) цервикална медиастиноскопия се предпочита за инвазивно стадиране. Ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия са възможна алтернатива, ако при негативен резултат има възможност за извършване на медиастиноскопия.▪ При пациенти с карцином на ляв горен белодробен дял, показани за инвазивно стадиране, предна медиастинотомия и разширена медиастиноскопия са ефикасни методи за оценка на лимфни възли от група 5 при негативни други групи медиастинални лимфни възли.
D	<ul style="list-style-type: none">▪ Медиастиноскопия може да бъде приложена в случаи на голям централен тумор или медиастинална маса, ако морфологична диагноза не може да се постигне с друг по-малко инвазивен метод.

Акценти за добра практика



▪ При съответни данни от образно изследване цервикалната медиастиноскопия, разширената медиастиноскопия и предната медиастинотомия са ефикасни методи за инвазивно стадирание при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, обсъждани за хирургично лечение. При всеки отделен случай изборът на метод се диктува от образни данни за обхващане на различни медиастинални групи.

Литература

1. Best L-A, et al. The contribution of anterior mediastinotomy in the diagnosis and evaluation of diseases of the mediastinum and lung. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 78-81.
2. Choi, YS, et al. Mediastinoscopy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 364-366.
3. Detterbeck FC, et al. Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest* 2010; 137: 1172-1180.
4. Freixinet Gilart J, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1641-1643.
5. Gdeedo A, et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997; 10: 1547-1551.
6. Ginsberg RJ, et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 673-678.
7. Jiao J, et al. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 450-454.
8. Lardinois D, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging: video-assisted mediastinoscopy is as accurate and safe as video-mediastinoscopy in patients without node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-792.
9. Leschber G, et al. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA): a method for systematic mediastinal lymph node dissection. *European J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 192-195.
10. Luke WP, et al. Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53-56.
11. Toloza EM, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 1575-1665.

АВТОРИТАТНА РАБОТА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯВА РАЗМНОЖА

2.2.5. Видео-асистирана торакоскопия за диагноза и стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином

Данаил Петров, Радослав Радев

Видео-асистираната торакоскопия (VATS) е инвазивен метод за диагноза на неясни солитарни белодробни нодули (под 3 cm в диаметър и с периферна локализация), когато по-малко инвазивни процедури не са в състояние да ги идентифицират. Две проучвания съобщават висока чувствителност на метода – 96% и 100%, а друго едно проучване установява ниска чувствителност – 41%.¹⁻³ Честотата на усложнения с необходимост от конверсия към торакотомия е ниска (< 1%).³ Липсва смъртност от диагностична торакоскопия, а морбидността е между 3.6% и 22%.

Стадираща VATS е показана за оценка на недостъпни за цервикална медиастиноскопия медиастинални лимфни възли и специално групи 5 (аортопулмонална) и 6 при карциноми на ляв горен белодробен дял. Извършва се под обща анестезия и дава възможност само за едностранно изследване на медиастинум. При стадиране на медиастинални лимфни възли чрез VATS няма докладвана смъртност, а усложненията са средно 2% (0-9%).⁴⁻⁹ Чувствителността на методиката варира между 37% и 100%; причината за


големите разлики е неясна. Дори и в проучвания, включващи само пациенти с уголемени лимфни възли, чувствителността ѝ е между 50-100%.

Проучването на *Sebastian-Quetglas et al.* е единствено проспективно, рандомизирано, многоцентрово изпитване, но само 75% от пациентите са подходящи за VATS стадиране.⁵ Средната специфичност е 100%, фалшиво негативните резултати са 15%, а фалшиво положителните са 0%. Оценката на тези показатели е трудна, защото пациенти с позитивни лимфни възли не са показани за допълнителни интервенции за потвърждаване на тези резултати. Методът VATS може да се използва и за оценка на T-стадий. В три проучвания при пациенти с образни изследвания, суспектни за T4, ангажиране на околни органи и структури липсва при 38% (29-50%).^{5, 6} При пациенти с негативна цитология от плеврален пунктат VATS доказва, че само при 40% от тях изливът не се дължи на малигнен процес.⁶ При много проучвания рутинното VATS-изследване доказва неподозиран излив при 4% (0-5%).^{4, 7} При едно проучване е доказано метастатично ангажиране на плевра при 6% от болните.⁹ По-голяма част от пациентите в тези проучвания имат компютър-томографски данни за дискретно уголемени лимфни възли.

ДА НЕ СЕ ПРОУЧВА

C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Видео-асистирана торакоскопска оценка на недостъпни с медиастиноскопия медиастинални лимфни възли от група 5, 6, 8 и 9 може да се обсъжда индивидуално при всеки болен, кандидат за хирургично лечение, когато се съпостави с възможностите на други методики (ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия, ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия, разширена медиастиноскопия, предна медиастинотомия и др.). ▪ Видео-асистирана торакоскопия може да се приложи за T-стадиране при болни със съмнение за инвазия на медиастинум и гръдна стена при неинформативни данни от по-малко инвазивни методи. ▪ При подходящи за лечение болни с плеврален излив видео-асистирана торакоскопска биопсия на плевра трябва да се има предвид при негативни резултати от аспирация и затворена биопсия.
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Видео-асистирана торакоскопия трябва да се обсъжда при пациенти с периферни лезии, суспектни за белодробен карцином, когато по-малко инвазивни методи не са постигнали хистологична и/или цитологична верификация.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Видео-асистирана торакоскопия е метод на избор в случаи със суспектен белодробен карцином, когато чрез по-малко инвазивни методи не се достига до хистологична и/или цитологична верификация, както и в случаи на етиологично недиагностициран плеврален излив. ▪ Видео-асистирана торакоскопия трябва да се има предвид за стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином при оценка на лимфни възли, недостъпни за цервикална медиастиноскопия, и по-рядко за T-стадиране при пациенти, обсъждани за операция.
---	--

Литература

1. Mitruka S, et al. Diagnosing the indeterminate pulmonary nodule: percutaneous biopsy versus thoracoscopy. *Surgery* 1995; 118 (4): 676-684.
2. Mack MJ, et al. Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Annals of Thoracic Surgery* 1993; 56 (4): 825-830.
3. Cardillo G, et al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *Annals of Thoracic Surgery* 2003; 75 (5): 1607-1162.
4. Massone PPB, et al. The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1197-1212.
5. Sebastian-Quetglas F, et al. Clinical value of video-assisted thoracoscopy for preoperative staging of non-small cell lung cancer: a prospective study of 105 patients. *Lung Cancer* 2003; 42: 297-301.
6. Eggeling S, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 679-684.
7. Loscertales J, et al. The use of videoassisted thoracic surgery in lung cancer: evaluation of resectability in 296 patients and 71 pulmonary exeresis with radical lymphadenectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 892-897.
8. Landreneau RJ, et al. Thoracoscopic mediastinal lymph node sampling: useful for mediastinal lymph node stations inaccessible by cervical mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 554-558.
9. Roberts JR, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1154-1158.

2.2.6. Перкутанна иглена биопсия

Боян Балев

Перкутанната иглена биопсия (ПИБ) на бял дроб е мултидисциплинарна процедура, включваща рентгенолози, пулмолози и хирурзи с торакална насоченост или обучени за интервенционална процедура под образен контрол.¹ В диагностиката се включват и биопсични процедури на други лезии (доказване на близки и далечни метастази).^{2,4} Пациентът трябва да се информира за възможни усложнения и рискове (собствени наблюдения на лечебното заведение или от публикувани резултати): пневмоторакс – под 20.5%; пневмоторакс, изискващ дренаж – 3.1%; кръвохрак – 5.3% и смъртен изход – 0.15%. Индикации за ПИБ са: (1) рентгенографски данни за нов или нарастващ нодул, или формация, която е недостъпна за фибробронхоскопия или на компютър-томография (КТ) изглежда, че не може да бъде достигната; (2) множествени лезии у пациенти без малигненост, с повече от една малигненост или след период на дълга ремисия; (3) пролонгирани инфилтративни (единична или множествени) лезии, недоказани чрез храчка, хемокултура или серология; (4) сигнификантно уголемени медиастинални

лимфни възли у пациент, съмнителен за белодробен карцином, с невидимо или недостъпно първично огнище; (5) хилусни формации. Има относителни контраиндикации, които трябва да се обсъждат мултидисциплинарно за отношение полза/риск. Необходимо е спиране на орални антикоагуланти, контрол на INR (над 1.4), брой на тромбоцити (над 100 G/L), актуален респираторен тест (спирометрия) (ФЕО₁ над 35% от предвидена стойност), диагностична КТ на гръдна клетка и горен абдомен. Изборът на образен метод за контрол на биопсията зависи от оператора; когато е възможно, се ползва ултразвук. Изборът на тип игла зависи от опита на оператора, от наличието на относителни контраиндикации, от мястото на лезията и от възможностите на морфологичната лаборатория. Когато е възможно, ПИБ се прави без седация. Контролна рентгенография в право положение трябва да се извърши около един час след биопсията и да бъде интерпретирана от специалист. Не се изисква специално наблюдение на пациента, но персоналет трябва да е информиран за симптоми на възможни късни усложнения. При регистриране на пневмоторакс поведението се решава според клиничната картина (реституционни мерки, торакален дренаж или консулт с гръден хирург).

C

- Перкутанна иглена биопсия се прилага при нарастващ солитарен белодробен нодул или екстраторакална лезия, съмнителна за метастаза.
- Режеша перкутанна иглена биопсия се прилага при съмнителна цитология за дребноклетъчен белодробен карцином или компютър-томографски промени тип "матово стъкло", суспектни за бронхиолоалвеоларен карцином, при които не може да се приложи хирургична биопсия.
- При солитарен белодробен нодул над 8-10 mm, показан за оперативно лечение, перкутанна иглена биопсия се извършва при несъответствие между клинична вероятност за малигненост и образна находка или за предоперативно потвърждение на малигнитет при висок оперативен риск.
- Перкутанна иглена биопсия е метод на избор при периферни белодробни нодули.

Акценти за добра практика



- Перкутанна иглена биопсия се прилага за поставяне на морфологична диагноза при пациенти с белодробен нодул, неverifiedициран с бронхоскопия.

Литература

1. Manhire A, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax* 2003; 58: 920-936.
2. Guideline Development Group (Dr Jesme Baird, Chair). The diagnosis and treatment of lung cancer, National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England, February 2005.
3. Michael AW. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 1-19.
4. Finbarr O'Connell. Guidelines for Clinical Management of Lung Cancer. Irish Lung Cancer Guidelines, 2004.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВАТ

2.3. Морфологични изследвания

2.3.1. Цитология на храчка и плеврална течност

Янина Славова, Димитър Калев

Цитология на храчка. Обект на цитологично изследване е спонтанна клетъчна експолиация чрез храчки (или медикаментозно усилена). Използва се сутрешна храчка след дълбоко закашлене и щателно изплакване на устна кухина. Времето от изхранване до обработка не трябва да превишава два часа.¹ Най-често използвани методи за оцветяване са с хематоксилин-еозин, по *Gimsa*, *Pappenheim* и *Papanicolaou*. При цитологичното изследване е възможно разграничаване на следните морфологични типове карцином: плоскоклетъчен, аденокарцином, дребноклетъчен и едроклетъчен.¹ Рядко позитивните диагнози са повече от 60%, но при трикратно изследване процентът се увеличава с 10%.^{2, 3} Чувствителността на метода варира от 10% до 97%.^{4, 5} Висока сензитивност се постига само при приложение на специфични и внимателно контролирани протоколи за събиране на проби. Литературен обзор върху 16 проучвания с 28 477 пациента демонстрира чувствителност – 66%, специфичност – 99%, позитивна предсказваща стойност – 91% и негативна предсказваща стойност – 94%. В осем проучвания, включващи 2 455 пациента, изследвани преди бронхоскопия, чувствителността е 22%. По-висока е при централно локализиран карциноми в сравнение с периферни – респективно 71% и 49%.⁶ В друго проучване с 60 пациента се установява чувствителност – 33%, специфичност – 94%, позитивна предсказваща стойност – 93%, негативна предсказваща стойност – 38%.⁵ В рутинната практика методът се прилага за случаи с големи централни лезии, когато фибробронхоскопия и други диагностични методи са противопоказани.^{6, 7} Понякога може да е положителен при асимптомни пациенти. Храчки, изследвани на втори-трети ден след бронхоскопия, са често позитивни за туморни клетки дори

ако предшестващите са негативни.⁸ При рискови индивиди без симптоми не се препоръчва скринингово цитологично изследване поради недостатъчна клинична полза.⁹

Цитология на плеврална течност. Материалът за цитологичен анализ се получава чрез торакоцентеза. За избягване на желиране на пунктата се препоръчва съдът да съдържа антикоагулант (2 ml 3.8% разтвор на натриев цитрат или 20 mg EDTA, или 200 IU хепарин).¹⁰ Цитологичните препарати се приготвят чрез седиментация (камера на *Sayk*), цитоцентрифуги (*Cytospin-Shandon*) или центрофугиране при 850-1000 оборота за 1 min в продължение на 10-15 min. Най-подходящо оцветяване е *Pappenheim* (*May-Grunwald-Giemsa*) и тест на *Smetana* за избирателно оцветяване за нуклеоли.¹ Чувствителността на метода е над 60%. Основни структурни особености на туморните клетки са: (1) наличие на големи клетки с интензивно оцветени ядра; (2) неправилна форма на клетки; (3) различно широка цитоплазма с големи вакуоли (при аденокарцином); (4) изразена хиперхромазия на ядра, груб и нееднороден хроматинов строеж, изразена налобеност на ядра (при плоскоклетъчен карцином); (5) голям брой големи нуклеоли, над 1/3 от диаметъра на ядрото; (6) голям брой неправилни митози; (7) различно съотношение ядро/цитоплазма. Най-често се откриват клетки от аденокарцином – клетъчни сфери, групи от вакуолизирани клетки, слюз-секретиращи клетки, големи многоядрени клетки.^{11, 12} Плоскоклетъчни карциноми, метастазирани в серозни кухини, са ниско диференцирани и не притежават ясни признаци за хистогенеза. Дребноклетъчният белодробен карцином метастазира в плевра и има много характерна цитологична картина: равномерно разположен ядрен хроматин; оскъдна цитоплазма с малки мастни гранули, препокриващи ядрото; характерна композиция на клетките с взаимно моделиране в местата на прилепване (*molding* ефект) или с взаимно обхващане под форма на полумесец.¹²

D

- Цитология на храчка трябва да се прилага при големи централни лезии, когато фибробронхоскопски и други диагностични тестове са рискови.
- Главна цел на плевралната цитология е да установи наличие на туморни клетки и да ги класифицира като дребноклетъчен или недреноклетъчен карцином; недреноклетъчният карцином трябва да се типизира при възможност.

Акценти за добра практика



- **Приоритет в отговора на цитологичен препарат от храчка и плеврален пунктат е установяване или отхвърляне на малигнитет.**
- **Цитологично се определят две категории на първичен тумор – дребноклетъчен и недреноклетъчен белодробен карцином. При възможност недреноклетъчният белодробен карцином трябва да се типизира.**
- **Препоръчва се цитология да се прилага при множествени двустранни белодробни лезии с негативен резултат от фибробронхоскопия, когато други диагностични методи са противопоказани.**

Литература

1. Вълков И. Цитологична диагностика. *Медицина и физкултура*, София, 1989 г.
2. Koss L. Diagnostic cytology and its histopathologic bases, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1968.
3. Sassy G, et al. VIII European congress of cytology, Szczecin, 1978; 20: 56.
4. Schreiber G., McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: Summary of published evidence. *Chest* 2003; 123(1 Suppl): 115S-128S.
5. Agusti C, et al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respiratory Medicine* 2001; 95 (10): 822-828.
6. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care, London, www.rcseng.ac.uk.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh, February 2005.
8. Grunze H. Cytologic diagnosis of tumors of the chest. *Acta Cytol* 1973; 17: 148-159.
9. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S.
10. Grunze H. The comparative diagnostic accuracy, efficiency and specificity of cytologic techniques used in the diagnosis of malignant neoplasm in serous effusions of the pleural and pericardial cavities. *Acta Cytol* 1964; 8: 150-164.
11. Милчев М. Цито- и хистодиагностика на белодробните болести. *Медицина и физкултура*, София, 1962.
12. Калев Д, Красналиев И. Диагностична цитология на плеврална течност. В *Плеврата*. Под редакция на К. Костов, Д. Калев, Анкос, София, 2006.

2.3.2. Хистологична диагноза и класификация

Екатерина Софтова

Белодробният карцином (БК) показва широк спектър от морфологични вариации. Най-общо се подразделя на недребноклетъчен (НДКБК) и дребноклетъчен карцином (ДКБК).¹ Недребноклетъчният карцином е над 85% от БК и включва две групи: (1) непlosкоклетъчен (аденокарцином, едроклетъчен карцином и др.) и (2) плоскоклетъчен карцином.² Определянето на хистологичния вид има ключова прогностична и предиктивна роля.⁴ С по-добра прогноза са тумори, сходни с тези на слюнчени жлези, муцинозният, феталният, немучинозният ВАС и типичният карциноид; с лоша прогноза са базалоидният карцином, едроклетъчният невроендокринен карцином, папиларният, солидният аденокарцином със слузна продукция и пръстеновидноклетъчният, както и едроклетъчният карцином с рабдоиден фенотип и саркоматоидният карцином.⁴ Хистологичният тип на карцинома има важна роля и в определяне на стадия на тумора, който при НДКБК е най-важен критерий за избор на терапия.⁴ Дребноклетъчният представлява около 16% от случаите, но в над 30% се намират зони на недребноклетъчна туморна диференциация.

Известно е, че клиничното стадиране притежава по-ниска диагностична точност в сравнение с патологичното, а наличието на съдова туморна инвазия се приема за лош прогностичен фактор за хода на болестта. Стандартизираният биопсичен отговор е резултат от следните процедури: (1) цитологично изследване (храчка, бронхоалвеоларен лаваж, материал от четка, тънкоиглена трансторакална биопсия, тънкоиглен аспират на палпируем лимфен възел); (2) изследване на ендоскопска биопсия (материал от бронхоскопия, медиастиноскопия и др.); (3) изследване на резекционен материал.⁵

Задължително условие при вземане на материали е минимално травмиране на тъканта и бърза фиксация в подходящ фиксатор. При макроскопско описание се спазват следните изисквания: (1) към органа – фиксиран или не, размери, описание, тегло (при резекционен материал), описание на плевра

(при резекционен материал); (2) към тумора – локализация (бронхиална – главен, лобарен, сегментен бронх; периферен), размери, описание (цвет, форма, некроза), степен на инвазия (бронхиално засягане, висцерална плевра, съседни тъкани), инвазия в съдове; (3) допълнителни тумори; (4) резекционни линии – бронхиални, васкуларни, паренхимна повърхност, съседни тъкани (гърдна стена, перикард, диафрагма); (5) допълнителни патологични промени; (6) регионални лимфни възли; (7) отделно изпратени лимфни възли. Определянето на тъкани за хистологично изследване включва някои характеристики: (1) от тумора – граница тумор/съседна тъкан, тумор и стена на бронх, бронхиална стена в близост до тумор, тумор до висцерална плевра, ръбове (бронхиални, васкуларни, паренхимни, съседни тъкани), маркирани от хирурга тъкани, нетуморен бял дроб; (2) всички лимфни възли; (3) материали от гефрир. Процедурите при микроскопско изследване включват описание на: (1) тумор – хистологичен вид, степен на malignentost, локализация (бронх, периферия, плевра), степен на инвазия (бронхиално засягане, висцерална плевра, съседни тъкани, инвазия в лимфи и кръвоносни съдове); (2) резекционни линии – бронхиални, васкуларни, паренхимни, съседни тъкани; (3) лимфни възли, включени в резектата – общ брой, процент на метастатични лимфни възли; (4) отделно изпратени лимфни възли (ако са маркирани, се описват поотделно) – общ брой и брой на метастатични; (5) допълнителни патологични промени; (6) резултати от специални проучвания; (7) корелация с предишни биопсични изследвания и с клинични данни.

Класификацията на туморите на WHO от 1999 г. е преработена и допълнена през 2004 г. Базира се на изследвания, проведени върху стандартно оцветяване с хематоксилин-еозин (HE)^{2, 9, 10} (виж Табл. 1): (1) към плоскоклетъчна дисплазия и карцином *in situ* са прибавени две преинвазивни лезии – атипична аденоматозна хиперплазия и дифузна идиопатична пулмонарна невроендокринна хиперплазия; (2) субкласифициран е аденокарциномът, а бронхоалвеоларният карцином е дефиниран като ограничен неинвазивен тумор; (3) обогатена е концепцията за невроендокринните белодробни тумори: (а) едроклетъчният невроендокринен карцином (LCNEC) се приема за висока степен на malignentost; (б) при НДКБК

е възможно установяване на зони с невроендокринна диференциация (доказана с имунохистохимично изследване); (в) към едроклетъчен карцином се включват няколко варианта, вкл. LCNEC и базалоиден карцином (с лоша прогноза); (4) включват се карциноми с полиморфни елементи (с епителна и мезенхимна диференциация). Важен факт при хистологична интерпретация на тъканни срези е наличие на хистологична хетерогенност с вариации във вид и диференциация при различни срези. Почти 50% от карциномите показват повече от един хистологичен вид. В случаи, когато находката е върху ендоскопски материал, трябва да се определи само вида на тумора – ДКБК или НДКБК, а дефинитивната диагноза да се постави върху резекционен материал.

След оперативно лечение на БК категориите TNM се определят с индекс *p*. Категориите *pT* и *pN* кореспондират със съответните T и N категории. Хистологичното изследване на хилусни и медиастинални лимфни възли трябва да включва шест или повече нодула. Три от тях трябва да бъдат медиастинални, вкл. субкаринални, и три – от N1 възли. Когато всичките изследвани лимфни възли са негативни, но броят им не

е променен, се класифицират като pN0. Въвежда се и индекс *R*, който се определя следоперативно и показва наличие или липса на остатъчен (резидуален) тумор. Отбелязват се и сентинелни лимфни възли с индекс *sn*. Наличието на изолирани туморни клетки (ИТК) се дефинира като единични малигнени клетки или малки кластери (не повече от 0.2 mm в най-големия си размер), откриващи се при хистологично изследване с HE или имунохистохимично (ИХХ). Като допълнителен критерий се предлага да се включат кластери от няколко до 200 клетки, установени при рутинно хистологично изследване. Наличие на ИТК не са доказателство за метастатична активност и идентифицирането им в лимфни възли на отдалечени места се класифицира като N0 или M0. Хистопатологичната степен (grading) определя деференциацията на тумора - от 1 до 4 (високо, умерено, нискодиференциран и недиференциран карцином), като се използва индекс G. Хистологичната степен има прогностично значение. Незадължителни описания са лимфна инвазия (L), венозна инвазия (V) и периневрална инвазия (Pn).

В

- При тумор в белодробен паренхим е необходима диференциална диагноза между дребноклетъчен и недребноклетъчен белодробен карцином. Използването на панел за имунохистохимично изследване повишава точността на диагнозата.
- При тумор с жлезни структури е необходима диференциална диагноза между чист бронхиолоалвеоларен карцином и аденокарцином.

C

- След хирургична резекция се определя състоянието на резекционни линии, диагностициране на инцидентални възли и оценка на регионални лимфни възли.
- Подлигавично разпространение на тумор с какъвто и да е размер и с инвазия в граници на бронхиална стена, достигащ проксимално до главен бронх, се класифицира като pT1.
- Директна инвазия на първичен тумор в регионални лимфни възли се класифицира като метастаза в лимфен възел.
- Случаи с микрометастази в лимфен възел или метастази до 0.2 cm се класифицират като pN1(mi).
- Единични туморни клетки, морфологично идентифицирани в костен мозък, се класифицират като M0(i+).

Акценти за добра практика



- **Приоритет при хистологичен отговор е поставяне на диагноза и класифициране на тумора като дребноклетъчен или недребноклетъчен карцином, а по възможност последният трябва да се типизира.**
- **Морфологична диагноза за дребноклетъчен или недребноклетъчен белодробен карцином се поставя върху биопсия или цитология от първично или метастатично огнище.**
- **Препарати от биопсично изследване и блокчета от резекционен материал се съхраняват в центровете по клинична патология в съответствие с препоръките на Българско дружество по патология. Материалите трябва да са достъпни за нова оценка, ако е необходима при следващи стъпки в терапевтичното поведение, както и за одит, обучение и научни изследвания.**
- **Материали от биопсично доказан недребноклетъчен белодробен карцином трябва да бъдат задължително предоставяни за генетичен анализ на активиращи EGFR-мутации.**

Литература

1. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. *Chest* 2007;132:1s-19s.
2. Brambilla E, and al. The New World Health Organization classification of lung tumors. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-1069.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of Lung Cancer. Irish Thoracic Society Lung Cancer Sub-committee, Third edition, 2009.
4. Rossi G, et al. Histotype in non-small cell lung cancer therapy and staging. The emerging role of an old and underrated factor. *Current Resp Med Rev* 2007; 3: 69-77.
5. Lopez-Encuentra A, et al. Comparison between clinical and pathological staging in 2994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 974-979.
6. Riquet M, et al. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1988-1995.
7. Shepherd FA, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming /sevsnth/ edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.

8. Travis WD, et al. Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology. A paradigm shift. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 411-414.
9. Travis WD, et al. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Pathology and genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2004.
10. UICC-TNM-Classification of Malignant Tumours. Seventh edition. Ed by L. Sobin, M. Gospodarovicz, C. Wittekind. 2009, p.138-146.

Таблица 1. Хистологична класификация на белодробен карцином, Световна здравна организация (WHO), 2004.
Злокачествени епителни тумори

1. Плоскоклетъчен карцином
- папиларен
 - светлоклетъчен
 - дребноклетъчен
 - базалоиден
2. Дребноклетъчен карцином
- комбиниран дребноклетъчен карцином
3. Аденокарцином
- аденокарцином, смесен субтип
 - ацинарен аденокарцином
 - папиларен аденокарцином
 - бронхиолоалвеоларен карцином (немуцинозен, муцинозен, смесен немучинозен и муцинозен или с неопределен клетъчен вид)
 - солиден аденокарцином с муциозна продукция
 - фетален аденокарцином
 - муцинозен (колоиден) карцином
 - муцинозен кистаденокарцином
 - „signet ring“ /пръстеновидноклетъчен / аденокарцином
 - светлоклетъчен аденокарцином
4. Едроклетъчен карцином
- едроклетъчен невроендокринен карцином
 - комбиниран едроклетъчен невроендокринен карцином
 - базалоиден карцином
 - лимфоепителиома-подобен карцином
5. Светлоклетъчен карцином
- едроклетъчен карцином с рабдоиден фенотип
5. Аденосквамозен карцином
6. Саркоматоиден карцином
- плеоморфен карцином
 - гигантоклетъчен карцином
 - „spindle cell“ карцином
 - гигантоклетъчен карцином карциносарком
 - пулмонален бластом
7. Карциноиден тумор
- типичен карциноид
 - атипичен карциноид
8. Карцином от типа на слюнчени жлези
- мукоепидермоиден
 - аденоидно-кистичен
 - епително-миоепителен карцином
9. Преинвазивни лезии
- плоскоклетъчен карцином in situ
 - атипична аденоматозна хиперплазия
 - дифузна идиопатична пулмонална невроендокринноклетъчна хиперплазия

АВТОРСКИ ПРАВЪ – НЕ МОЖАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ

2.3.3. Имунохистохимично изследване

Анна Михова

Повечето първични белодробни карциноми могат да се диагностицират само по хистологични критерии.³ За разграничаване на първичен белодробен аденокарцином от метастатичен аденокарцином, на хистологични типове на нискодиференцирани белодробни карциноми, на белодробен аденокарцином от мезотелиом и за определяне на невроендокринен статус на туморите се прилага имунохистохимично изследване. Неговата ефективност е ограничена от различна чувствителност и специфичност на всеки индивидуален маркер, капризно оцветяване, хетерогенност на тумора и липса на стандартизация в интерпретацията на оцветяването.⁷ Въпреки това имунохистохимичното изследване повишава точността и прецизността на диагнозата и е метод за разграничаване на много неоплазми с различна първична локализация, морфологично подобни на първичен в бял дроб и плевра.^{1, 5} Класификацията на белодробни и плеврални тумори, WHO 2004, включва и имунофенотип на хистологичните варианти.⁸ За имунохистохимично изследване на белодробни карциноми се използва набор от маркери.

TTF1 (thyroid transcription factor 1) – моноклонално мише античовешко антияло, клон 8 G7G3/1, 40kD член от NKx2 фамилия на хомеодомейн-транскрибиращ фактор. Той е най-значим маркер за разграничаване на първичен белодробен от метастатичен аденокарцином.^{4, 6, 7} Експресира се в ядра на епителни клетките на ембрионален и зрял бял дроб и щитовидна жлеза и се прилага за идентифициране на тумори, произхождащи от тези органи. Ядрата на пневмоцити тип II и Clara клетки, тапициращи алвеоларната стена, са с умерено и интензивно ядрено оцветяване. Повечето първични белодробни карциноми са позитивни за *TTF1*, докато метастатични аденокарциноми и мезотелиом са винаги негативни. *TTF1* се експресира в 75% от белодробен аденокарцином, в повечето дребноклетъчни карциноми, в едроклетъчни невроендокринни, в атипичен карциноид, само в 35% от карциноиди и в 5-10% в плоскоклетъчни карциноми.³ Прилага се

в комбинация с *thyroglobulin* за разграничаване на първичен белодробен аденокарцином (*TTF1+*, *Thyroglobulin-*) от карцином на щитовидна жлеза (фоликуларен и папиларен) (*TTF1+*, *Thyroglobulin+*), метастазирал в бял дроб. Белодробните невроендокринни неоплазми се оцветяват и за кератини.

CK7 – експресира се в първични белодробни аденокарциноми и рядко от дребноклетъчен карцином и карциноид; оцветяването е цитоплазмено. Обикновено се изследва комбинирано със *CK20*. Повечето белодробни аденокарциноми (немуцинозен бронхиолоалвеоларен карцином) експресират *CK7* и не експресират *CK20*, което ги разграничава от метастатичен аденокарцином на дебело черво и ректум (*CK7-*, *CK20+*). Изключение прави муцинозният бронхиолоалвеоларен карцином, който експресира и двата кератина (*CK7+*, *CK20+*).

За разграничаване на муцинозен бронхиолоалвеоларен карцином от метастатични гастроинтестинални карциноми в бял дроб се прилага *CDX2*. Той е с висока чувствителност и специфичност и се експресира ядрено. Негативен е в първичен белодробен аденокарцином, с изключение на муцинозен („колоиден“) аденокарцином, който се оцветява позитивно за *CDX2*.

CK5/6 – установява се в цитоплазма на плоскоклетъчни карциноми и е негативен в белодробни аденокарциноми, което го прави ефективен маркер за разграничаване на хистологичен тип при ниска степен на диференциация.

34BE12 – кератин с високо молекулярно тегло, експресира се в цитоплазма на плоскоклетъчни карциноми. За верифициране на плоскоклетъчни белодробни карциноми се използва и *p63*, който се експресира в ядра, но макар и рядко е позитивен и в белодробни аденокарциноми.⁹

Белодробните аденокарциноми, подобно и на вретеновидноклетъчните, се оцветяват едновременно за *CK* и *Vimentin*.

За невроендокринна диференциация се прилагат маркери с различна

чувствителност и специфичност. *Synaptophysin* е специфично антитяло за невроендокринни карциноми. Понякога се наблюдава и в невроендокринни белодробни недребноклетъчни карциноми. Оцветяването е цитоплазмено – точковидно или дифузно. *Chromogranin A* се счита за най-специфичен маркер за невроендокринна диференциация, с мембранно и дифузно цитоплазмено оцветяване. Всички типични и атипични карциноиди се оцветяват с двата маркера – *Synaptophysin* и *Chromogranin A*. Само тези маркери не могат да се прилагат за разграничаване на дребноклетъчен от недребноклетъчен белодробен карцином, защото 25% от дребноклетъчните са негативни за *Synaptophysin* и *Chromogranin A*, а 10% от недребноклетъчните, предимно с ниска степен на диференциация, експресират най-малко един от тях. Неврон-специфична енолаза (*NSE*) е маркер с висока чувствителност и ниска специфичност за невроендокринни неоплазми. *CD56* е маркер за невроендокринни тумори (дребноклетъчен белодробен карцином и карциноидни тумори). Пролиферативната активност се определя с *MIB1*, *Ki67*. Той се експресира в ядра на по-малко от 25% от неопластични клетки на високо диференцирани и в повече от 50% на ниско диференцирани невроендокринни неоплазми.

За разграничаване на първичен белодробен аденокарцином от малигнен мезотелиом се прилага минимален панел от четири маркера, предимно специфични и чувствителни: два позитивни за мезотелиом (*Calretinin*, *WT-1* или *CK5/6*) и два негативни за мезотелиом, но позитивни за

аденокарцином (поликлонален *CEA*, *B72.3* или *BerER4*). *Calretinin* се използва за идентифициране на епителоиден мезотелиом (*Calretinin+*) и за разграничаването му от първичен белодробен аденокарцином (*Calretinin-*). Оцветяването е ядрено и цитоплазмено. *Wilms Tumor 1 Protein (WT1)* се експресира в ядро; прилага се за разграничаване на мезотелиом (*WT1+*) от белодробен аденокарцином (*WT1-*). Карциноембрионален антиген (*CEA*) е поликлонално антитяло, което се експресира цитоплазмено и е негативно в мезотелиом, но позитивно в 75-100% от белодробен аденокарцином. *B72.3* се експресира в цитоплазма на 82-84% от първичен белодробен аденокарцином, но не и в мезотелиом. *BerEP4* е маркер за белодробен аденокарцином и е негативен в мезотелиом.

Панел за плоскоклетъчен карцином: 34 β E12+, CK5/6+, p63+, TTF1 \pm , CK7 \pm .
Панел за дребноклетъчен карцином: TTF1+, Chromogranin A+, Synaptophysin+, CD56+.
Панел за аденокарцином: TTF1+, с изключение на муцинозен бронхиолоалвеоларен карцином (TTF1-); CK7+; CK20-, с изключение на муцинозен бронхиолоалвеоларен карцином (CK 20+); CDX2-, с изключение на муцинозен („колоиден“) аденокарцином (CDX2+); CEA+, Thyroglobulin-.
Панел за саркоматоиден карцином: CK 7+, CK5/6+, EMA+, CEA+, Vimentin+, S100 протеин, Desmin, α -гладкомускулен actin, β -Catenin+ (епителна компонента на белодробен бластом).
Панел за мезотелиом: Calretinin+, WT1+, CEA-, B72.3.

B	<ul style="list-style-type: none">▪ Имунохистохимично изследване се прилага за разграничаване на първичен белодробен аденокарцином от метастатичен аденокарцином, на хистологични типове на ниско диференцирани белодробни карциноми, на белодробен аденокарцином от мезотелиом и за определяне на невроендокринен статус на тумори.
C	<ul style="list-style-type: none">▪ При неубедителни хистологични данни за първичен белодробен карцином е необходимо използване на имунохистохимичен панел: първични белодробни карциноми показват експресия на <i>TTF1</i> и <i>CK7</i> и са отрицателни за <i>CK20</i>. Високо специфичен и чувствителен маркер за метастатични тумори от гастроинтестинален тракт е <i>CDX2</i>.▪ При засягане на плевра е необходима диференциална диагноза между метастатичен аденокарцином и малигнен мезотелиом с рутинно прилагане на четири маркера. Негативни за мезотелиом и позитивни за аденокарцином са <i>CEA</i>, <i>B72.3</i> и <i>BerER4</i>. Специфични маркери за мезотелиом са <i>Calretinin</i>, <i>CK5/6</i> и <i>WT-1</i>.▪ Най-специфичен маркер за невроендокринна диференциация е <i>Chromogranin A</i>.

Литература

1. Alberts, W.M. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 15-19S.
2. Bishop JA, et al. Accurate classification of non-small cell lung carcinoma using a novel microRNA-based approach. *Clinical Cancer Research* 2010; 16: 610-619.
3. Dabs DJ. Diagnostic Immunohistochemistry. 2nded. Philadelphia, 2006; 329-390.
4. Kargl A, et al. The diagnostic value of TTF1, CK 5/6 and p63 immunostaining in classification of lung carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 415-420.
5. Khyyata S, et al. Value of P63 and CK 5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 178-183.
6. Krishna M. Diagnosis of metastatic neoplasms: An immunohistochemical approach. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2010; 134: 207-215.
7. Maeshima AM, et al. Immunohistochemical expression of TTF1 in various cytological subtypes of primary lung adenocarcinoma with special reference in intratumoral heterogeneity. *Pathol Int* 2008; 58: 31-37.
8. Travis WD, et al. Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Pathology and Genetics. World Health Organisation Classification of Tumours. JARC Press, Lyon, 2004.
9. Wang BJ, et al. P63 in pulmonary epithelium, pulmonary squamous neoplasms and other pulmonary tumors. *Hum Pathol* 2002; 33: 921-926.

2.3.4. Хистологични и имунохистохимични прогностични и предиктивни маркери

Анна Михова, Янина Славова

Основен предиктивен фактор е хистологичният вид на тумора. Определянето му е според хистологичната класификация на белодробните тумори на WHO от 2004 г. Разграничават се две основни групи: дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) и недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК). Преживяемостта при пациенти с плоскоклетъчен карцином е сигнификантно по-висока от аденокарцином: 80% срещу 70% петгодишна преживяемост при болни с резекция в стадий I (T1N0M0). Подобно различие в преживяемостта се установява и в стадий II.¹ При хистологично типизиране се отчита хистологична хетерогенност, свързана с плурипотентност на стволовата клетка.² Обозначава се, когато на един срез в различни микроскопски полета или на различни срезове в един и същ тумор се наблюдават повече от един основен хистологичен вид и всеки е най-малко 10% от туморната тъкан. Хетерогенност се доказва в над 30% при светлинномикроскопско изследване, а с електронна микроскопия процентът нараства.³

Прогностичен фактор е степента на диференциация: препоръчва се четиристепенна скала: grade 1 (G1) – добре диференциран, grade 2 (G2) – умерено диференциран, grade 3 (G3) – ниско диференциран, grade 4 (G4) – недиференциран карцином. Недиференцирани са карциноми с минимална или липсваща специфична диференциация. Плоскоклетъчните и аденокарциномите се класифицират само в тристепенна скала, тъй като имат плоскоклетъчна, респ. жлезна диференциация. Когато в един и същ тумор има различна степен на диференциация, се отбелязва по-ниската степен. Дребноклетъчният и едроклетъчният карцином се обозначават с grade 4.^{1,5} Основен прогностичен фактор за преживяемост е pTNM-стадий на болестта. При плоскоклетъчен карцином хистологичният вариант, степента на диференциация и TNM-стадият са прогностични фактори. По-лоша е прогнозата на базалоидния вариант в сравнение с ниско диференциран

плоскоклетъчен карцином.⁶ При ДКБК прогностичен фактор е pTNM-стадий. В Седма редакция на TNM-класификацията, 2010, задължително е включено TNM-стадиране и на ДКБК.⁷ Прогнозата и терапевтичният отговор на чистия ДКБК не се различават от тези при ДКБК, комбиниран с НДКБК.⁸ Прогностични фактори при аденокарцином са степен на диференциация, хистологичен подвид и TNM-стадий. Пациенти с ниско диференциран аденокарцином имат по-често локални рецидиви и метастази в лимфни възли в сравнение с добре и умерено диференцирани тумори.⁹ Папиларният аденокарцином (особено с микропапиларна структура) има по-неблагоприятна прогноза.^{10, 11} Важно е да се разграничи чист бронхиолоалвеоларен карцином (БАК) от аденокарцином със или без БАК-компонента, защото чистият БАК е с по-дълга преживяемост.¹² Установява се 100% петгодишна преживяемост на пациенти с резециран локализиран БАК.¹¹ Основни прогностични фактори при едроклетъчен карцином са хистологичен подтип и pTNM-стадий. Базалоидните карциноми са с по-лоша прогноза, а лимфоепителиома-подобният карцином, макар и в напреднал стадий, има по-добра прогноза от плоскоклетъчен и аденокарцином.¹³ Няма сигнификантна разлика в прогнозата на едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕКНЕК) и ДКБК при еднакъв TNM-стадий. По-ниска е преживяемостта при стадий I на ЕКНЕК в сравнение с плоскоклетъчен карцином, аденокарцином и едроклетъчен карцином в същия стадий.^{14, 15} Прогнозата при аденосквамозен карцином е по-лоша от плоскоклетъчен или аденокарцином в стадий I-II. Само 35% от оперирани пациенти с аденосквамозен карцином имат петгодишна преживяемост.¹⁶ Клиничният изход при саркоматиден карцином зависи от pTNM-стадий, но има по-лоша прогноза от конвенционалния НДКБК – петгодишна преживяемост е само 20%.¹⁷⁻¹⁹ Основни прогностични фактори при карциноидни тумори са хистологичният вид (типичен или атипичен карциноид) и pTNM-стадий.^{20, 21} Пет- и десетгодишната преживяемост при атипичен карциноид е достоверно по-ниска (61-73% и 35-59%) в сравнение с типичен карциноид (90-98% и 82-95%).^{21, 22} Лошата прогноза при мукоепидермоиден карцином се свързва с ниска диференциация, локална агресивност (инфилтрация на гърдна стена) и напреднал pTNM-стадий. Високо диференцирани мукоепидермоидни карциноми имат по-


добра прогноза, отколкото нискодиференцирани (преживяемост подобна на НДКБК).^{23, 24} Лошата прогноза при аденоиднокристичен карцином се свързва с напреднал pTNM-стадий, инфилтрация в резекционни линии, солиден клетъчен растеж.

Имунохистохимични маркери. Свърхекспресията на *bcl-2-онкопротеин* (инхибитор на апоптоза) се свързва с придобита резистентност към лъчелечение и химиотерапевтици.²⁵ Пациентите с НДКБК, експресиращ *bcl-2-онкопротеин*, преживяват по-кратко в сравнение с *bcl-2*-негативни тумори.²⁶ **Тироид-транскрибиращ фактор 1** (*thyroid transcription factor-1, TTF-1*) е ядрен транскрипционен фактор, участващ в развитието на щитовидната и белодробната тъкан. Експресиращ се в 75% от аденокарциноми, в 90% от ДКБК, в 10% от плоскоклетъчни карциноми; типичният, атипичният карциноид и ЕКНЕК почти винаги го експресират. Свърхекспресията му е с неблагоприятна прогностична стойност за преживяемост.²⁷ *Cox2* е ензим, отговорен за простагландинова синтеза, индуцира се в отговор на туморни промотори. Повишената му експресия е с неблагоприятна прогностична стойност за преживяемост.²⁸ Мутации в *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) се наблюдават в 80-85% от пациенти с НДКБК; свърхекспресията му има неблагоприятно прогностично значение за преживяемост.²⁹ От тирозин-киназните инхибитори *erlotinib* и *gefitinib* най-добре се повлияват тумори с *EGFR*-генна амплификация и/или соматична мутация в *EGFR*-киназен домейн.³⁰ Експресията на *ERCC1* (5'ендонуклеаза на нуклеотидния ексцизионен поправящ комплекс) е предиктивна за отговор на адювантна платина-базирана терапия при пациенти с резециран НДКБК.³¹ Отговорът на *carboplatin/gemcitabine* или само *gemcitabine* е сигнификантно по-добър при ниска експресия на *ERCC1*.³² *Ki-67* нуклеарният антиген е нехистонен ДНК-свързващ протеин, откриващ се през клетъчния цикъл (G1, S, G2 и M,

с изключение на G0 фаза) и регулира клетъчната пролиферация.³³ От броя на *Ki-67*-позитивни клетки се определя *Ki-67*-пролиферативен индекс (*Ki-67*-ПИ). Експресиращ се в ядрата на по-малко от 25% от атипичния карциноид и повече от 50% при ДКБК и ЕКНЕК. Високи стойности на *Ki-67*-ПИ (> 10%) имат неблагоприятно прогностично значение за преживяемост.³⁴ Мутации в *p53*-гена водят до загуба на тумор-супресорната му функция, инхибиране на апоптоза и клетъчна пролиферация.³⁵ Свърхекспресия на мутантен *p53*-онкопротеин се доказва при всички хистологични видове и се корелира с лоша преживяемост при НДКБК. Негативният прогностичен ефект на алтерацията на *p53*-гена е със сигнификантни стойности, особено при аденокарцином.^{36, 37} Доказана е директна връзка между мутации в *p53*-гена и карциногени, съдържащи се в цигарен дим. *p63* е член на фамилията *p53*-гена, експресиращ се в ядра на ДКБК и едроклетъчен невроендокринен карцином и е неблагоприятен прогностичен фактор.³⁸ *Fascin* е актин-фибрилерен протеин, индуциращ клетъчномембранни протрузии и увеличен мотилитет на нормални и туморни клетки, прогнозира метастази в лимфни възли при типичен, атипичен карциноид и НДКБК.³⁸ *HER2* е мембранен протеин, тясно свързан с *EGFR*; свърхекспресията му се наблюдава при аденокарцином (28%) и плоскоклетъчен карцином (11%) и има неблагоприятно прогностично значение за преживяемост.³⁹ **Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF)** играе ключова роля в туморната неоангиогенеза; експресията му се свързва с неблагоприятно прогностично значение.⁴⁰ Имунохистохимичните методи (с приложение на CD31 и CD34) са най-подходящи за проучване на интратуморни микросъдове. Доказва се положителна връзка между брой на интратуморни микросъдове и прогнозата на болестта. При радикално опериран НДКБК този параметър е фактор с достоверно влияние върху N-статус и преживяемост.^{41, 42}

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Задължително е определяне на хистологичен вид на белодробен карцином според хистологична класификация на белодробни тумори на Световна здравна организация, 2004.▪ Имунохистохимични маркери с неблагоприятно прогностична стойност върху преживяемост са <i>TTF-1</i>, <i>Cox-2</i>, <i>Ki-67</i>, <i>HER2</i>, <i>VEGF</i>, брой на интратуморни микросъдове, <i>p53</i>, и <i>fascin</i>.▪ Предиктивен имунохистохимичен маркер при недребноклетъчен белодробен карцином, корелиращ с терапевтичен отговор на платинов цитостатик, е <i>ERCC1</i>.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Задължително е морфологично разграничаване на недребноклетъчен от дребноклетъчен белодробен карцином.▪ Препоръчва се определяне на степен на диференциация на белодробен карцином при приложение на рутинно хистологично оцветяване.▪ Препоръчва се определяне на хистологичен вариант на плоскоклетъчен карцином, аденокарцином (разграничаване на чист бронхиолоалвеоларен от аденокарцином със или без бронхиолоалвеоларна съставка) и едроклетъчен карцином.▪ Препоръчва се хистологично типизиране на карциноиден тумор (типичен или атипичен).

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ <i>Необходимо е да се отбелязва хистологична хетерогенност, ако е налична.</i>▪ <i>За разграничаване на недребноклетъчен от дребноклетъчен карцином, освен рутинни оцветителни методи, може да се прилага имунохистохимично и електронномикроскопско изследване.</i>▪ <i>Необходимо е рTNM-стадиране на недребноклетъчен, дребноклетъчен карцином и карциноиден тумор.</i>▪ <i>Необходимо е да се разграничи микропапиларен аденокарцином от други подвидове.</i>▪ <i>При аденоиднокистичен карцином е необходимо експресно интраоперативно верифициране на интактна резекционна граница.</i>
---	---

Литература

1. Travis WD, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Brambilla E and Lantuejoul S: Histopathology of lung tumors. In: Textbook of Lung Cancer. 2 ed. Edited by Hansen H, Informa, 2008, 61-74.
3. Auerbach O, et al. A comparison of World Health Organisation (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer* 1982; 50: 2079-2088.
4. Vollmer RT, et al. Separation of small-cell from non-small-cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 792-794.
5. Butnor KJ, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary NSCC, SCC, or carcinoma tumor of the lung. Based on AJCC/UICC TNM 7th ed. College of American Pathologists, 2009.
6. Diab S, et al. Carcinoma with basaloid features: a histopathological entity of poor prognosis. *Lung Cancer* S44. 11th World Conference on Lung Cancer (IASLC), Barcelona, Spain, 3-6 July 2005.
7. Shepherd FA, et al. The international Association for the Study of Lung Cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 1067-1077.
8. Mangum MD, et al. Combined small cell and non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 607-612.
9. Chung CK, et al. Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 599-604.
10. Miyoshi T, et al. Early-stage lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern, a distinct pathologic marker for a significantly poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 101-109.
11. Noguchi M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-2852.
12. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 15-19S.
13. Chang YL, et al. New aspects in clinicopathologic and oncogene studies of 23 pulmonary lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 715-723.
14. Takei H, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 285-292.
15. Iyoda A, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992-2000.
16. Ishida T, et al. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 678-685.
17. Chang YL, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary nonsmall cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91-97.
18. Nakajima M, et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 1999; 86: 608-616.
19. Fishback NF, et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73: 2936-2945.
20. Beasley MB, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-1265.
21. Travis WD, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934-944.
22. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 211-219.
23. Granata C, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the bronchus: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 226-232.
24. Yousem SA, Hochholzer L. Mucoepidermoid tumors of the lung. *Cancer* 1987; 60: 1346-1352.
25. Fisher TC, et al. Bcl-2 modulation of apoptosis induced by anticancer drugs: resistance to thymidylate stress is independent of classical resistance pathways. *Cancer Res* 1993; 53: 3321-3326.
26. Славова Я, и сътр. Имунохистохимично изследване на bcl-2 онкопротеин при резецирани не-дребноклетъчни белодробни карциноми, N-статус, pTNM-стадий, и преживяемост на болните. Списание на Българско онкологично дружество 2006; 3: 8-15.
27. Berghmans et al. Thyroid transcription factor 1- a new prognostic factor in lung cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol* 2006, 17:1673-6.
28. Mascaux C, et al. Has Cox-2 a prognostic role in non-small cell lung cancer? A systemic review of the literature with meta-analysis of the survival results. *Br J Cancer* 2006; 95: 139-145.
29. Nakamura H, et al. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 140-145.
30. Cappuzzo F, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(9): 643-655.
31. Olausson KA, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-991.
32. Bepler G, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of gemcitabine/carboplatin versus gemcitabine alone (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 8033.
33. Braun N, et al. Cell cycle dependent distribution of the proliferation-associated Ki-67 antigen in human embryonic lung cells. *Virchows Archiv (Cell Pathol)* 1988; 56: 25-33.
34. Martin B, et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: Systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 9: 2018-2025.
35. Salgia R, et al. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1207-1217.

36. Hashimoto T, et al. p53 mutations undetected by immunohistochemical staining predict a poor outcome with early-stage non-small cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59: 5572-5577.
37. Mitsudomi T, et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4055-4063.
38. Hammar SP. Immunohistology of lung and pleural neoplasms. In: *Diagnostic Immunohistochemistry 2nd ed.* Edited by Dabbs DJ. New York: Churchill Livingstone, 2006.
39. Nakamura H, et al. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 2005;103: 1865-1873.
40. Delmotte P, et al. VEGF et survie des patients atteints d'un cancer pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2002; 19(5Pt 1): 577-584.
41. Славова Я. Клиноморфологични прогностични критерии при недребноклетъчен белодробен карцином (клинично, кликопатологично, хистологично и имунохистохимично проучване). Дисертация, 2006.
42. Meert AP, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2002; 87: 694-701.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

2.4. Генетични прогностични и предиктивни маркери при недребноклетъчен белодробен карцином

Драга Тончева

Преди започване на лечение туморите на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) се изследват за прогностични (свързани с преживяемост, независимо от проведено лечение, т.е. с туморната агресия) и предиктивни биомаркери (свързани с лечебен ефект). Таргетната (прицелна) терапия допринася за индивидуализиране на лечебния подход според специфични генетични нарушения в туморите (персонализирана медицина). Основните гени, които имат предиктивно и прогностично значение при НДКБК, участват в сигналния път *EGFR/KRAS/RAF/MEK/ERK*.¹⁻³ Генният продукт на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) е трансмембранен рецептор на епителни клетки, който има екстрацелуларен, трансмембранен и интрацелуларен домейн. При свързване с растежни фактори рецепторът се активира (чрез автофосфорилиране на интрацелуларната част и образуване на димерна структура) и се повишава тирозин-киназната му активност. Активният рецептор задвижва няколко сигнални пътища (*RAS, RAF, MEK* и *PI3K/Akt/mTOR*), по които се пренасят сигнали от клетъчната повърхност към ядрото и се включват в действие множество транскрипционни фактори като *c-fos, AP-1* и *Etk-1*. Мутантно промененият рецептор е свръхекспесиран. Над 80% от активиращите мутации са делеции в екзон 19 или в екзон 21 (L858R). Откриват се в 10-15% от пациентите с аденокарцином и само в 3% от друг тип хистология. Мутантният *EGFR*-ген представлява молекулярна мишена за таргетна терапия с тирозин-киназни инхибитори (EGFR-TKI) и е позитивен предиктивен маркер при НДКБК.¹⁻⁶ В хода на лечението възникват и допълнителни точкови мутации (напр. Thr790M), които са причина за резистентност към таргетна терапия.⁶

Генният продукт на *KRAS* е гуанозин-трифосфатаза (GTP)-свързан протеин, който се включва в действие от активния EGFR. Точкови мутации на *KRAS* са налице при 20% от пациентите с НДКБК и играят роля за пролиферация и обезсмъртяване на туморни клетки.⁷ Те са негативни предиктивни

биомаркери за терапевтичен отговор към EGFR-TKIs. Тумори с див тип (нормален) *KRAS*-ген се повлияват добре от лечение, а при тумори с мутантен ген таргетната терапия няма ефект или може да влоши лечебните резултати. Мутации в *KRAS*-гена са свързани с лоша прогноза за пациенти с НДКБК, независимо от терапията, и са предиктивни маркери за липсващ лечебен ефект от химиотерапия с *cisplatin/vinorelbine*.⁸

Генът *BRAF* играе важна роля в следващите стъпала на *RAS*-пътя и представлява лекарствена мишена. Мутации в *BRAF* (най-често екзон 15 V600E) се откриват в 3% от случаите с НДКБК и са негативни предиктивни маркери за лечение с EGFR-TKIs.


Сигналният път *PI3K/Akt/PTEN* е един от важните регулатори на клетъчна пролиферация и преживяемост, а негови компоненти често имат нарушена функция при различни карциноми.⁹ Мутации в *PIK3CA* (в 1% от случаите с НДКБК) са свързани с повишена активност на фосфатидил-инозитол-3-киназа (PIK3), която фосфорилира и експресира *Akt*; верифицирани са четири соматични мутации, които са негативен предиктивен маркер за лечение с TKIs.

Генът *ERCC1* кодира 5'-ендонуклеаза, която участва във възстановяване на нарушения в ДНК и е прогностичен и предиктивен маркер за пациенти с НДКБК. При висока туморна експресия на *ERCC1* се регистрира достоверно по-висока средна преживяемост (55 месеца) в сравнение с ниска генна експресия (42 месеца). При високо експесиран *ERCC1* лечението с платина-базирана химиотерапия е неефективно.

Високата експресия на *RRM1* (регулаторната субединица на рибонуклеотид-редуктаза) в тумори е прогностичен маркер за добра преживяемост и предиктивен маркер за слаб ефект от *gemcitabine*-базирана химиотерапия. Съществуват проучвания, в които *EGFR* и *hTERT* mRNA се ползват като неинвазивни маркери с висока чувствителност и специфичност при диагноза на ранен НДКБК и като скринингови маркери при високорискови пациенти.¹⁵ Според други съобщения, протеинът алфа-В-кристалин (CRY-AB) е независим негативен прогностичен фактор при пациенти с НДКБК, стратифициращ пациенти от отделни стадии в рискови подгрупи.¹⁷

A	▪ Мутации в екзони 18-21 на <i>EGFR</i> -ген, диагностицирани в биопсичен туморен материал, са предиктивен маркер за терапевтичен ефект на тирозин-киназни инхибитори (<i>gefitinib</i> или <i>erlotinib</i>).
C	▪ Ниска туморна експресия на <i>ERCC1</i> е прогностичен маркер за добра преживяемост и предиктивен маркер за лечение с платина-базирана химиотерапия. ▪ Висока туморна експресия на <i>RRM1</i> -ген е прогностичен маркер за по-лоша преживяемост и предиктивен маркер за неефективно лечение с <i>gemcitabine</i> -базирана химиотерапия.

Акценти за добра практика

	▪ Туморите на пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином трябва да бъдат изследвани преди начало на терапията за активиращи мутации в екзони 18-21 на EGFR-гена. ▪ За извършване на ДНК-анализ е необходим биопсичен материал от тумор, фиксиран във формалин и включен в парафинов блок, или свеж туморен материал. ▪ Мутационният анализ на EGFR-гена включва изследване на 29 мутации в екзони 18-21 (с CE – маркиран кит за <i>in vitro</i> диагностика).
---	---

Литература

1. Schmid K, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2010; July 30.
2. Gandhi J, et al. Alterations in genes of the egfr signaling pathway and their relationship to EGFR tyrosine kinase inhibitor sensitivity in lung cancer cell lines. *PLoS ONE* 2009; 4 (2): 1-11.
3. Brambilla E. Et al. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J* 2009; 33: 1485-1497.
4. Sharma SV, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature Rev Cancer* 2007; 7: 169-181.
5. Massarelli E, et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2007; 13: 2890.
6. Eberhard DA, et al. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008; 26 (6): 983-993.
7. Riely G, et al. KRAS Mutations in non-small cell lung cancer. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2009, 6: 201-205.
8. Huncharek M, et al. K-ras oncogene mutation as a prognostic marker in non-small cell lung cancer: a combined analysis of 881 cases. *Carcinogenesis* 1999; 20 (8): 1507-1510.
9. Yamamoto H, et al. IK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res* 2008; 68: 6913-692.
10. Carlson JJ, et al. Epidermal growth factor receptor genomic variation in NSCLC patients receiving tyrosine kinase inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135 (11): 1483-1493.

11. Fukuoka M, et al. Multi-institutional randomized phase ii trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clinl Oncol* 2003; 21 (12): 2237-2246.
12. Hirsch FR, Bunn PA. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncology* 2009; 10 (5): 432-433.
13. Kim D, et al. Multicenter Phase II study to evaluate efficacy and safety of gefitinib as the first-line treatment for Korean patients (pts) with advanced pulmonary adenocarcinoma harbouring EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2009; 27: (Suppl 15): Abstr 8066.
14. Kobayashi K, et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: a Phase II study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: (Suppl 15): Abstr 8016.
15. Board RE, et al. Multiplexed assays for detection of mutations in PIK3CA. *Clin Chem* 2008; 54 (4): 757-760.
16. Cherneva R, et al. Expression profile of the small heat-shock protein alpha-B-crystallin in operated-on non-small-cell lung cancer patients: clinical implication. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(1): 44-50.
17. Cherneva R, et al EGFR and hTERT expression as a diagnostic approach for NSCLC in high risk groups. *Biomarkers in Cancer* 2009. Article in Press.
18. European Medicines Agency (Committee for Medicinal Products for Human Use). Summary of positive opinion for Iressa (gefitinib). London 2009. EMEA/CHMP/200756/2009.

АВТОРСКИ ПРАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

РАЗДЕЛ 3
СТАДИРАНЕ

3. Стадиране

3.1. TNM-стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином

Красимир Койнов

Стадирането е оценка за разпространението на болестта и се извършва за цели на прогноза и лечение. Стадирането на туморите на белия дроб се извършва съгласно Седма редакция на TNM-класификацията на малигнените тумори от 2009 г. Клиничната класификация (cTNM) е основна за определяне и оценка на лечението. Базира се на доказателства, придобити преди лечение въз основа на физикален преглед, образни изследвания (компютър-томография, ядреномагнитна резонансна томография, ехография, позитрон-емисионна томография), ендоскопски изследвания (бронхоскопия или езофагоскопия), биопсии (медиастиноскопия, медиастинотомия, торакоцентеза и видео-асистирана торакоскопия), хирургична експлорация и други изследвания, като плеврална/перикардна аспирация за цитология и др. Патологичната класификация (pTNM) осигурява най-точни данни за оценка на прогнозата и измерване на крайните резултати. Базира се на доказателства, придобити преди лечение, добавени или променени от допълнителни доказателства, доставени от хирургично лечение и патологично изследване.

T (първичен тумор)

T1: ≤ 3 cm, заобиколен от бял дроб или висцерална плевра, не по-проксимално от дялов бронх; **T1a** = тумор ≤ 2 cm, **T1b** = тумор > 2 , но ≤ 3 cm.¹

T2: > 3 , но ≤ 7 cm или тумор с някоя от следните характеристики: нахлува във висцерална плевра, засяга главен бронх ≥ 2 cm дистално от бифуркация на трахея, ателектаза/обструктивна пневмония, простираща се до хилуса, но не включваща цял бял дроб; **T2a** = тумор > 3 , но ≤ 5 cm, **T2b** = тумор > 5 , но ≤ 7 cm.²

T3: тумор > 7 cm (**T3_{sub}**); или директно навлизащ в гърдна стена, диафрагма, диафрагмен нерв или париетален парикард (**T3_{inv}**); или тумор в главен бронх < 2 cm дистално от бифуркация на трахея (**T3_{centr}**); или ателектаза/обструктивна пневмония в същия дял (**T3_{centr}**); или отделни туморни възли в същия дял (**T3_{Satell}**).¹

T4: тумор с всякакви размери, който навлиза в сърце, големи съдове, трахея, възвратен ларингеален нерв, хранопровод, тяло на прешлен или бифуркация на трахея (**T4_{inv}**); или отделни туморни възли в различен ипсилатерален дял (**T4_{Ipsi Nod}**)

N (регионални лимфни възли)

N0: без метастаза в регионален възел.

N1: метастаза на ипсилатерални перибронхиални и/или перихиларни лимфни възли и интрапулмонарни възли, включително засягане чрез пряк растеж.

N2: метастаза в ипсилатерален медиастинален и/или лимфен(ни) възел(и) под бифуркация на трахея.

N3: метастаза в контралатерални медиастинални, контралатерални хилусни, ипсилатерални или контралатерални скаленови или супраклавикуларни лимфни възли.³

M (далечна метастаза)

M0: без далечна метастаза.

M1: отделни туморни възли в контралатерален дял (**M1a_{Contr Nod}**) или злокачествена плеврална дисеминация (**M1a_{Pl Dissem}**); далечни метастази (**M1b**).⁴

A

▪ Стадирането на недребноклетъчен белодробен карцином според Седма редакция на TNM-класификация на малигнените тумори от 2009 г. корелира с прогнозата и определя избора на лечение.

Акценти за добра практика



▪ **Всеки пациент с недребноклетъчен белодробен карцином трябва задължително да се стадира според Седма редакция на TNM-класификация на малигнени тумори от 2009 г.**

Таблица 1. IASLC карта на лимфни възли: описание на границите между отделните групи

Разположение на възли (# група)	Наименование на група	Дефиниция на граници
#1 (ляво/дясно)	Долни цервикални, супраклавикуларни и лимфни възли над югуларна изрезка	Горна граница: долен ръб на крикоиден хрущял. Долна граница: билатерално – ключици и по срединна линия – горен край на манубриум.
#2* (ляво/дясно)	Горни паратрахеални възли	2R*: Горна граница: връх на бели дробове и плеврално пространство и по среда – горна граница на манубриум. Долна граница: сечение на каудален ръб на дясна брахиоцефална вена с трахея. 2L *: Горна граница: връх на бели дробове и плеврално пространство и по срединна линия – горен край на манубриум. Долна граница: допирателна линия към горна част на аортна дъга.
#3	Преваскуларни и ретротрахеални възли	За: Преваскуларни (предни) В дясно: горна граница: връх на гръден кош; долна граница: на ниво на карина; предна граница: задна част на стернум; задна граница: предна граница на горна празна вена. В ляво: горна граница: връх на гръден кош; долна граница: на ниво на карина; предна граница: задна част на стернум; задна граница: лява каротидна артерия. Зр: Ретротрахеални (задни) горна граница: връх на гръден кош; долна граница: карина.
#4* (ляво/дясно)	Долни паратрахеални възли	4R*: включва паратрахеални възли и претрахеални възли, разпростиращи се до лява латерална граница на трахея горна граница: сечение на каудален край на дясна брахиоцефална вена с трахея; долна граница: долна граница на вена азигос. 4L*: включва възли отляво на ляв латерален край на трахея, медиално на артериален лигамент горна граница: допирателна линия към горна част на аортна дъга; долна граница: горен ръб на лява главна пулмонална артерия.

Разположение на възли (# група)	Наименование на група	Дефиниция на граници
#5	Субаортни (аортопулмонален прозорец)	Субаортни лимфни възли латерално на артериален лигамент горна граница: долна граница на аортна дъга; долна граница: горен ръб на лява главна пулмонална артерия.
#6	Парааортални възли (възходяща аорта или възли около диафрагмен нерв)	Лимфни възли, разположени пред или латерално на възходяща аорта и аортна дъга горна граница: тангенциална линия на горна граница на аортна дъга; долна граница: долна граница на аортна дъга.
#7	Субкаринални възли (бифуркационни)	Горна граница: карина на трахея. Долна граница: горна граница на долен дял на бронха вляво; долна граница на среден бронх вдясно.
#8 (ляво/дясно)	Параезофагеални възли (под карина)	Възли, лежащи непосредствено до стена на хранопровод и вдясно или вляво на срединна линия, с изключение на субкаринални възли.
#9 (ляво/дясно)	Възли на пулмонален лигамент	Възли, лежащи сред пулмонален лигамент горна граница: долна пулмонална вена; долна граница: диафрагма.
#10 (ляво/дясно)	Хилусни възли	Включва възли в непосредствена близост на главен бронх и хилусни съдове, включващи проксимален участък на пулмонални вени и главна пулмонална артерия горна граница: долен ръб на вена азигог в дясно; горен ръб на пулмонална артерия в ляво; долна граница: междудялова област билатерално.
#11	Интерлобарни възли	Между изход/начални части на лобарни бронхи *11a: между горен бронхиален дял и срединен бронх в дясно; *11b: между срединен и долен дял на бронха в дясно; * опционални субкатегории.
#12	Лобарни възли	Непосредствено до дялови бронхи.
#13	Сегментни възли	Непосредствено до сегментни бронхи.
#14	Субсегментни възли	Непосредствено до субсегментни бронхи.

*Забележка: Онкологичната срединна линия в горен медиастинум минава по протежение на ляв кант на трахея. Тя важи за #2 и #4, като по този начин претрахеални лимфни възли са N2 за десностранни тумори и N3 за левостранни тумори.

Литература

1. Goldstraw P, Crowley J. IASLC International Staging Project. The IASLC International Staging Project on Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 281-286.
2. Rami-Porta R, et al. IASLC International Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
3. Risch VR, et al. IASLC International Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612.
4. Postmus PE, et al. IASLC International Staging Project: Proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for the lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 686-693.

Фигура 1. IASLC карта на лимфни възли, включваща групиране в зони (за прогностични анализи).

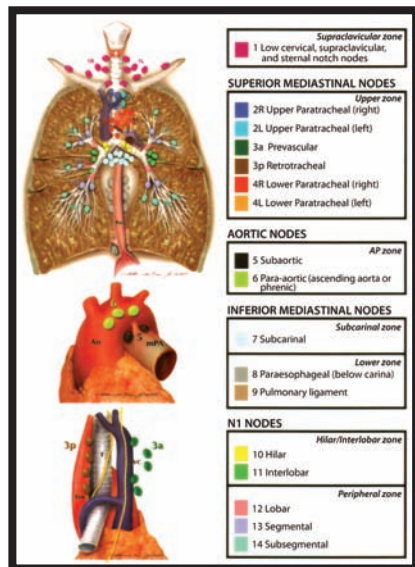


Таблица 2. Групиране на стадии и подгрупи в съответствие с TNM-описание.

Т/М	Подгрупа	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b		IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Inv	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Satell	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 Inv	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 Ipsil Nod	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a Contra Nod	IV	IV	IV	IV
	M1a Pi Disem	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

3.2. TNM-стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином

Светлана Ганчева

Дребноклетъчният белодробен карцином (ДКБК) е агресивна болест с уникално биологично поведение, ранно локорегионално и далечно метастазиране, често наличие на паранеопластични синдроми.^{1, 2} През 1957 г. VALG (The Veterans Affairs Administration Lung Cancer Study Group) въвежда класификационна система с два стадия: ограничена (ОБ) и разпространена болест (РБ).³ Стадият на ОБ се дефинира като тумор, разпространен в хемиторакс, медиастинални лимфни възли и ипсилатерални супраклавикуларни лимфни възли, който се обхваща от едно радиационно поле. Стадият на РБ се дефинира като тумор, разпространен извън хемиторакс, с ангажиране на контралатерални хилусни или супраклавикуларни лимфни възли, наличие на плеврален или перикарден излив и/или далечни метастази.⁴ Две трети от пациентите се диагностицират с хематогенна дисеминация (най-често в контралатерален

бял дроб, черен дроб, надбъбречни жлези, мозък, скелет и костен мозък).⁵ Пълното стадиране изисква: анамнеза, физикален преглед, параклинични изследвания, хистологична верификация, компютър-томография (КТ) на гръден кош и горен абдомен (черен дроб и надбъбречни жлези), магнитно-резонансна томография (МРТ) или КТ на глава, цялостна костна скintiграфия (ЦКС).⁶ Самостоятелно ангажиране на костен мозък се среща под 5%; миелограма не се препоръчва като рутинна диагностична процедура, освен при пациенти с панцитопения.^{7, 8} Използване на позитрон-емисионна томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ) е докладвано в малки проспективни проучвания, недостатъчни за препоръчване на метода за рутинна практика.⁹⁻¹² При пациенти с плеврален излив се препоръчва диагностична торакоцентеза с цитологично верифициране, а при негативен резултат е необходима торакоскопия. Пациенти с малък плеврален излив се стадират като ОБ при следните условия: (1) три негативни цитологии на плеврална течност; (2) нехеморагичен трансудат; (3) клинични данни за липса на връзка между излив и тумор.¹³

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Стадирането на дребноклетъчен белодробен карцином изисква анамнеза, физикален преглед, параклинични изследвания, компютър-томография на гръден кош и корем, компютър-томография (или магнитно-резонансна томография) на глава и костна скintiграфия (при симптоми или повишени стойности на серумна алкална фосфатаза).▪ Съвременното стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином задължително се извършва по Седма редакция на TNM-класификация.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Не се препоръчва рутинно използване на стадиране с позитрон-емисионна томография/компютър-томография.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ При пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином трябва да се осъществи стадиране по Седма редакция на TNM-класификация.
---	---

Литература

1. Lally, et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096-1104.
2. Chua, et al. Recent advances in management of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 521-543.
3. Felip, et al. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC). *Ann Oncol* 2005; 16(suppl 1): i30-i31.
4. Micke, et al. Staging small cell lung cancer; Veterans Administration Lung cancer Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer – what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271-276.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2010 (www.nccn.org).
6. Murren JR, et al. Small cell lung cancer. In De Vita VT et al. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 005; 810-843.
7. Simon G, et al. Management of small-cell lung cancer. *Chest* 2007; 132 (3): 324S-339S.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2010 (www.nccn.org).
9. Hauber HP, et al. Positron emission tomography in the staging of small-cell lung cancer: a preliminary study. *Chest* 2001; 119: 950-954.
10. Bradley JD, et al. Positron emission tomography in limited stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3248-3254.
11. Blum R, et al. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 164-171.
12. Podoloff DA, et al. NCCN task force: clinical utility of PET in variety of tumor types. *J Natl Compr Cancer Netw* 2009; (7 Suppl) 2: S1-26.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2010 (www.nccn.org).

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

3.3. Оценка на пърформанс статус

Георги Калайджиев

Общото функционално физическо състояние на пациенти с белодробен карцином се определя по международни скали за пърформанс статус (performance status, PS) – ECOG/WHO/Zubrod и индекс на *Karnofsky*.

Скала на ECOG/WHO/Zubrod за пърформанс статус¹

- 0 – норма; способен на нормални дейности;
- 1 – с наличие на симптоми, но амбулаторен; на домашен режим с поносими туморни прояви;
- 2 – с инвалидизиращи туморни прояви, но под 50% от времето е на легло;
- 3 – тежко инвалидизиран с над 50% от времето на легло;
- 4 – тежко болен, 100% от времето е на легло;
- 5 – смърт.

Индекс на *Karnofsky*²

- 100 – напълно активен, без оплаквания;
- 90 – минимални ограничения на обичайна физическа активност;
- 80 – активен, но с лесна уморяемост, проява на някои симптоми на болестта;
- 70 – може да се грижи за себе си, невъзможност за извършване на нормална активност и активна работа;
- 60 – изисква непостоянна помощ, но е в състояние сам да извършва по-голяма част от ежедневните грижи за себе си;
- 50 – изисква значителна помощ и чести медицински грижи, в легнало положение през по-голяма част от деня;
- 40 – основно лежаш, в пълна неспособност за активност, изисква специални грижи;
- 30 – лежачо болен, изисква помощ и грижи за всяка дейност;
- 20 – много тежко болен, необходимост от постоянна активна поддържаща терапия;
- 10 – морибунден;
- 0 – смърт.

A

- Определянето на пърформанс статус по ECOG и/или *Karnofsky* е прогностичен фактор, свързан с преживяемост и избор на лечение.

Акценти за добра практика



- При всички пациенти с белодробен карцином се извършва задължителна оценка на пърформанс статус по скали на ECOG и/или *Karnofsky*.

Литература

1. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655.
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press 1949; Page 196.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

РАЗДЕЛ 4
ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

4. Хирургично поведение

4.1. Кардиологични и белодробни функционални тестове преди резекция

Георги Калайджиев

Дихателната система притежава компенсаторни възможности и позволява хирургично отстраняване на един бял дроб или на част от него, без съществени промени в следоперативното качество на живот. Често е налице коморбидност от дихателна, сърдечносъдова, ендокринна, отделителна и други системи, което налага щателна оценка. Определянето на т.нар. функционална операбилност се състои в оценка на баланса между риск от периперативна болестност и смъртност и евентуална дългосрочна инвалидизация, от една страна, и риск от снижена преживяемост при субоптимално лечение, от друга. Липсват рандомизирани клинични проучвания и медицинската доказателственост е на база на серийни и проспективни наблюдения.^{1, 2} Годността на пациента за предстояща хирургична белодробна интервенция се обсъжда от мултидисциплинарен екип, включващ гръден хирург, пулмолог, рентгенолог, анестезиолог-реаниматор и други специалисти според необходимостта.

Влияние на възраст. Серийни наблюдения показват, че до 80 години възрастта, като самостоятелен прогностичен фактор, не повлиява значимо периперативната смъртност.^{1, 3} Случаите на висока оперативна смъртност се дължат на повишена коморбидност. При възрастни смъртността след пулмонектомия е по-висока, отколкото след лобектомия, но тази разлика е по-голяма в сравнение с млади.¹ Периперативната болестност (особено сърдечносъдова) е по-висока, особено при по-екстензивна хирургична интервенция.¹ Препоръчва се селекцията на възрастни пациенти за предстояща оперативна интервенция да е специално фокусирана върху коморбидността.

Функционално състояние на дихателна система. Най-широко прилаган тест е спирометрия. Намалени респираторни резерви предполагат по-висока периперативна смъртност и болестност. При стойност на $FEV_1 > 1.5 L$

(при лобектомия) и $> 2.0 L$ (при пулмонектомия) се очаква следоперативна смъртност под 5% и не са необходими допълнителни тестове, при условие че липсва интерстициална белодробна болест.^{4, 5} Параметър за оценка на функционална операбилност е предвиденият постоперативен FEV_1 (ппо FEV_1). При ппо $FEV_1 < 40\%$ периперативният риск се увеличава и смъртността достига 16-50%.² Обаче при пациенти с преоперативен $FEV_1 > 70\%$ ппо FEV_1 не е добър прогностичен критерий и дори при стойности на ппо $FEV_1 > 40\%$ смъртността е само 4.8%. Фактът се обяснява с т.нар. обем-редуциращ ефект, който след лобектомия води до подобрене на белодробната функция при пациенти със средно тежка и тежка степен на ХОББ.² Предвиденият постоперативен FEV_1 се определя чрез просто изчисляване на белодробни сегменти толкова точно, колкото и чрез перфузионна сцинтиграфия, но последната е най-използван метод при предстояща пулмонектомия. Все по-често се прилага т.нар. функционална компютър-томография (виж т. 2.1.2.). За изчисление на ппо FEV_1 могат да бъдат използвани следните три формули: (а) (предоперативна стойност/Т) $\times R$, (б) $FEV_1 \times (1 - A/B)$ и (в) $FEV_1 \times (1 - \text{фракция от тотална перфузия на дроба за резекция})$, където Т е общ брой на функциониращи сегменти преди операция, R е остатъчни функциониращи сегменти след операция, A е брой на необструктирани сегменти за резекция, B е общ брой на необструктирани сегменти; T е равно на 19 минус общ брой сегменти (определени чрез образни изследвания или бронхоскопия), R е равно на T минус брой на сегменти за резекция.

При съмнения за дифузна интерстициална белодробна болест функционален метод на избор е измерване на дифузионен капацитет на въглероден окис (CO) в бял дроб – D_{LCO} . Той е независим предиктор за постоперативна смъртност и заболяемост след белодробни резекции.² Нерешен е въпросът дали D_{LCO} да се изследва рутинно, или само при нарушени спирометрични показатели. В база-данни на Европейско дружество на гръдните хирурзи дифузионен капацитет е изследван при 57% от кандидатите за обширни белодробни резекции, а според Европейско респираторно дружество – само при 25%.² Показателят е важен прогностичен фактор за следоперативни усложнения при нормални предоперативни стойности на FEV_1 ($> 80\%$ от предвидените)

и при пациенти без ХОББ (индекс ФЕО₁/форсиран витален капацитет > 0.7).^{6, 7} Определя се и т.нар. предвидена постоперативна стойност на D_{LCO} (по D_{LCO}) по следните формули: (а) по D_{LCO} преди лобектомия = D_{LCO} × (1 – A/B) и (б) по D_{LCO} преди пулмонектомия = D_{LCO} × (1 – фракция от тоталната перфузия на дроба за резекция). Стойности на по D_{LCO} < 30% са индикатор за много висок оперативен риск. За по-прецизна оценка на риска могат да се използват тестове с физическо натоварване (exercise tests).

Състояние на сърдечносъдова система. Пациенти с белодробен карцином подлежат на задължителен предоперативен преглед от кардиолог, ЕКГ и при необходимост – ехо-кардиография. Препоръчително е да се определя индекс на относителен сърдечен риск (RCRI) (по American College of Cardi-

ology/American Heart Association), който отчита влияние на сърдечен статус върху периоперативна смъртност и болестност при несърдечна хирургия.^{1, 8} При RCRI > 2 се препоръчват допълнителни изследвания и интервенции на сърдечносъдова система, включително коронарография, стентирание и коронарна хирургия преди белодробна резекция за карцином.¹ Пациенти след коронарна хирургия не се поставят в група с по-висок риск до пет година след операцията (ако не са настъпили нови инциденти) и се обсъждат за белодробна резекция, както останалите болни. След остър миокарден инфаркт, лекуван консервативно, не следва да се предвижда белодробна операция минимум шест седмици след инцидента.¹

C

- **Годността на пациента за предстояща хирургична белодробна интервенция трябва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип.**
- **Възрастта, като самостоятелен прогностичен фактор, не е противопоказание за хирургично лечение на пациенти с белодробен карцином. Поради по-висока периоперативна болестност селекцията на възрастни пациенти за оперативно лечение трябва да е много внимателна.**
- **При стойности на ФЕО₁ > 1.5 L (за лобектомия) и > 2.0 L (за пулмонектомия) не са необходими допълнителни изследвания за предстояща белодробна хирургия, ако липсват данни за дифузна интерстициална белодробна болест.**
- **При предстояща белодробна резекция е уместно изчисляване на предвиден постоперативен ФЕО₁, ако липсват данни за дифузна интерстициална белодробна болест или необяснима диспнея. Стойности на предвиден постоперативен ФЕО₁ < 40% показват висок периоперативен риск и индицират допълнителни изследвания.**
- **При пациенти с нарушени вентилаторни резерви е необходимо да се изследва предоперативен D_{LCO}.**
- **Стойности на предвиден постоперативен ФЕО₁ < 30% и на предоперативен D_{LCO} < 1.650 показват висок периоперативен риск за смърт или тежки кардиореспираторни усложнения при стандартни белодробни резекции; при такива пациенти се обсъжда нестандартна хирургия или неоперативно лечение.**
- **Оценка на сърдечносъдов периоперативен риск се осъществява от кардиолог според правилата за добра кардиологична практика. Ако е необходимо и възможно, първо се предприемат интервенции на сърдечносъдова система и паралелно или впоследствие се извършва белодробна резекция за карцином.**

Акценти за добра практика



- Оценката за функционална операбилност е комплексна и се извършва от мултидисциплинарен екип. Необходимо е използване на всички достъпни методи за изследвания и интервенции с цел пациентът да не бъде неоправдано лишен от възможност за адекватно хирургично лечение.

Литература

1. Fountain SW et al. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56: 89-108.
2. A. Brunelli, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
3. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 6S-7S.
4. Boushy SF, et al. Clinical course related to preoperative and postoperative pulmonary function in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1971; 59: 383-391.
5. Miller JI. Physiologic evaluation of pulmonary function in the candidate for lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 347-352.
6. Brunelli A, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 567-570.
7. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1158-1164.
8. Eagle KA, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: An abridged version of the report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 524-531.

АВТОРСКИ ПРАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯТ

4.2. Хирургично поведение при недребноклетъчен белодробен карцином

4.2.1. Радикална хирургия при стадии I и II

Георги Калайджиев

В ранни стадии (I и II) се провежда лечение „с намерение за излекуване“ (curative intent). Основен метод е хирургична резекция (при пациенти, които могат да я понесат). Въпреки че се обединяват като *ранни*, стадии I и II представляват хетерогенна група, предполагаща различни лечебни подходи в различните подстадии. Стадий I има два подстадия: IA (T1a-bN0M0) и IB (T2aN0M0). Петгодишната преживяемост на оперирани пациенти в стадий IA и IB е съответно 73% и 58%.¹ По етични съображения липсват рандомизирани проучвания за сравнение с други методи на лечение, а медицинската доказателственост се базира на серийни наблюдения. Хирургичното лечение дава най-голям шанс за излекуване на пациенти в стадий I. Оптималният обем на хирургично лечение е анатомична белодробна резекция – лобектомия или пулмонектомия. Съществува едно проспективно рандомизирано проучване на Lung Cancer Study Group (CALG), сравняващо лобектомия с по-малък обем резекции (клиновидна, сегментектомия); установен е три пъти по-висок процент на локални рецидиви и значимо по-ниска преживяемост в групата с ограничени резекции.² Мета-анализ, включващ още 13 други ретроспективни проучвания, не показва достоверна разлика в преживяемостта на групи с лобектомия и ограничена резекция (при значителната хетерогенност на данните).³ Повечето ръководства препоръчват лобектомия като златен стандарт при стадий I. При необходимост от пулмонектомия се препоръчва извършване на бронхопластична орган-съхраняваща операция, ако това е възможно. Ограничени резекции (по-малки от лобектомия) са допустими при възрастни или при ограничени вентилаторни резерви.⁴

Хирургичното лечение при стадий II се подчинява на същите принципи. Препоръките се отнасят главно за тумори с N1. Липсват рандомизирани

проучвания, сравняващи хирургично лечение с други методи. Хирургичното лечение дава най-голям шанс за излекуване.⁴ Оптималният обем е анатомична белодробна резекция – лобектомия или пулмонектомия. При възможност бронхопластичната орган-съхраняваща операция се предпочита пред пулмонектомия.⁴ Петгодишна преживяемост на оперирани пациенти с pN1 в стадий IIA и IIB е съответно 46% и 36%.¹ Задължителен елемент е шателна системна медиастинална лимфна дисекция. Мета-анализ доказва положителна роля на адювантна химиотерапия върху преживяемостта (виж *Раздел 7. Комбинирани терапевтични подходи*).⁵ В стадий II се включват и тумори с N0 – стадий IIA (T2bN0M0) и стадий IIB (T3N0M0). Поведението при T2bN0 е както при стадий I. Туморите T3N0 са няколко разновидности: (1) периферни T3 – прорастащи в резектабилни структури (гърдна стена, диафрагма, перикард, медиастинална плевра); (2) централни T3 – тумор на по-малко от 2 cm от карина, но непрорастащ в самата карина; (3) върхови, тумори тип *Pancoast* (без прорастане на прешлен или брахиален плексус). При тях основна цел на лечение е радикална хирургична резекция. Медицинската доказателственост се базира на серийни наблюдения и един системен обзор на 17 ретроспективни проучвания върху тумори с инвазия на гърдна стена.⁷ Петгодишната преживяемост на радикално оперирани е 27%, а при нерадикални резекции – 7%. При инвазия на гърдна стена, стадията след радикална резекция като pT3N0 (IIB), петгодишната преживяемост е 40%, а при pT3N1 (IIIA) – 22%, което демонстрира важноста на предлечебно медиастинално стадияне за дефинитивно отхвърляне на N2.⁸ В случаи с T3 предоперативна преценка за радикалност е много трудна и несигурна, особено при върхови тумори тип *Pancoast*. За подобряване на резултатите два мета-анализи препоръчват провеждане на неоадювантна (индуктивна) терапия.^{9, 10} При по-голяма част от T3 индуктивното лечение се провежда като химиотерапия, а в някои случаи (задължително при върхови тумори тип *Pancoast*) е под форма на съчетано химиолъчелечение (виж *Раздел 7. Комбинирани терапевтични подходи*).

D

- Пациенти със стадий I подлежат на радикално хирургично лечение (ако са в състояние да го понесат): лобектомия или пулмонектомия, придружени от системна лимфна дисекция. При ограничени респираторни резерви е допустима сублобарна резекция.
- Пациенти със стадий II (T1-2 N1) подлежат на радикално хирургично лечение (ако са в състояние да го понесат): лобектомия или пулмонектомия, придружени от системна лимфна дисекция. При възможност се предпочитат орган-съхраняващи бронхопластични операции.
- Пациенти със стадий IIB (T3N0) подлежат на радикално хирургично лечение (ако са в състояние да го понесат): „ан блок“ резекция на гръдна стена, диафрагма, перикард или медиастинална плевра и мастна тъкан с лобектомия или пулмонектомия, придружени от системна лимфна дисекция. Задължителен е интраоперативен хистологичен контрол на резекционни линии.
- При пациенти със стадий IIB (T3 N0), когато радикалността на предстоящата операция изглежда несигурна, може да се обсъди неoadjuвантно лечение (химиотерапия или химиолъчение).

Акценти за добра практика



- Пациенти със стадии I и II подлежат на радикално хирургично лечение в обем на лобектомия или пулмонектомия, придружени от системна лимфна дисекция. При ограничени респираторни резерви в стадий I е допустима сублобарна резекция.

Литература

1. Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 706-714.
2. Ginsberg R, et al. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-622.
3. Nakamura H, et al. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92 (6): 1033-1037.
4. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2007; 132; (Suppl 3): 9S.
5. Pignon J-P, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.
6. Choy H, et al. Lung cancer in oncology: An evidence-based approach. Chang AE et al. (editors); 2007, Springer Science Inc, New York, NY, USA: 566-568.
7. Detterbeck FC, Kiser AC. T3 non-small cell lung cancer (stage IIB-IIIA). In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 15, 2001. pp 223-32. Philadelphia: W.B.Saunders.
8. National Collaborating Centre for Acute Care, February 2005. *Diagnosis and treatment of lung cancer*. National Collaborating Centre for Acute Care, London. Available from www.rcseng.ac.uk, pp. 66-67.
9. Burdett S, et al. A Systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncology* 2006; 1 (7): 611-621.
10. Song W-A, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: An Updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *J Thorac Oncology* 2010; 5 (4): 510-516.

4.2.2. Видео-асистирана торакална хирургия

Данаил Петров

Съществуват малко проучвания, сравняващи ефективността на лобектомия чрез видео-асистирана торакална хирургия (VATS) с конвенционална отворена белодробна резекция. Отчита се голяма вариабилност на използваните техники за видео-торакоскопска резекция; в някои публикации се използва терминът *видео-асистирана миниторакотомия*. В системен обзор на 39 проучвания нито едно рандомизирано клинично изпитване не включва пациенти в стадий I и не сравнява VATS-резекцията с отворена резекция по отношение на преживяемост и патологично стадиране.¹⁻⁵ В четири публикации средната петгодишна преживяемост при пациенти в стадий I на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) е 76%, което превъзхожда отворена резекция (69% за стадий IA и 52% за стадий IB).¹⁻⁵ В тези серии подборът е строго селективен (размер на тумор под 5 cm), а биопсиите на медиастинални лимфни възли и техният обем варират в отделните статии. При VATS-лобектомия се биопсират достоверно по-малко лимфни възли ($p = 0.029$) и по-малко N2 ($p = 0.004$) в сравнение с отворена лобектомия, без достоверна разлика в преживяемост (81% срещу 83%). Подчертава се необходимост от фокусирана системна медиастинална дисекция при VATS-лобектомия.¹⁰ Интра- и следоперативните резултати и усложненията, свързани с използване на VATS, са съобщени в две рандомизирани клинични изпитвания^{11,12} и дванадесет серии от болни.¹⁻⁵ В първото изпитване, сравняващо VATS-лобектомия с лобектомия чрез

мускулосъхраняваща торакотомия, не се откриват разлики в оперативно време, интраоперативни усложнения и кръвозагуба.¹¹ Следоперативните усложнения са достоверно по-чести при торакотомия (53% срещу 24%, $p = 0.05$), но няма значима разлика в продължителност на болничен престой и честота на постторакотомна болка. Друго изпитване сравнява VATS с мускулощадяща торакотомия, като достъп за извършване на лобектомия. Не е установена значима разлика в честота на следоперативни усложнения, следоперативна белодробна функция и продължителност на болничен престой, обаче следоперативната торакотомна болка е достоверно по-слаба след минимално инвазивна операция.¹² Осем ретроспективни серии, включващи повече от 50 болни, разглеждат техниката и безопасността на VATS-лобектомия, като в серия от 44 болни се прави оценка на белодробна функция.¹³ Средната следоперативна смъртност след VATS-лобектомия е 0,7%, а средната следоперативна морбидност е 12%, което превъзхожда тези показатели при конвенционална лобектомия (респективно 3% и 28%).

Средната честота на конверсия в отворена операция е 11%, средното интраоперативно време е 127 минути (със значителна вариабилност в отделни публикации), а средната продължителност на болничен престой е 5 дни. Само едно проучване сравнително оценява пред- и следоперативна белодробна функция при VATS-лобектомия и конвенционална лобектомия: установено е достоверно по-добро запазване на белодробна функция в групата с VATS ($p = 0.001$).¹³ Едно рандомизирано клинично изпитване обаче не намира значима функционална разлика в двете групи.¹²

A	▪ VATS-лобектомия е безопасна техника за оперативно лечение при болни с недребноклетъчен белодробен карцином в стадий I, превъзхождаща отворена резекция с по-слаба следоперативна болка.
C	▪ VATS-лобектомия е безопасна процедура с честота на следоперативна смъртност и усложнения, сравними с конвенционална лобектомия.

Акценти за добра практика



▪ **VATS-лобектомия (лобектомия чрез VATS миниторакотомия) е утвърден метод за лечение при болни в начален стадий на недребноклетъчен белодробен карцином в центрове с клиничен опит. Системната медиастинална дисекция е технически възможна и е задължителна. Следоперативната преживяемост е без достоверна разлика с конвенционална лобектомия.**

Литература

1. Rueth NM, RS. Andrade. Is VATS lobectomy better: Perioperatively, biologically and oncologically? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2107-S2111.
2. Yamamoto K, et al. Long-term survival after video-assisted thoracic surgery lobectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 353-359.
3. Flores RM, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138: 11-18.
4. Farjah F, et al. Safety and efficacy of video-assisted versus conventional lung resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1415-1421.
5. Roviato G, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) major pulmonary resections: the Italian experience. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998, 10 (4): 313-320.
6. Walter WS, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Edinburgh experience. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 1998; 10 (4): 291-299.
7. Kaseda S, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the Japanese experience. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 10 (4): 300-304.
8. Brown WT, et al. Video-assisted thoracic surgery: the Miami experience. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1998; 10 (4): 305-312.
9. Gharagozloo F, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I lung cancer. *Ann Thor Surg* 2003; 76 (4): 1009-1014.
10. Denlinger CE, et al. Lymph node evaluation in video-assisted thoracoscopic lobectomy versus lobectomy by thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1730-1736.
11. Kirby TJ, et al. Lobectomy-video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thor Card Surg* 1995; 109 (5): 997-1001.
12. Giudicelli R, et al. Video-assisted minithoracotomy versus muscle-sparing thoracotomy for performing lobectomy. *Ann Thor Surg* 1994; 58 (3): 712-717.
13. Kaseda S, et al. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thor Surg* 2000; 70 (5): 1644-1646.

ДА НЕ СЕ ПРОМЪСЛА ЗА ПРАВАТА НА СЪЗНАНИЕТО

4.2.3. Медиастинална лимфна дисекция

Георги Калайджиев

Медиастиналната лимфна дисекция (МЛД) е актуална във връзка с радикална пулмонектомия.¹ През 2006 г. Европейска асоциация на гръдните хирурзи (ESTS) унифицира подхода за лимфна дисекция.² Препоръчва се извършване на системна лимфна дисекция (СЛД) с премахване на цялата медиастинална тъкан, съдържаща лимфни възли (заедно с обкръжаващата ги мастна тъкан) в анатомични граници, определени от карта на медиастинални лимфни възли. Седма ревизия на Международна TNM-система за стадиране на злокачествени тумори на UICC въвежда нова карта на лимфни възли в гръден кош с обособяване на лимфни зони.³ (Виж *Раздел 3.1., Фиг. 1*). Формулират се следните минимални изисквания за СЛД при операции на белодробен карцином (*Препоръки на UICC/IASLC за pN-стадиране*): (1) лимфни възли от поне шест позиции според картата на лимфните възли

трябва да бъдат отстранени или биопсирани; ако всички са негативни, само тогава категорията е pN0; (2) три от тези позиции трябва да са от пулмонална зона (хилусни, интерлобарни, периферни), а три от позициите да са от медиастинална зона; (3) една от позициите от медиастинална зона задължително трябва да е #7. Клиничното значение на СЛД се разглежда като влияние върху точност на стадиране и върху преживяемост. Има доказателства за предимства на СЛД върху точност на стадиране. При 60% от пациенти с аденокарцином, стадирани предоперативно като cN1, се установяват N2 след СЛД. Дори при малки периферни тумори до 2 cm при СЛД се установява N2 в около 20%. Между 20% и 38% е честотата на т.нар. skip метастази (липсват метастази в N1, но при СЛД се намират метастази в N2).⁴ За влияние на СЛД върху преживяемостта съществуват три рандомизирани проучвания, сравняващи СЛД с по-малък обем лимфна биопсия. Техният мета-анализ показва достоверно предимство за групата със СЛД (95%CI 0.65–0.93; $p = 0.005$).⁵

A

▪ При резекции, целящи радикалност, се извършва системна лимфна дисекция според препоръките на UICC/IASLC за pN-стадиране.

Акценти за добра практика



▪ При всички операции за белодробен карцином, целящи радикалност, трябва да се извършва системна лимфна дисекция.

Литература

1. Cahan WG, et al. Radical pneumonectomy. *J Thorac Surg* 1951; 22: 449-473.
2. Lardinois D, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 787-792.
3. Rusch VW, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 568-577.
4. Watanabe S, Asamura H. Concise Review: Lymph node dissection for lung cancer. Significance, strategy and technique. *J Thorac Oncology* 2009; 4: 652-657.
5. Wright G, et al. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thorax* 2006; 61: 597-603.

4.2.4. Резекция при стадий IIIA

Петър Учиков, Данаил Петров

При липса на далечни метастази и наличие на N2 пациентите се класифицират в стадий III (N2-3). В него се отнасят и тумори, инвазиращи съседни нерезектабилни органи (гърдна стена, диафрагма, перикард, медиастинална плевра), тумор в главен бронх на разстояние < 2 cm от карина плюс тотална ателектаза. По данни на Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) при оперирани с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) средната петгодишна преживяемост е 30%; по-голяма е при малки тумори (T1) – 46% в сравнение с големи (T2 и T3) – 27% и 14%.^{1, 2} Според други проучвания само 9% преживяват пет години.³ Преживяемостта след резекция в стадий N2 зависи от броя на засегнати медиастинални лимфни възли (МЛВ). Ретроспективни анализи показват, че единична въввлечена група се характеризира с по-добра прогноза, отколкото въввлечане на множество групи МЛВ. При всяко съмнение за клиничен стадий N2 трябва да се обсъжда извършване на предоперативна медиастиноскопия. Този стадий предполага планиране на комбиниран терапевтичен подход. При постоперативна лъчетерапия дисекцията на ипсилатерални МЛВ вдясно подобрява преживяемостта при пациенти в стадий pN2, но не се наблюдава при левостранна медиастинална лимфна дисекция (ниво 5, 6, 7). При подозрение за засягане на левостранни хилусни лимфни възли е необходимо извършване на медиастиноскопия. Адювантна терапия не дава добри резултати при резецирани пациенти в стадий pN2. Постоперативна лъчетерапия намалява честотата на локорегионални рецидиви, но не повлиява преживяемостта. Предоперативна лъчетерапията в стадий cN2 също не подобрява преживяемостта. Две рандомизирани проучвания потвърждават полза от приложение на неoadювантна (индукционна) терапия в сравнение с първична хирургична интервенция.⁴ Тя трябва да се предшества от прецизно T-стадиране (чрез бронхоскопия) и N-стадиране (чрез медиастиноскопия). След завършване на неoadювантно лечение е необходима внимателна преоценка на операбилност и кардиопулмонални резерви, толериращи предстояща резекция. Резекция е

възможна при определени пациенти. Съществен елемент е извършване на системна лимфна дисекция (СЛД). Преживяемостта зависи от възможността за радикална резекция. В проучване на MSKCC при пациенти с резекция след неoadювантна терапия единствен фактор, повлияващ заболяемостта и смъртност, е десностранна пулмонектомия: нулева постоперативна смъртност при левостранна и 20% при десностранна.⁵ Други проучвания установяват значително подобрене на преживяемост.⁶ Персистиране на стадий N2 след приложение на неoadювантна терапия е неблагоприятен фактор, докато снижение на стадия е позитивен прогностичен фактор.

Тумори, инвазиращи съседни структури, могат да бъдат третирани тотално чрез „ан блок“ резекция. Поради добра преживяемост те се рестадират в стадий IIB (при липса на въввлечени лимфни възли). Метастази в хилусни и МЛВ се наблюдават по-рядко, най-често е инвазирана париетална плевра, мускули на гърдна стена и ребра. Фактори, повлияващи преживяемостта, са тотална резекция на тумор, степен на инвазия на гърдна стена, наличие или липса на метастази в регионални лимфни възли. Средната петгодишна преживяемост в този стадий е 50%, но при нерадикална резекция е 0%.⁷ Постоперативно лъчелечение не повлиява преживяемостта.⁸

Когато неоплазмата засяга само париетална плевра, може да се извърши екстраплеврална мобилизация на тумора (без „ан блок“ резекция на допиращи се сегменти на ребра), само ако резекционните ръбове са интактни.^{1, 2} Други школи предпочитат рутинна резекция на гърдна стена при всеки случай на допир на периферен тумор до нея.³ При отстраняване на мускули и ребра в здраво се извършва реконструкция с Marlex меш, когато се очаква нестабилност на гърдна стена. По наши данни при оперирани в стадий IIIA тригодишна преживяемост имат 24%, петгодишна – 17%, докато в стадий IIIB тригодишна преживяемост имат 6%, а петгодишна преживяемост – 0%.¹⁰

Някои автори класифицират стадий N2 в четири подстадии: (1) IIIA1 – случайно намерена метастаза в лимфен възел, интраоперативно неразпозната; (2) IIIA2 – единичен лимфен възел, разпознат интраоперативно като метастатичен; (3) IIIA3 – лимфни метастази (единични или множествени),

разпознати предоперативно като метастатични; (4) IIIA4 – пакет от лимфни възли с множествена локализация, разпознати предоперативно като дефинитивен стадий N2.

Пациенти с ангажиране на карина, гръбначен стълб и сателитен нодул в друг дял на същия бял дроб (T4N0-1) обикновено се приемат за иноперабилни. Оперативна намеса с лечебна цел се прилага само при стадий T4N0-1M0

в обем на каринална резекция¹¹ или „ан блок“ белодробна резекция с вертебрални елементи в изключително редки случаи.¹² В едно системно проучване, включващо 8 серии болни (n = 322), са представени резултати от използването ѝ при пациенти с T4.¹¹ Оперативната смъртност е 18%, а двегодишната и петгодишната преживяемост са 41% и 27%. Липсват данни за прогностични фактори при тази категория болни.

C

- При инцидентно установено окултно N2-ангажиране, където технически е възможна радикална резекция на първичния тумор и системна лимфна дисекция, се препоръчва извършване на планирана хирургия.
- При пациенти с N2-ангажиране, установено предоперативно, се препоръчва мултидисциплинарна оценка на възможност за радикално лечение.
- При болни с T4N0-1M0 е показана резекция на карина с приемливи следоперативна смъртност и преживяемост.

Акценти за добра практика



- При пациенти с N2-болест е необходима мултидисциплинарна оценка на възможност за радикално лечение.
- При строго селектирани болни с T4N0-1M0 е показана каринална резекция от оперативен екип с опит в извършването ѝ.

Литература

1. Martini N, et al. Results of resection in non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983; 198 (3): 386-397.
2. Martini N, et al. The Role of Surgery in N2 lung cancer. *Clin North Am* 1987; 67 (5): 1037-1049.
3. Suzuki K, et al. The prognosis of surgically resected N2, non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J Thorac Cardio-Vasc Surg* 1999; 118 (1): 145-153.
4. Mehta M, et al. Are more aggressive therapies able to improve treatment of locally advanced non-small cell lung cancer combined modality treatment? *Semin Oncol* 2005; 32 (Suppl 3): s25-34.
5. Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality for pulmonary resection in lung cancer after induction treatment. 9-th World Conference on Lung Cancer, Tokyo, Japan, September 12, 2000.
6. Rossel R, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (3): 153-158.
7. Downey RJ, et al. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68 (1): 188-193.
8. Gould PM, et al. Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3N0M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (1): 91-95.
9. Parolero PC, et al. Chest wall tumors. Experience with 100 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90 (3): 367-372.
10. Учиков А. Прогностични фактори и далечни резултати при оперирани болни с НДКБР. Дисертация. дмн, Пловдив, 2009.
11. Dettterbeck FC, Jones DR. Surgery for stage IIIB non-small cell lung cancer. In: Dettterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, 15, 2001. pp 223-32. Philadelphia: W. B. Saunders
12. Dettterbeck FC, et al. Lung cancer special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (Suppl): 244S-258S.

4.2.5. Метастазектомия в стадий IV

Георги Калайджиев

Мозъчните метастази (ММ) се определят като синхронни (до 6 месеца от диагнозата *белодробен карцином*) и метакронни. Наличието им поставя заболяването в стадий IV и определя лоша прогноза. Публикации, разглеждащи хирургично лечение на солитарни ММ, показват излекуване в определен процент, но липсват рандомизирани клинични изпитвания.¹⁻⁶ Един системен обзор анализира 153 публикации за периода 1950-2008 г. и от база-данни за 1 035 пациенти демонстрира, че повечето случаи със синхронна ММ претърпяват хирургична метастазектомия с последваща резекция на белодробен карцином.⁷ Радикално оперираните показват петгодишна преживяемост – 18% ± 5.7%. Наличието на метастази в медиастинални лимфни възли се дефинира като лош прогностичен фактор (липсва тригодишна преживяемост при пациенти с N1-2), поради което се препоръчва медиастиноскопия преди решение за белодробна резекция.⁵⁻⁸ При болни с мозъчна метастазектомия, които след резекция на белодробен карцином са стадираны като pN0, петгодишната преживяемост достига до 39%.⁶ Липсват достатъчно данни за влияние на адювантна химиотерапия и лъчелечение след резекция на ММ както върху преживяемост, така и върху

поява на рецидив.⁸ Оперирани мозъчни метастази показват висок процент на рецидиви (до 50%).⁶ Поведението при метакронни ММ се определя от контрола върху първичния тумор. Препоръчва се щателно изследване за наличие на други метастатични локализации (с позитрон-емисионна томография), а при липса на такива се обсъжда хирургична резекция или радиохирургия.⁸ Липсват доказателства за предимства на едно или друго лечение, както и за роля на адювантна терапия.⁹

Съществуват единични ретроспективни проучвания върху радикално поведение при изолирани надбъбречни метастази (НМ), но липсват данни от рандомизирани клинични изпитвания. Прилага се хирургично лечение на метастаза паралелно с хирургична резекция на белодробен карцином.^{10, 11} В системен обзор и мета-анализ на данни до 2008 г. се анализират 132 статии, от които само 15 съобщават за повече от четири пациенти.¹² От база-данни със 114 болни НМ са синхронни в 42%, в останалите са метакронни, а лапароскопско отстраняване и при двата вида е осъществено в 40%. Средната обща преживяемост е достоверно по-ниска в групата със синхронни метастази (12 месеца срещу 31 месеца), но и в двете групи е установена еднаква петгодишна преживяемост (съответно 26% и 25%).¹² Обсъждана за радикално лечение на солитарна НМ изисква щателна диагностика за отхвърляне на други метастатични локализации.

C	<ul style="list-style-type: none">▪ При селектирани пациенти със синхронни или метакронни солитарни мозъчни метастази от белодробен карцином е възможно радикално лечение чрез хирургична резекция или радиохирургия, последвани от белодробна резекция на първичния тумор.▪ При строго селектирани пациенти със солитарна едностранна надбъбречна метастаза от белодробен карцином се препоръчва хирургично лечение.
D	<ul style="list-style-type: none">▪ След оперативно лечение на единични мозъчни метастази е необходим период от три месеца за оценка на прогресия или рецидив на мозъчните метастази (чрез магнитно-резонансна томография), след което се обсъжда хирургично лечение на първичния тумор.

Акценти за добра практика



- Всички пациенти със синхронни или метакронни мозъчни и надбъбречни метастази от белодробен карцином трябва да се обсъждат от мултидисциплинарен екип.
- При строго селектирани болни със синхронни или метакронни солитарни мозъчни или надбъбречни метастази е възможно излекуване чрез хирургично лечение на първичния тумор и метастазата.

Литература

1. Magilligan DJ Jr, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years experience. *Ann Thorac Surg*; 1986; 42: 360-364.
2. Burt M, et al. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 399-411.
3. Bonnette P, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-1475.
4. Getman V, et al. Prognosis of patients with non-small cell lung cancer with isolated brain metastases undergoing combined surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 1107-1113.
5. Girard N, et al. Chemotherapy is the cornerstone of the combined surgical treatment of lung cancer with synchronous brain metastases. *Lung Cancer* 2006; 53: 51-58.
6. Billing PS, et al. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 548-553.
7. Modi A, et al. Weeden Best evidence topic: Does surgery for primary non-small cell lung cancer and cerebral metastasis have any impact on survival? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2009; 8: 467-473.
8. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 235-245.
9. Cochrane Collaboration: Surgery versus radiosurgery for patients with a solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7
10. Porte H, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 981-985.
11. Mercier O, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 136-140
12. Tanvetyanon T, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncology* 2008; 26: 1142-1147.

4.3. Хирургично поведение при дребноклетъчен белодробен карцином

Данаил Петров

Рутинното хирургично лечение при пациенти с ограничена болест (ОБ) на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) не се препоръчва след негативни резултати от едно рандомизирано клинично изпитване на Medical Research Council (UK), което сравнява лъчелечение и хирургия.¹ Друго изпитване, проучващо ролята на оперативно лечение при пациенти, отговорили на пет цикъла химиотерапия с *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine* (CAV), не успява да докаже полза от последваща хирургична намеса.² Понастоящем не съществуват проспективни проучвания, сравняващи химиотерапия или химиолъчелечение с индукционно химиолъчелечение, последвано от адювантна хирургия. Натрупани са обаче данни от нерандомизирани клинични изпитвания, които показват, че оперативно лечение (като част от мултимодален лечебен протокол) води до подобрена прогноза и контрол на локални рецидиви.³

Пациенти с ДКБК в стадий I (T1-2N0) могат да бъдат обсъдени за оперативно лечение след стадиране с образни методи (компютър-томография на гръден кош и горен абдомен, скintiграфия на кости, магнитно-резонансна томография на мозък и позитрон-емисионна томография)⁴ и задължителна хирургична експлорация на медиастиnum чрез медиастиноскопия или други подходящи методики (предна медиастиноскопия, видео-асистирана торакоскопия) с цел да се изключи окултно ангажиране на медиастинални лимфни възли.⁵ Ендоскопски стадиращи методи също могат да влязат в съображение.

След радикална резекция (за предпочитане лобектомия със системна медиастинална лимфна дисекция или биопсии) оперираните подлежат на адювантна химиотерапия.^{6,7} При липса на метастази в лимфни възли пациентите се лекуват само с химиотерапия. При метастатично ангажиране на медиастинални лимфни възли е показана съчетано химиолъчелечение на медиастиnum. Тъй като профилактичното краниално облъчване води до подобряване на време без болест и обща преживяемост при пациенти с пълна ремисия, то трябва да се обсъжда след адювантна химиотерапия при радикално оперирани болни.⁸

A	▪ При дребноклетъчен белодробен карцином не се препоръчва рутинно хирургично лечение.
D	▪ След прецизно стадиране чрез образни и хирургични методи при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином в стадий I (T1-2N0) може да се обсъди резекция, последвана от адювантна химиотерапия и профилактично краниално лъчелечение.

Акценти за добра практика

	▪ Хирургично лечение при болни с дребноклетъчен белодробен карцином се препоръчва само в стадий I (T1-2N0) на болестта. Предпочитан оперативен обем е радикална лобектомия със системна лимфна дисекция.
---	--

Литература

1. Fox W, Scadding JG. Medical research council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small cell or oat-cell carcinoma of the bronchus Ten year follow up. *Lancet* 1973; 2: 63-65.
2. Lad T, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of SCLC to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106 (Suppl): 320S-323S.
3. Koletsis EN, et al. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2009; 4: 30doi:10.1186/1749-8090-4-30.
4. Inoue M, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. Thoracic surgery Study Group of Osaka University, Osaka, Japan. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1615-1619.
5. Inoue M, et al. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1620-1623.
6. Tsuchiya R, et al. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 977-983.
7. Tsuchiya, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 64-72.
8. Auperin A, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete resection. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Eng J Med* 115: 842-850.

АВТОРСКИ ПРАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

4.4. Поведение при малигнен плеврален излив

Димитър Калев

Малигнен преврален излив (МПИ) се среща в 7-15% от пациентите с белодробен карцином (БК) и над 50% от тях съобщават за задух.^{1,2} Диагностицира се с физикални и образни изследвания (гърдна рентгенография, плеврален ултразвук), а при максимална дебелина на течния слой > 10 mm се провежда диагностична торакоцентеза. Плеврална течност задължително се изследва биохимично (общ белтък, холестерол, LDH) и цитологично. При парамалигнени плеврални изливи (без туморни клетки в плеврална цитология) и/или с неясна етиология торакоскопията показва диагностична точност > 90%.³ При симптоматични пациенти (задух, гърдна болка) се обсъждат палиативни лечебни подходи. При лош пърформанс статус (PS) се предпочитат повтарящи се терапевтични торакоцентези.^{1, 2} При първа торакоцентеза не бива да се евакуират повече от 800-1200 ml. При добър PS се прави плеврален дренаж (дебелотръбен или с pigtail-катетър) под местна анестезия. След пълна евакуация на плевралната кухина се отчита 24-часово количество на реакумулиране, евакуирано в следващите 4-7 дни.

Ако количеството е трайно > 200 ml/24h, се предпочита лечение с постоянен плеврален катетър (PleurX или pigtail-катетър) и ежедневно евакуиране в амбулаторни условия.² При снижение на количеството < 150 ml/24h се предприема химическа плевродеза с 3-5 g стерилен безазбестов талк, която демонстрира ниво на терапевтичен успех (частичен плюс пълен отговор) > 90%.^{1, 2, 4, 5} Прилага се с талков пудраж (чрез медицинска или видео-асистирана торакоскопия) или с талкова суспензия. След инстилация на суспензия се изисква едночасово клампиране на дрена, а снемането му се осъществява след 24-72 часа при липса на ексцесивна реакумулация > 250 ml/24h.¹ В проспективни рандомизирани изпитвания талковият пудраж превъзхожда суспензията с достоверна редукция на рецидиви.^{4, 5} Най-чест страничен ефект е плеврална болка; не се наблюдава увеличение на смъртност или усложнение със синдром на остър респираторен дистрес.⁶ При мултилокулирани МПИ може да се опита с дренаж и интраплеврално приложение на фибринолитик (*Urokinase* – три дни по 100 000 IU дневно).⁷ При затворен бял дроб (trapped lung) се обсъжда плевректомия/декортикация.⁴

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Талк, приложен с пудраж чрез торакоскопия, е най-ефективен склерозиращ агент за химическа плевродеза.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Тънкотръбен плеврален дренаж (с pigtail-катетър) е начален избор за дрениране и плевродеза при пациенти със задух и реакумулиране след торакоцентези.▪ Торакоскопия се обсъжда при суспекция за малигнен плеврален излив.
C	<ul style="list-style-type: none">▪ Повтарящи се торакоцентези се препоръчват палиативно при пациенти със задух и лош пърформанс статус.▪ Постоянен плеврален катетър се препоръчва палиативно при пациенти със значителна реакумулация на плеврална течност (> 200 ml/24h).

Акценти за добра практика



- При всеки пациент с малигнен плеврален излив се прилага диагностична торакоцентеза и се обсъжда избор на плеврален дренаж с талкова плевродеза.

Литература

1. Калев Д. Малигнени плеврални изливи. В *Плеврата*. Под редакцията на К. Костов и Д. Калев. Анкос, София, 2006.
2. Kvale P, et al. Palliative care in lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132: S368-403.
3. Antunes G, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58: ii29-ii38.
4. Tan C, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829-838.
5. Stefani A, et al. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 827-832.
6. Janssen J, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1535-1539.
7. Hsu L, et al. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006; 1 (5): 460-467.

АВТОРСКИ ПРАВА – ЗАЩИЩАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РЕПРОДУЦИРА

РАЗДЕЛ 5
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

5. Лъчелечение

5.1. Лъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином

5.1.1. Самостоятелно радикално лъчелечение при стадии I-IIIА-В

Татяна Хаджиева, Румен Лазаров

Няма проучвания, сравняващи радикално лъчелечение (ЛЛ) само с проследяване. Осем проучвания (мета-анализ и две рандомизирани проучвания) сравняват конвенционално ЛЛ над 40 Gy (60 Gy с дневна еднократна фракция 2 Gy за 6 седмици), при които двугодишната преживяемост е от 13% до 39%.¹⁻⁴ При прилагане на неконвенционално фракционирано ЛЛ (CHART) (54 Gy при 1.5 Gy 3 пъти дневно за 12 дни) преживяемостта нараства до 30%.⁵ Няма ефект от хиперфракционирано ЛЛ без съкращаване на общо лечебно време.^{7, 8} В България по организационни и технически причини CHART е подходящ само за клинични проучвания. Положителни прогностични фактори са женски пол, загуба на тегло под 10%, стадий IIIA, добър пърформанс статус (PS) и по-високи дози.¹⁻⁸ Разширено

облъчване на неангажирани медиастинални лимфни басейни увеличава риска от радиационни пневмонити.¹⁻³ Ефективни препоръчителни дози за рутинна практика са над 55 Gy, а максимална препоръчвана доза е 74 Gy или техен биологичен еквивалент.¹¹ Няма ясни препоръки за прилагане на съчетана лъчехимиотерапия. Съвременните лъчетерапевтични техники (модулирано по интензитет лъчелечение и екстракраниална радиохирургия предлагат добри резултати, но върху малък брой болни).¹⁰ При високи дози следва да се спазват стриктно препоръките на EORTC.¹¹ Решаващо значение имат ограничаващи максимални дози в околни критични органи. Максимално допустими дози за тези органи са: (1) гръбначен мозък – 50 Gy (някои автори поставят ограничение за обем или дължина на облъчван участък); (2) бял дроб – 20 Gy (дозата се получава от не повече от 37% от белия дроб, но се налага повишено внимание при ателектаза, пневмофиброза и друга редукция на активен белодробен паренхим); (3) максимално допустими дози за сърце – 40 Gy (до 100% от обема), 45 Gy (до 67%) и 60 Gy (до 33%) и трябва да се прилагат внимателно; при облъчване на лява камера, сърдечни увреждания или промени в миокардна функция от лечение преценката е индивидуална и рискът е повишен; (4) хранопровод – средна доза 34 Gy (до 33% от органа с 100% от туморната доза).¹¹⁻¹³

В

- Самостоятелно радикално лъчелечение е алтернатива на хирургично лечение при следните пациенти, неоперабилни по медицински показания: (1) неподходящи за едновременно химиолъчелечение; (2) с клиничен мишенен обем, позволяващ облъчване в рамки на толерантни дози за здрави тъкани и органи; (3) добър пърформанс статус; (4) загуба на тегло под 10%. Възрастта не е ограничаващ фактор.
- За прецизно стадиране и определяне на лъчелечебния обем се препоръчва позитрон-емисионна томография/ компютър-томография.

Акценти за добра практика



- Ускорено хиперфракционирано лъчелечение се препоръчва при технологични и финансови възможности на лечебното заведение.
- Радикално самостоятелно лъчелечение в стадии I-III следва да се прилага от центрове с технически възможности за триизмерно компютър-томографско планиране, конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение и други техники, позволяващи повишаване на дозите в клиничния мишенен обем и намаляване в критични органи.
- Необходима е верификация в реално време и осигуряване на контрол на качеството на лъчелечение.
- Преди лъчелечение трябва да се извършат функционално изследване на дишане и оценка на пърформанс статус.
- Ефективни препоръчителни дози за рутинна практика са 55-74 Gy или техен биологичен еквивалент.
- Лъчелечение с високи дози и единични фракции на тумори в съседство с първичен или вторичен бронх трябва да се избягва поради висока токсичност и симптоматична бронхиална стеноза.

Литература

1. Diagnosis and treatment for Lung cancer METHODS, EVIDENCE & GUIDANCE National Collaborating Centre for Acute Care 2005 UK Guidelines.
2. Rowell NP, et al. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628-638.
3. Ginsberg RJ, et al. Non-small-cell lung cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, edn 6, 925-983 (Eds DeVita VT Jr, et al.) Philadelphia: Lippincott Clark JA, Rosenman JG, Detterbeck FC, 2001.
4. Radiotherapy alone for stage IIIA, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 18, 2001. pp 257-266. Philadelphia: W.B.Saunders.
5. Bentzen SM, et al. Updated data for CHART in NSCLC: further analyses. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 55 (1): 86-87.
6. Sause W, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117(2): 358-64.
7. Cox JD, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8(9):1543-55.
8. Lung Cancer Disease Site Group and Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (2000) Altered fractionation of radical radiation therapy in the management of unresectable non-small cell lung cancer. Ontario: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative.
9. Management of resectable non-small cell lung cancer. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party. *Revue medicale de Bruxelles* 2006; 27: 29-38.
10. Timmerman R, et al. RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II. *JAMA* 2010; 303(11):1070-1076.
11. Senana S, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *EORTC Radiotherapy & Oncology* 2004; 72(2): 139-146.
12. Kong FM, et al. Final toxicity results of radiation dose escalation study in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1075-1086.
13. Rose J, et al. Systemic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91: 282-287.

5.1.2. Предоперативно и следоперативно лъчелечение


Татяна Хаджиева

Предоперативно (неoadювантно) лъчелечение (ЛЛ). Две големи рандомизирани проучвания установяват, че самостоятелно предоперативно ЛЛ с 40-50 Gy няма положителен ефект върху операбилност и контрол на болестта.¹

Следоперативно (адювантно) лъчелечение. Прилага се при радикална и нерадикална хирургия. При 12 проучвания върху преживяемост след радикална операция се отчита незначителен, дори негативен ефект.^{2, 3} Съществуват не големи, но положителни резултати от следоперативно ЛЛ, проведено с модерна техника. За ЛЛ след нерадикална хирургия съществуват малко поручвания, но с високи резултати – 78% срещу 23% при самостоятелна хирургия.^{5, 6} Българските лъчелечебни стандарти препоръчват следоперативно ЛЛ при R1-2 резекции в стадий III.⁷

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Предоперативно лъчелечение няма ефект върху прогнозата и не се препоръчва.▪ Следоперативно лъчелечение не се препоръчва след R0 резекции.
C	<ul style="list-style-type: none">▪ Препоръчва се следоперативно лъчелечение при R1-2 резекции в стадий III и при N2 след нерадикална системна лимфна дисекция.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ Основната лъчелечебна апаратура в България осигурява пред- и следоперативно лъчелечение с дози 50-60 Gy.▪ Преди лъчелечение трябва да се извърши функционално изследване на дишане и оценка на пърформанс статус.
---	--

Литература

1. Detterbeck FC, et al. Induction therapy and surgery for I-III_A, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, 19, 2001. pp 267-82. Philadelphia: W.B. Saunders.
2. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1: ArtNo.: CD002142.
3. Lung Cancer Disease Site Group and Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (2002) Postoperative adjuvant radiation therapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer. Ontario: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative.
4. Trodella L, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase III randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 62(1): 11-9.
5. The Lung Cancer Study Group. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6(1): 9-17.
6. Emami B, et al. Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 1997; 20(5): 441-8.
7. Василева В, Т. Хаджиева. Български лъчелечебни стандарти за карцином на белия дроб. Гилдия на лъчелечебите в България, 2004, Титаконсулт.

5.2. Профилактично краниално лъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином

Лена Маринова

Над 50% от пациентите с дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) развиват интракраниални мозъчни метастази (ММ). Рандомизирани проучвания отчитат редукция на ММ след профилактично краниално лъчелечение (ПКЛЛ), но не доказват принос към обща преживяемост (ОП) на пациентите.¹ Мета-анализ от всички рандомизирани проучвания показва, че на трета година след ПКЛЛ ММ намаляват с 25% (от 58.6% на 33.3%), а тригодишната преживяемост се повишава с 5.4% (от 15.3% на 20.7%).²⁻⁴ Ретроспективно проучване при пациенти в ограничен стадий отчита подобрена две-, пет- и десетгодишна преживяемост.⁵ Рандомизирано проучване показва риск за ММ на първа година след ПКЛЛ в разпространен стадий (след добър терапевтичен отговор от химиотерапия) – 14.6% срещу

40.4% в контролна група. Профилактичното краниално лъчелечение повишава средната преживяемост без болест от 12 на 14.7 седмици, а ОП – от 5.4 на 6.7 месеца. Отчита се намаляване на симптоматични ММ от 40.4% на 14.6% и повишаване на едногодишната преживяемост от 13.3% на 27.1%.^{6, 7} Все още не са дефинирани оптимална дневна огнищна доза (ДОД), обща огнищна доза (ООД) и фракционирание при ПКЛЛ. Проучване на RTOG (фаза I и II) ще определи ефекта от ПКЛЛ след постигнат локален туморен контрол (ЛТК), проведено по следните схеми: (1) ООД до 25 Gy за 10 фракции с ДОД – 2.5 Gy; (2) ООД до 36 Gy за 18 фракции с ДОД – 2 Gy; (3) ООД до 36 Gy за 24 фракции (хиперфракционирано лъчелечение с две фракции дневно). Късна мозъчна лъчеиндуцирана токсичност се наблюдава предимно след лъчелечение с ДОД > 3 Gy и/или при едновременно провеждане на химиотерапия с ПКЛЛ. Възможна е редукция на късна неврологична лъчева токсичност чрез ПКЛЛ, проведено след завършване на химиотерапия или при реализиране на по-ниски ДОД.

A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Профилактично краниално лъчелечение се препоръчва при пациенти с ограничен стадий след постигане на пълна или частична ремисия.
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Профилактично краниално лъчелечение се провежда до обща огнищна доза – 25 Gy, реализирани в 10 фракции, или до обща огнищна доза – 30 Gy в 10-15 фракции. ▪ Профилактично краниално лъчелечение се препоръчва при пациенти с разпространен стадий след постигане на пълна или частична ремисия при пърформанс статус 0-2.
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Профилактично краниално лъчелечение не трябва да се провежда едновременно със системна химиотерапия поради висок риск от късна лъчева мозъчна токсичност.

Акценти за добра практика



- Профилактивно краниално лъчелечение се препоръчва при пациенти с ограничен и разпространен стадий след пълна или частична ремисия и пърформанс статус 0-2. Може да се провежда във всички лъчетерапевтични центрове с високоенергийна апаратура.

Литература

1. Arriagada R, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87: 188-190.
2. Auperin A, 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 (7): 476-484.
3. Arriagada R, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: Analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol* 2002; 13 (5): 748-754.
4. Kotlik J, et al. Cancer Ontario Practice Guidelines Initiative Lung Cancer Disease Site Group. Practice guidelines on prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (2): 309-316.
5. Patel S, et al. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *Cancer* 2009; 115: 842-850.
6. Slotman BJ, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (7): 664-72.
7. Slotman BJ, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patients reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27: 79-84.
8. Le Pechoux C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited stage small cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 021, and IFCT 99-01): a randomized clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467-474.

АВТОРСТВОТО НЕ МОЖЕ
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И ВЪЗЛОЖИ

5.3. Палиативно лъчелечение

Татяна Хаджиева

Палиативно лечение при метастазирал белодробен карцином цели подобряване и запазване на качество на живот. Насочено е към потискане на локална симптоматика, като медиастинален синдром, диспнея, кръвохрак, бронхиална обтурация, болки и спешни състояния при далечно метастазиране (мозъчно, костно или висцерално).

Палиативно лъчелечение при мозъчни метастази. Лечението в повечето случаи е палиативно, но понякога се прилагат радикални дози. При единични метастази с размер до 3.5 cm радиохирургия е алтернативно метод на неврохирургия.¹ Прилага се тотално лъчелечение на главен мозък (ТЛЛГМ) или локално ЛЛ.

Симптоматично тотално лъчелечение на главен мозък. Налага се при множествени мозъчни метастази или след хирургична резекция на солитарна мозъчна метастаза.^{2,3} При ММ в мозъчни области като продълговат мозък се препоръчва ТЛЛГМ. Клиничният мишенен обем (КМО) е целият главен мозък. Препоръчителна лъчева доза е 10 фракции с дневна огнишна доза (ДОД) – 3 Gy. Други схеми на фракциониране са ДОД – 1.6-6 Gy (до еквивалентна лъчева доза 30-40 Gy); най-често 5 фракции с ДОД – 4 Gy и конвенционално фракциониране (20 фракции с ДОД – 2 Gy). Крупно фракционирано ЛЛ (с ДОД над 3 Gy) не се препоръчва при данни за вътречерепно налягане над 1 диоптър. Абсолютни противопоказания е лош перформанс статус – ECOG PS 4 или *Karnofsky PS* < 50) и повишено вътречерепно налягане – 3 диоптър. Относителни противопоказания са повишено вътречерепно налягане ≤ 2 диоптър и масивни солитарни метастази. Лечебният изход е подобрена неврологична симптоматика до 2.5 седмици (50%) и до 4 седмици (75%), без значимо подобрена обща преживяемост (средно 2.5-5.3 месеца).³⁻⁵ След локален туморен контрол и комбинирани на ТЛЛГМ с операция (хирургия на солитарна мозъчна метастаза) или стереотактична радиохирургия се отчита повишена средна преживяемост до 12 мес.⁶

Локално радиохирургично лъчелечение (радиоаблация). Показано е при солитарни мозъчни метастази (до три броя), без друго далечно метастазиране и при локален туморен контрол. Прилагат се обща огнишна доза (ООД) – 12-20 Gy в 3-4 фракции или еднократно с ООД – 30 Gy. Няма клинични проучвания, сравняващи радиохирургия с неврохирургия.⁷ Безспорно предимството на радиохирургията е, че е безкръвна и се лекуват недостъпни за операция метастази. Поради висок риск от радионекроза радиохирургия е противопоказана в продълговат мозък. Усложнения са лъчева катаракта (до 6 месеца след доза в очна леща над 6 Gy) и туморни хеморагии, при които се налага спешна операция.^{8,9}

Палиативно лъчелечение при костни метастази. Най-честа локализация е таз, прешлени, ребра и крайниците. Основен подход е обезболяващо ЛЛ, операция или системно приложение на бифосфонати.¹⁰ Метод на лечебен избор е перкутанно ЛЛ. Не е необходимо облъчване с високотехнологична апаратура, но при възможност е уместно за намаляване на риск от късни лъчеви промени. Препоръчва се различно фракциониране на ЛЛ (от конвенционално 20 по 2 Gy до еднократно 8-10 Gy). Обезболяващо еднократно ЛЛ с 8 Gy е еквивалентно на крупнофракционирано ЛЛ.¹¹ Фракционираното ЛЛ осигурява дълготрайно обезболяване, без разлика с различно фракциониране на доза (мултицентрични проучвания, ниво на доказателственост I). Достоверно снижава честотата на скелетни усложнения в резултат на по-ефективна рекалцификация и възстановяване при конвенционално фракциониране (10 по 3 Gy и 20 по 2 Gy). Препоръчва се при солитарни костни метастази.¹² При множествени метастази с болков синдром, повлияващ се от аналгетици, бифосфонати и ЛЛ, се препоръчват радиофармацевтици – радиоактивен стронций, самарий, итербий, рений. Възможно е прилагане на бифосфонати едновременно с перкутанно ЛЛ поради различни механизми на действие. Бифосфонати и радионуклиди не се съчетават. Рандомизирани проучвания отчитат петдесет процентна редукция на болката в 78-91% и пълна редукция в 25-45%.¹²⁻¹⁴ Средната преживяемост е 6-8.8 месеца.¹⁵

Лъчелечение при компресия на гръбначен мозък. Това е спешно онкологично състояние, изискващо незабавно лечение за неврологично възстановяване и стабилизация, предотвратяваща параплегия. Лъчелечение в комбинация с високи дози *dexamethasone* е основно лечение за подобряване или запазване на неврологични функции и борба с болка. Неврохирургия (декомпресия чрез ламинектомия) със или без последващо ЛЛ се налага при болни след ЛЛ в същата област, при прогресиране на неврологична симптоматика по време на ЛЛ, симптоматична спинална нестабилност или наличие на компресиращи костни фрагменти. Лъчевата доза и фракционирание са подобни на тези при костни метастази. Ефектът зависи от изява на неврологична симптоматика (под или над 14 дни). Функционалното възстановяване зависи от срока между клинични прояви и начало на ЛЛ. Рядко е при пълна парализа с давност над един месец преди начало на ЛЛ. Продължителността на лечебния ефект зависи и от фракционирание на дозата: най-добро повлияване се отчита след крупно фракционирание (5 по 4 Gy, 1-2 по 8 Gy) и най-продължителен ефект – след конвенционално фракционирание (10 по 3 Gy за 2 седмици, 15 по 2.5 Gy за 3 седмици или 20 по 2 Gy за 4 седмици). По-продължителни схеми се препоръчват при болни с очаквана по-дълга обща преживяемост. Пълен или частичен контрол на болка и неврологична симптоматика се постига при 90% с преживяемост 6 месеца след ЛЛ и се задържа при 64%, преживели до трета година.¹⁸

Палиативно лъчелечение при синдром на горна празна вена (медиастинален синдром). Синдром на горна празна вена (СГПВ) значително по-често се среща при дребноклетъчен белодробен карцином.¹⁹ Палиативното лъчелечение включва системно прилагане на кортикостероиди (*dexamethasone*) или ЛЛ (по-често при недребноклетъчен карцином), или химиотерапия (по-често при дребноклетъчен карцином). Бърз ефект се постига чрез поставяне на стент и е с по-висока ефективност от палиативна химиотерапия и/или ЛЛ. Палиативното ЛЛ е противопоказано без предварителна подготовка. Критични органи са сърце, бял дроб и гръбначен мозък; лъчевите дози в тях не трябва да надвишават толерантната доза 40 Gy. Нерандомизирани проучвания отчитат резултат при 20%: облекчаване на симптоми при 77% с дребноклетъчен и при 50-60% с недребноклетъчен карцином. При

първичен медиастинален синдром без далечно метастазирание се отчитат добри резултати с 25% едногодишна и 10% тригодишна преживяемост, съпоставимо с ефекта при случаи без СГПВ.²⁰

Палиативно лъчелечение при диспнея, кашлица и кръвохрак. При три четвърти от пациентите се наблюдава диспнея, а в 20-30% се прилага перкутанно ЛЛ.^{4, 21, 22} Повлиява се независимо от схемата на ЛЛ. Рандомизирани проучвания не доказват по-добър ефект след по-високи дози, а само повишена токсичност. Препоръчва се еднократна доза от 10 Gy или 16-17 Gy, реализирани в две лъчеви фракции. Съпоставим е ефектът и след ООД – 20 Gy от 5 фракции. Отчита се кашлица (79%), гръдна болка (24%), кръвохрак (35%) и други симптоми.^{4, 23, 24} Палиативно перкутанно ЛЛ подобрява симптоми при значителна част от пациентите, в най-голяма степен кръвохрак (68%), кашлица (54%) и болка (51%). Рандомизирани проучвания не доказват предимство на палиативно ЛЛ при минимална симптоматика пред отложено палиативно ЛЛ при изявиени симптоми. При повече от 90% са значимо повишени страничните усложнения (дисфагия, гадене, повръщане, пневмонити, белодробни кръвоизливи, фистули), което прави възможно отлагане до проява на значима симптоматика. Препоръчва се ЛЛ с единична лъчева доза 8-10 Gy и различно фракционирание – 2 фракции до ООД 12-17 Gy, 4-5 фракции до 20 Gy, 10-12 фракции до 30 Gy. По-добри резултати се отчитат след по-високи лъчеви дози до биологично еквивалентна доза 35 Gy.^{25, 26} При ендобронхиални тумори и функционални показатели, непозволяващи операция, от значение е локално лечение на бронхиална обтурация – повлиява диспнея, кашлица, кръвохрак и обструктивен пневмонит.

Брахитерапия. Тя е ендобронхиално лечение, прилагано за свръхдозирание след перкутанно ЛЛ на масивен карцином, при изчерпване на ефекта му или при перистираща извънbronхиална формация (до 1 cm). Прилага се като палиативно лечение при предстояща обтурация на главен бронх или карина, или след лазерна бронхиална реканализация. Показанията и клиничният мишенен обем (КМО) се определят с бронхоскопия. Подходящи са тумори с дължина 3-4 cm, по-рядко – до 7 cm. Налага се осигурителна

зона (от 1.5 cm здрави тъкани) в двата края на КМО. Препоръчва се ендобронхиална брахитерапия с висока мощност на доза: три фракции по 5 Gy при свърхдозирание след перкутанно ЛЛ; еднократна фракция с 7.5-10 Gy при палативна бронхиална реканализация.²⁷ При индикации за

брахитерапия и КМО под 3-5 cm в диаметър е показана радиохирургия. Ефективна е при малки периферни тумори (до 3 cm), при противопоказания за оперативно лечение.^{28, 29} Подходяща е при пулмопулмонални метастази, като алтернатива на оперативно отстраняване.

A	<ul style="list-style-type: none">▪ При мозъчни метастази рутинно тотално лъчелечение на главен мозък не се препоръчва, тъй като не повишава преживяемостта.▪ При иноперабилна солитарна мозъчна метастаза се препоръчва тотално лъчелечение на главен мозък и сюрдозаж с радиохирургия.▪ Пациенти, неподходящи за радикално химиолъчелечение, с лош пълформанс статус (ECOG PS > 2), загуба на тегло над 10%, разпространена болест и тежки симптоми са показани за палиативно торакално лъчелечение. Препоръчвани палиативни дози са 10 Gy еднократно, 16-17 Gy в две фракции и четири фракции по 5 Gy.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ При метастази до три броя (под 4 cm) се препоръчва тотално лъчелечение на главен мозък и сюрдозаж с радиохирургия.▪ При пациенти със солитарни мозъчни метастази след хирургично отстраняване или радиохирургия се препоръчва тотално лъчелечение на главен мозък с дози 30-40 Gy при фракциониране 10 по 3 Gy, 5 по 4 Gy и 20 по 2 Gy.▪ Препоръчвани палиативни дози при костни метастази са 1 по 8 Gy, 4 по 5 Gy и 10 по 3 Gy.▪ Препоръчвани дози при компресия на гръбначен мозък са 1 по 8 Gy, 1 по 10 Gy и 4 по 5 Gy.▪ При синдром на горна празна вена ефективни лечебни методи са химиотерапия и лъчелечение, но поставяне на ендоваскуларен стент действа по-бързо и ефективно. Препоръчителни дози са 30-40 Gy при фракциониране 10 по 3 Gy, 5 по 4 Gy, 20 по 2 Gy.

ДА НЕ СЕ

Акценти за добра практика



- В България технически е възможно провеждането на палиативно лечение.
- Тотално лечение на главен мозък може да се проведе във всички центрове, оборудвани с меговолтна апаратура.
- Постоящем в България няма технически възможности за съоръжаване с радиохирургия след тотално лечение на главен мозък.
- Препоръчителна е подготовка за палиативно лечение на синдром на горна празна вена с кортикостероиди и химиотерапия.

Литература

1. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884-98.
2. Gaspar LE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96 (1): 17-32.
3. McPherson CM, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncology* 2010; 12: 711-719.
4. Deterbeck FC, et al. Surgical treatment of Stage IV non-small cell lung cancer. In: Deterbeck FC et al. eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, Philadelphia: W.B.Saunders, 2001, 326-338.
5. Deterbeck FC, et al. Palliative treatment of lung cancer. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, Philadelphia: W.B.Saunders, 2001, 419-436.
6. Kalkanis SN, Linskey ME. Evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of patients with metastatic brain tumors: introduction. *Neurooncol* 2010; 96 (1): 7-10.
7. Gupta T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? *Ann Onc* 2005; 16: 1749-1754.
8. Pease NJ, et al. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliative Medicine* 2005; 19: 288-299.
9. Nieder C, et al. Evaluation of late neurologic adverse events in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 1701-1704.
10. Harstell WF, et al. Chapter 92. Palliation of bone metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology (5th edn), Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
11. Hoskin PJ, et al. Metastatic spinal cord compression: radiotherapy outcome and dose fractionation. *Radiother Oncol* 2003; 68 (2): 175-180.
12. Koswig S, et al. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (10): 509-514.
13. McQuay HJ, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3: Art No: CD001793.
14. Salazar OM, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 50 (3): 765-775.
15. Yoh K, et al. The effect of pain on survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with bone metastases receiving chemotherapy. *ASCO Meeting Abstracts*, May 2008; 26: 20666.
16. Loblaw DA, et al. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario cancer patients. *Clin Oncol* 2003; 15: 211-217.
17. Bach F, et al. Metastatic spinal cord compression secondary to lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10 (11): 1781-1787.
18. Rades D, et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3388-3393.
19. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy, and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4: Art No.: CD001316.
20. Kwong Y, et al. Chapter 91. Palliation of brain and spinal cord metastases. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology (5th edn), Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
21. MacBeth F, et al. Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4: Art No: CD002143.
22. Sirzen F, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncologica* 2003; 42 (5-6): 493-515.
23. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax* 1993; 48 (4): 339-343.
24. Falk SJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 465.
25. Fairchild A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4001-4011.
26. Van den Hout WB, et al. Cost-utility analysis of short-versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1786-1794.
27. Celebioglu B, et al. High dose rate endobronchial brachytherapy effectively palliates symptoms due to inoperable lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32: 443-448.
28. Pennathur A, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: Experience in 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1594-1600.
29. Whyte RI, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1097-1101.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

РАЗДЕЛ 6

СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

6. Системна лекарствена терапия

6.1. Лекарствена терапия при недребноклетъчен белодробен карцином

6.1.1. Първа линия системна терапия при стадии IIIB и IV

Красимир Койнов

Системна химиотерапия (ХТ), включваща двойна комбинация на платинов препарат с трета генерация цитостатик, е стандартно терапевтично поведение при болни с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) (стадии IIIB и IV).^{1,2} Комбинации, съдържащи платинов препарат, се предпочитат поради по-висока честота на обективен отговор и малко по-добра обща преживяемост. Токсичността на платина-съдържащи режими може да бъде висока и платиновите препарати не трябва да се прилагат при болни с нарушен слух и бъбречна функция. *Cisplatin* или *carboplatin* се предпочитат за първа линия и могат да се комбинират с *docetaxel*, *gemcitabine*, *paclitaxel*, *pemetrexed* и *vinorelbine*. Макар че с *cisplatin* може да се постигне по-висок обективен отговор, *carboplatin* предизвиква по-малко гадене, нефро- и невротоксичност. Петгодишната преживяемост на тези болни е едва 2.8%.^{3,4} Данни от няколко рандомизирани клинични изпитвания^{5,6} и няколко системни обзора^{7,8} доказват, че химиотерапията е достигнала плато на ефективност в лечението на напреднал НДКБК. Според препоръки на ASCO за лечение на стадий IV химиотерапията се преустановява при прогресия на болестта или след четири курса при липса на обективен отговор. При лечебен ефект двойната платинова комбинация не трябва да се прилага повече от шест цикъла.² Препоръките се подкрепят от няколко клинични изпитвания върху зависимост от продължителността на ХТ.^{9,10} Няколко мета-анализи показват, че комбинирани режими с трета генерация цитостатици, несъдържащи платинови прехарати, демонстрират по-нисък обективен отговор, но близка честота на обща преживяемост (ОП). Резултати от рандомизирани клинични изпитвания показват, че хистологията на тумора може да се използва за фактор, определящ вида на ХТ.¹¹ Клинично проучване фаза III, сравняващо *pemetrexed/cisplatin* спрямо

gemcitabine/cisplatin, установи, че преживяемостта е сигнификантно по-добра при болни с неплоскоклетъчна хистология, получаващи *pemetrexed*-съдържаща комбинация; обратно, при болни с плоскоклетъчна хистология преживяемостта е значително по-добра при тези, получаващи комбинация *gemcitabine/cisplatin*. Тези данни показват, че хистологичният подтип е предиктор за селекция на индивиди с по-голяма или по-малка полза от различни химиотерапевтични режими.¹² При възрастни болни и пърформанс статус 2 по правило се препоръчва монотерапия, но при подбрани пациенти се препоръчва комбинирана химиотерапия (седмичен *paclitaxel* плюс месечен *carboplatin*); в подгрупов анализ от клинични проучвания се постига сходна честота на преживяемост, както при по-млади болни, но с увеличена токсичност.

Добавяне на *bevacizumab* (моноклонално антитяло срещу съдов ендотелен растежен фактор, VEGF) към режим *carboplatin/paclitaxel* при авансирала болест показва достоверно удължаване на ОП в сравнение със самостоятелно приложение на химиотерапия; при аденокарцином се отчита достоверно удължаване на ОП с 3.9 месеца (средно до 14.2 месеца).¹³ В друго изпитване *bevacizumab* се добавя към режим *cisplatin/gemcitabine* и се отчита достоверно удължаване на преживяемост без прогресия (ПБП) при получаващи *bevacizumab* и ХТ, но не е на ОП.¹⁴

Cetuximab (моноклонално антитяло срещу рецептор на епидермален растежен фактор, EGFR) е проучен в изпитване при болни с авансирал НДКБК, получаващи режим *cisplatin/vinorelbine*.¹⁵ Достоверно се удължава ОП до 11.3 срещу 10.1 месеца при болни, не получаващи *cetuximab* към ХТ, но този резултат се приема за клинично незначим. Мета-анализ на четири рандомизирани клинични изпитвания фаза II/III с *cetuximab* показва сигнификантно подобрение на обективния отговор ($p = 0.010$), ПБП ($p = 0.036$) и ОП ($p < 0.001$).¹⁶ *Gefitinib* е тирозин-киназен инхибитор, който в няколко клинични изпитвания доказа висока ефективност при болни с доказани EGFR-мутации: сравнен с режим *carboplatin/paclitaxel*, постига достоверно по-добри резултати на обективен отговор и ПБП.¹⁷

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Платина-съдържаща химиотерапия подобрява преживяемостта, качеството на живот и контрола на симптоми при авансирал недребноклетъчен белодробен карцином с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1).▪ Първа линия терапия при болни с пърформанс статус 0-1 включва комбинация от два цитостатика. Режимы с платинов препарат се предпочитат поради по-висока честота на обективен отговор и по-добра обща преживяемост.▪ Платинови препарати не трябва да се прилагат при болни със заболяване на слухов нерв и бъбречна недостатъчност над първа степен.▪ За първа линия терапия се предпочитат <i>cisplatin</i> или <i>carboplatin</i>, комбинирани с цитостатици от трета генерация: <i>docetaxel</i>, <i>gemcitabine</i>, <i>paclitaxel</i>, <i>pemetrexed</i> и <i>vinorelbine</i>.▪ Ако платинова терапия е противопоказана, може да се прилага комбинирана химиотерапия с трета генерация цитостатици, несъдържаща платина (<i>paclitaxel/gemcitabine</i>), или монотерапия.▪ <i>Pemetrexed</i> се предпочита пред <i>gemcitabine</i> при болни с хистология за неплоскоклетъчен недребноклетъчен карцином.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Първа линия терапия с тирозин-киназни инхибитори (<i>gefitinib</i>) се препоръчва при тумори с активиращи EGFR-мутации на екзон 18-21.▪ При възрастни и болни с пърформанс статус ECOG 2 се препоръчва монотерапия.▪ Първа линия химиотерапия се започва, когато пациентът е с добър пърформанс статус; оптималният брой цикли е четири и при обективен отговор не трябва да се прилагат повече от шест цикъла.▪ При пациенти с пърформанс статус ECOG 3-4 се препоръчва прилагане на най-добри поддържащи грижи.
C	<ul style="list-style-type: none">▪ При тумори с неплоскоклетъчен недребноклетъчен карцином и добър пърформанс статус се препоръчва добавяне на <i>bevacizumab</i> към режимите <i>carboplatin/paclitaxel</i> и <i>cisplatin/gemcitabine</i>.
D	<ul style="list-style-type: none">▪ При болни с пърформанс статус ECOG 3 и с EGFR-мутации на тумора може да се прилага лечение с тирозин-киназни инхибитори (<i>gefitinib</i>).

ДА

Акценти за добра практика



- **Всички пациенти с напреднал недребноклетъчен белодробен карцином трябва да получават първа линия химиотерапия, ако нямат противопоказания.**
- **Първа линия терапия за недребноклетъчен белодробен карцином стадий IV и пърформанс статус 0-1 трябва да включва платина-съдържаща двойна комбинация.**
- **При пациенти с пърформанс статус 2 се провежда монохимиотерапия.**
- **Gefitinib може да се прилага за първа линия терапия при тумори с активиращи EGFR-мутации в екзон 18-21.**

Литература

1. Pfister DG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 330-353.
2. Azzoli CG, 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; 27(36): 6251-6266.
3. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-249.
4. Ginsberg MS, et al. Lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45 (1): 21-43.
5. Schiller JH, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 92-98.
6. Scagliotti GV, et al. Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (21): 4285-4291.
7. Delbaldo C, et al. Second or third additional chemotherapy drug for nonsmall cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004569.
8. Breathnach OS, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19 (6): 1734-1742.
9. Smith IE, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1336-1343.
10. Barata FJ, et al. Optimal duration of chemotherapy in non-small cell lung cancer: multi center randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine: P2-235. *J Thorac Oncol* 2007; 2(suppl. 4): S666.
11. Scagliotti GV, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3543-3551.
12. Scagliotti G, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14 (3): 253-263.
13. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-2550.
14. Reck M, et al. 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* 2009; 27: 1227-1234.
15. Pirker R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1525-1531.
16. Thatcher N, et al. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of randomized phase II/III trials. 13th WCLC 2009; A3.7.
17. Mok T, et al. Gefitinib of carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1018-1022.

6.1.2. Поддържаща лекарствена терапия

Красимир Койнов

Трета генерация цитостатици и таргетни агенти, приложени самостоятелно, показват ефективност и добра поносимост, позволяваща продължително лечение без развитие на кумулативна токсичност, което предполага използването им като поддържащо лечение. *Paclitaxel* е проучен в две клинични изпитвания^{1, 2}, а *vinorelbine* в едно³, но резултатите не дефинират ясно ролята им в поддържащата терапия. В друго изпитване при болни без прогресия на болестта след четири цикъла *cisplatin/gemcitabine* е сравнено поддържащо лечение с *gemcitabine* и наблюдение; отчита се достоверно подобрене на преживяемост без прогресия (ПБП) с *gemcitabine* (3.6 спрямо 2 месеца) и незначимо подобрене на обща преживяемост (ОП) (10.2 спрямо 8.1 месеца).⁴

Ранно поддържащо лечение с *docetaxel* е изследвано при пациенти, непрогресирали след първа линия химиотерапия с четири цикъла *carboplatin/paclitaxel*; отчита се достоверно удължаване на средната ПБП (5.7 спрямо 2.7 месеца) заедно с тенденция за по-добра ОП (12.3 спрямо 9.7 месеца).⁵ Данни от клинично проучване фаза III на *pemetrexed*, сравнен с плацебо в поддържащо лечение при болни, непрогресирали след първа линия със стандартни платина-съдържащи дублети, показват, че *pemetrexed* достоверно подобрява както ПБП (4.3 спрямо 2.6 месеца), така и ОП (13.4 спрямо 10.6 месеца).⁶ Подгрупов анализ показва по-добра петмесечна преживяемост при пациенти с непlosкоклетъчна хистология (15.5 спрямо 10.3 месеца) и еднаква преживяемост в група с плоскоклетъчна хистология. По-високата ефективност на *pemetrexed* при аденокарцином е свързана с различната експресия на тимидилат-синтетеза (TS) в различни

хистологични подтипове.⁷ *Bevacizumab* (моноклонално антитяло срещу съдов ендотелен растежен фактор, VEGF), комбиниран с *cisplatin/paclitaxel*, достоверно подобрява обективния отговор, ПБП и ОП на болни с авансирал непlosкоклетъчен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК), когато се продължи като поддържащо лечение до прогресия.⁸ В друго изпитване *cetuximab* (моноклонално антитяло срещу рецептор на епидермален растежен фактор, EGFR) подобрява незначително ОП, когато се приложи в комбинация с *cisplatin/vinorelbine* и след това се продължи като поддържащо лечение.⁹ Липсват проучвания, сравняващи поддържащо лечение с *bevacizumab* или *cetuximab* спрямо преустановяване на химиотерапия. В японско проучване болни с авансирал НДКБК (стадий IIIB/IV) получават шест или три цикъла химиотерапия с платина-съдържащ дублет, последвани от *gefitinib* до прогресия на болестта, и се отчита достоверно подобрене на ПБП за пациенти, провели поддържащо лечение с *gefitinib*. При подгрупов анализ се установява, че болни с аденокарцином и *gefitinib* имат достоверно по-добра ОП спрямо тези само с химиотерапия.¹⁰ Ролята на *erlotinib* като поддържаща терапия е проучена в две клинични изпитвания фаза III. В първото групата с *erlotinib* демонстрира по-добър контрол на болестта на дванадесета седмица (40.8% спрямо 27.4%), достоверно подобрене на ПБП (12.3 спрямо 11.1 седмици) и ОП (12 спрямо 11 месеца).¹¹ Второто проучване сравнява *bevacizumab/erlotinib* спрямо *bevacizumab* и плацебо, като поддържаща терапия след четири цикъла химиотерапия без прогресия на болестта; отчита се достоверно удължаване на ПБП в полза на комбинацията (4.8 спрямо 3.7 месеца).¹² При пациенти, понесли тежко първа линия химиотерапия или предпочитайщи почивка, алтернатива остава стриктно проследяване и навременно започване на втора линия.¹³

A

• При недребноклетъчен белодробен карцином, непрогресирал след първа линия химиотерапия с платина-съдържащ режим, се препоръчва поддържащо лечение с *pemetrexed* (ако не е използван при първа линия при непlosкоклетъчен недребноклетъчен карцином) или с *erlotinib*.

Акценти за добра практика



- При пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, непрогресирал след първа линия химиотерапия, може да се прилага поддържащо лечение със самостоятелно приложение на *pemetrexed* (при непlosкоклетъчен подтип) или *erlotinib*.

Литература

1. Belani CP, et al. Multicenter, randomized trial for stage IIIB or IV non-small cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2933-2939
2. Belani CP, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every 3 weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 468-473.
3. Westeel V, et al. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (7): 499-506
4. Brodowicz T, et al. Cisplatin and gemcitabine followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52 (2): 155-163.
5. Fidias PM, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (4): 591-598.
6. Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomized, doubleblind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-1440.
7. Ceppi P, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107 (7): 1589-1596.
8. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-2550.
9. Pirker R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-1531.
10. Takeda K, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non small-cell lung cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2009; Dec 28. [Epub ahead of print]
11. Cappuzzo F, et al. SATURN: Efficacy and safety of erlotinib as firstline maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (9 Suppl 1): S289. Abstract A2.1.
12. Miller VA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (18s): 799s. Abstract LBA8002.
13. Stinchcombe TE. Maintenance therapy in non-small cell lung cancer. *Lancet* 2009; 374:1398-1399.

6.1.3. Втора и трета линия системна терапия

Владимир Канарев

Втора линия системна лекарствена терапия. Прилага се при пациенти с прогресия на болестта по време или след завършена първа линия лекарствена терапия, които са в задоволително общо състояние (пърформанс статус ECOG 0-2). Предоставя достоверно подобрене на преживяемост, качество на живот и контрол на симптоми.^{1, 2} Провежда се като монотерапия, базирана на данни от клинични изпитвания: *docetaxel*, *pemetrexed*, *erlotinib* и *gefitinib*.³⁻⁸ *Docetaxel* е с доказано превъзходство спрямо най-добри поддържащи грижи (НДПГ) по отношение на обща преживяемост и време до прогресия и спрямо *vinorelbine* и *ifosfamide* по отношение на ниво на обективен отговор, време до прогресия, едногодишна преживяемост и контрол на симптоми.^{3, 4} *Docetaxel* се прилага в курсова доза 75 mg/m² през триседмичен интервал.⁹⁻¹¹ *Pemetrexed* е с доказани сходни резултати спрямо *docetaxel* по отношение на ниво на обективен отговор, преживяемост без прогресия, едногодишна преживяемост и средна обща преживяемост, но със значимо по-благоприятен профил на токсичност (по-ниски нива на неутропения и фебрилна неутропения, брой хоспитализации и преживяемост без токсичност степен 3 и 4).^{5, 6} *Pemetrexed* превъзхожда *docetaxel* при неплоскоклетъчен подтип на недребноклетъчен

белодробен карцином (НДКБК)¹², а когато се прилага след първа линия с *cisplatin/gemcitabine*, показва превъзходство в средна обща преживяемост.¹³ Прилага се със задължителна допълнителна медикация (фолиева киселина и витамин В₁₂) в доза 500 mg/m² през триседмичен интервал.^{5, 17} Тирозин-киназният инхибитор *erlotinib*, сравнен с плацебо, демонстрира достоверно подобрене на преживяемост и качество на живот, с отложено време до влошаване на симптомите при всички подгрупи (пол, хистология, тютюнопушене, раса).^{7, 14-16} Появата на обрив корелира с по-добра преживяемост.^{7, 18} Прилага се перорално в дневна доза 150 mg. *Gefitinib* демонстрира преживяемост, сходна с *docetaxel*, и се прилага перорално в дневна доза 250 mg.^{8, 19} Втора линия лекарствена терапия се провежда до прогресия или неприемлива токсичност. Изборът на лечение трябва да бъде индивидуализиран, базиран на клинични и молекулни предиктори, коморбидност, потенциална токсичност и предпочитания на пациента.

Трета линия лекарствена терапия. При прогресия по време или след втора линия системна терапия може да се приложи *erlotinib* при пациенти в задоволителен пърформанс статус (ECOG PS 0-3), които не са получавали *erlotinib* или *gefitinib*. *Erlotinib* е с доказано превъзходство спрямо НДПГ по отношение на обща преживяемост.^{7, 14} Липсват доказателства за използване на цитотоксичен медикамент за трета линия.

А

- Втора линия системна лекарствена терапия се провежда като монотерапия с *docetaxel*, *pemetrexed*, *erlotinib* и *gefitinib*.
- *Pemetrexed* се препоръчва за втора линия химиотерапия при пациенти с неплоскоклетъчен недребноклетъчен карцином.
- *Erlotinib* се препоръчва за втора линия лекарствено лечение, независимо от пол, хистология, тютюнопушене и раса.
- *Gefitinib* се препоръчва при втора линия лекарствено лечение при тумори с активиращи EGFR-мутации на екзон 18-21.

Акценти за добра практика



- Втора линия системна лекарствена терапия се прилага при пациенти с прогресия на болестта по време или след завършена първа линия, които са с пърформанс статус ECOG 0-2.
- Изборът на медикамент за втора линия лекарствена терапия трябва да бъде индивидуализиран и се прилага до прогресия или неприемлива токсичност.
- При прогресия по време или след втора линия терапия може да се приложи трета линия с erlotinib, ако пациентите са с пърформанс статус ECOG 0-2 и не са получавали erlotinib.

Литература

1. Barlési F, et al: Second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer* 2006; 51: 159-172.
2. Noble J, et al. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in evidence-based care. *J Thorac Oncol* 2006; 1 (9): 1042-1058.
3. Shepherd FA, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2095-2103.
4. Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
5. Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
6. Pujol JL, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3-4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 397-401.
7. Shepherd F, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
8. Kim ES, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-1818.
9. Gridelli C, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer: The DISTAL 01 study. *Br J Cancer* 2004; 91: 1996.
10. Schuette W, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8389-8395.
11. Camps C, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: A Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 467-472.
12. Scagliotti G, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: A review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253-263.
13. Bunn P, et al. An exploratory analysis of a phase III study in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The impact of first-line gemcitabine and platinum therapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel. *Lung Cancer* 2005; 49 (Suppl 2): S86.
14. Groen H, et al. The global TRUST study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (20Suppl): 15S
15. Gatzemeier U, et al. Erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim safety analysis of the TRUST study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 7645.
16. Schneider C, et al. Biomarker analysis from TRUST, a trial of erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 7674.
17. Cullen MH, et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 19: 939-945.
18. Wacker B, et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3913-3921.
19. Cufer T, et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 401409.

6.2. Лекарствена терапия при дребноклетъчен белодробен карцином

6.2.1. Системна терапия при ограничен стадий Светлана Ганчева

Основен стандарт в лечение на пациенти с ограничена болест (ОБ) е платина-базирана химиотерапия (ХТ) в комбинация с лъчелечение (ЛЛ). Резултати от клинични изпитвания налагат режима *cisplatin/etoposide* като първа линия на лечение с данни за висока обективна степен на отговор (ОСО), над 50% пълни ремисии и над 14 месеца средна обща преживяемост (ОП).¹⁻³ В клиничната практика *cisplatin* се заменя с *carboplatin* за редукация на риск от гастроинтестинална, невро- и нефротоксичност. При ОБ приложението на *carboplatin* не е достатъчно проучено и следва да се осъществява при наличие на сериозни контраиндикации за *cisplatin*.^{4, 5} Съществуват достатъчно доказателства за еквивалентност на *cisplatin* и *carboplatin* при разпространена болест (РБ), където *carboplatin* е приемлива алтернатива.⁶ Проспективно рандомизирано клинично

проучване (фаза III) сравнява ефективност на *cisplatin/etoposide* спрямо *cyclophosphamide/etoposide/vincristine* (CEV) при болни с ОБ, получили ЛЛ (от трети терапевтичен цикъл), с профилактично краниално лъчелечение (ПКЛЛ) при постигната пълна ремисия. Две- и петгодишната преживяемост при *cisplatin/etoposide* (14 % и 5%) са достоверно по-високи в сравнение с CEV (6% и 2%), а средната ОП е 14.5 срещу 9.7 месеца.⁷ За преодоляване на множествена лекарствена резистентност (МЛР) е изпробван алтерниращ подход на приложение на химиотерапевтични режими, който не доказва предимство.^{8,9} Използването на поддържаща химиотерапия след 4 до 6 цикъла на стандартен терапевтичен режим води до несигнификантно удължаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) и не подобрява ОП.^{10, 11} При около 60% от пациенти с контролирана болест съществува риск от мозъчни метастази, който може да се редуцира с 50% при приложение на ПКЛЛ.^{12,13} Мета-анализ показва, че ПКЛЛ води до достоверна редукация на риск от рецидив в централна нервна система, удължавайки ПБП, ОП и тригодишната преживяемост (от 15% на 21%).^{14, 15}

A

- Платина-базирана химиотерапия (в комбинация с лъчелечение) е основна първа линия на лечение при пациенти в ограничен стадий. Препоръчван химиотерапевтичен режим е *cisplatin/etoposide*.
- Не се препоръчва приложението на повече от четири до шест цикъла.
- При пациенти с пълна или частична ремисия се препоръчва профилактично краниално лъчелечение.

Литература

1. Evans WM, et al. VP-16 and cisplatin as first line-therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1471-1477.
2. Jackman DM, et al. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-1396.
3. Einhorn LH, et al. Cisplatin plus Etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine in limited small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 451-456.
4. Skarlos DV, et al. Randomised comparison of etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1995; 5: 501-607.
5. Okamoto H, et al. Phase II study of area under the plasma concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3540-3545.
6. Okamoto H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97: 162-169.
7. Sundstrom, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665-4672.

8. Goodman GE, et al. Treatment of limited small-cell lung cancer with etoposide and cisplatin alternating with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide versus concurrent etoposide, vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide and chest radiotherapy: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1990; 8 (1): 39-47.
9. Fukuoka M, et al. Randomised trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer* 1991; 83 (12): 855-861.
10. Giaccone G, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. EORTC-NCIC. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1230-1240.
11. Sculer JP, et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. ELCWP. *J Clin Oncol* 1996; 14 (8): 2337-2344.
12. Nugent JL, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979; 44 (5): 1885-1893.
13. Auperin A, 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: 476-484.
15. Arriagada R, et al. Randomized trial of on prophylactic cranial irradiation (PCI) for patient with small-cell lung cancer in complete remission. *Proc ASCO* 1994; 13.

АВТОРСКИ ПРАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

6.2.2. Системна терапия при разпространен стадий

Светлана Ганчева

Химиотерапията (ХТ) е основен стандарт за лечение на разпространена болест (РБ), осигурявайки обективна степен на отговор (ОСО) в 60-80%. Мета-анализ на 19 рандомизирани клинични проучвания показва достоверно удължаване на обща преживяемост (ОП) и ОСО при пациенти, получили платина-базирана ХТ, в сравнение с лекувани с неплатинов режим. ¹ Комбинацията *cisplatin/etoposide* е основна първа линия на лечение и предимствата ѝ са потвърдени с два мета-анализа на 57 клинични проучвания. ²⁻⁴ *Carboplatin* е приемлива алтернатива на *cisplatin* при пациенти със сърдечносъдови болести (контраиндикация за активна хидратация) или компрометирана бъбречната функция. ⁵ Замяна на *etoposide* с *irinotecan* води до противоречиви резултати.

В проучване на JCOG комбинация *cisplatin/irinotecan* показва достоверно удължаване на ОП в сравнение с *cisplatin/etoposide*, но резултатите не са потвърдени от две рандомизирани проучвания фаза III. ⁶⁻⁸ В едно

рандомизирано проучване фаза III комбинацията *carboplatin/irinotecan* води до достоверно удължаване на средна ОП в сравнение с *carboplatin/etoposide* (8.5 срещу 7.1 месеца), което е основание за включването ѝ в някои препоръки. ⁹ В няколко рандомизирани проучвания се сравнява *cisplatin/etoposide* спрямо *cyclophosphamide/epirubicin(doxorubicin)/vincristine* (CEV), но при петгодишно проследяване липсва разлика в ОП. ^{10,12} Прибавяне на трети медикамент към дублета *cisplatin/etoposide* не води до удължаване на ОП. ¹³⁻¹⁵

Липсват доказателства за подобряване на ОП при продължителност на лечението над шест цикъла. ¹⁶⁻¹⁸ Поддържаща ХТ води до незначително удължаване на ПБП, без да повлиява ОП, и носи риск от кумулативна токсичност. ¹⁹⁻²¹ Мета-анализ на проучвания, сравняващи стандартни спрямо интензивирани дозови варианти, показва, че интензифицирането не води до повишаване на ОСО и ОП. ²² Пациенти с пълна ремисия на метастази и частична ремисия на първичен тумор са подходящи за профилактично краниално лъчелечение. ²³ В рандомизирано клинично проучване то води до удължаване на ПБП от 12.0 на 14.7 седмици, на средна ОП – от 5.4 на 6.7 месеца и на едногодишната преживяемост – от 13.3% на 21.7%. ²⁴

A	<ul style="list-style-type: none">▪ При разпространен стадий основен стандарт в лечение на първа линия е комбинация на <i>cisplatin</i> (или <i>carboplatin</i>) с <i>etoposide</i>.▪ Не се препоръчва приложение на повече от четири до шест терапевтични цикъла.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Алтернативни терапевтични режими на първа линия са <i>cyclophosphamide/epirubicin(doxorubicin)/vincristine</i> или <i>cyclophosphamide/etoposide/vincristine</i>▪ При пациенти с разпространен стадий след постигане на пълна или частична ремисия при пърформанс статус ECOG 0-2 се препоръчва профилактично краниално лъчелечение.

Литература

1. Pujol JL, et al. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83 (1): 8-15.
2. Evans WK, et al. VP-16 and cisplatin as first line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1471-1477.
3. Bergman T, et al. A meta-analysis of the role of etoposide (VP-16) and cisplatin (CDDP) in small-cell lung cancer with a methodology assessment. *Eur J Cancer* 1999; 35: 5248.
4. Chute JP, et al. Twenty years of phase III trials for patient with extensive stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1794-1801.
5. Okamoto H, et al. Randomized phase III trial of carboplatin (C) plus etoposide (E) vs split doses of cisplatin (C) plus etoposide (E) in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer (ED-SCLC): JCOG9702. *J Clin Oncol* 2005; 23(16 Supp): Abstract 7010.
6. Noda K, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 85-91.
7. Hanna N, et al. Randomised phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposid/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038-2043.
8. Natale RB, et al. SO 124: A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 7512.
9. Hermes A, et al. Irinotecan plus Carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive stage small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4261-4267.
10. Sundstrom S, et al. Cisplatin and Etoposide regimen is superior to Cyclophosphamide, Epirubicin and Vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 24: 4665-4672.
11. Fukuoka M, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 855-861.
12. Roth BJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the South-eastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-291.
13. Mavroudis D, et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first line treatment in patient with small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (4): 463-470.
14. Niell HB, et al. A randomized phase III intrgroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony - stimulating factor in patient with extensive stage small-cell lung cancer: Cancer and Leucemia Group B Trial 9732. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 3752-3759.
15. Loehrer PJ, and al. Etoposide plus cisplatin with or without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2594-2599.
16. Controlled trial of twelve versus six courses of chemotherapy in the treatment of small-cell lung cancer. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1989; 59 (4): 584-590.
17. Spiro SG, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989; 59 (4): 578-583.
18. Bleeher NM, et al. A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC). I: Survival and prognostic factors. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1993; 68 (6): 1150-1156.
19. Giaccone G, et al. Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1230-1240.
20. Sculier JP, et al. Randomized trial comparing induction chemotherapy versus induction chemotherapy followed by maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer. European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1996; 14 (8): 2337-2344.
21. Schiller JH, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 - a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2114-2122.
22. Klasa RJ, et al. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9: 499-508.
23. ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 4): 1-10.
24. Slotman B, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (7): 664-672.

6.2.3. Втора линия системна терапия

Светлана Ганчева

Пълна ремисия след първа линия химиотерапия (ХТ) се постига при 45-75% от пациенти с ограничена болест (ОБ) и при 20-30% от тези с разпространена болест (РБ). Отговорът към лечението е краткотраен и болестта рецидивира до 1-2 години. Около 80% с ОБ и почти всички с РБ рецидивират или прогресират.^{1, 2} Преживяемостта без прогресия (ПБП) е прогностичен и предиктивен фактор за чувствителност към втора и последваща линия на лечение.³ Пациенти, прогресирали или рецидивирали до три месеца от приключване на първа линия, се наричат резистентни, а тези след повече от три месеца – чувствителни.⁴ При последните се очаква обективна степен на отговор към индукционния режим в около 50%, но за сметка на по-висока токсичност.⁵ Едно рандомизирано проучване (фаза III)

сравнява *topotecan* и най-добри поддържащи грижи при чувствителни и резистентни пациенти с рецидив и се отчита достоверно по-висока обща преживяемост при болни, получавали *topotecan* (25.9 срещу 13.9 седмици), по-добро качество на живот и контрол на симптоми.⁶ *Topotecan* се използва в перорална и парентерална форма с несигнификантни различия на клинична ефективност и профил на токсичност.^{7, 8} В рандомизирано клинично проучване (фаза III) с пациенти, рецидивирали най-малко 60 дни след приключване на първа линия, е сравнена комбинация *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine* (CAV) спрямо самостоятелен *topotecan*; и двата режима водят до еднаква обща преживяемост (24.7 срещу 25.0 седмици) и ПБП (12.3 срещу 13.3 седмици), но пациентите с *topotecan* показват по-добър контрол на симптоми и по ниска токсичност.⁹ Очакваният отговор към втора линия при чувствителни пациенти е около 25%, а при резистентни – около 10%.¹⁰

A

- При прогресия над шест месеца след първа линия и пърформанс статус ECOG 0-2 се препоръчва индукционният терапевтичен режим.
- При прогресия от три-шест месеца след първа линия и пърформанс статус ECOG 0-2 се прилага втора линия с терапевтични алтернативи от *topotecan* или CAV.

Литература

1. Ardizzoni A. Topotecan in the treatment of recurrent small cell lung cancer: an update. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl): 4-13.
2. Clarc R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. *Oncology* 1998; 12: 647-658.
3. Kim YH, et al. Performance status and sensitivity to first-line chemotherapy are significant prognostic factor in patients with recurrent small cell lung cancer receiving second line chemotherapy. *Cancer* 2008; 113: 2518-2523.
4. Fischer B, Arcaro A. Current status of clinical trials for small cell lung cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2008; 3: 40-61.
5. Postmus PE, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23 (9): 1409-1411.
6. O' Brien ME, et al. Phase III study compared supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (34): 5441-5447.
7. von Pawel J, et al. Phase II comparator study of oral versus intravenous topotecan in patients with chemosensitive small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1743-1749.
8. Eckardt JR, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (15): 2086-2092.
9. von Pawel J, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for treatment of recurrent small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-667.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology V1, 2010. www.nccn.org.

6.3. Поведение при хематологична токсичност, свързана с лечение на белодробен карцином

Димитър Калев

Фебрилна неутропения (ФН) може да се регистрира още в начални цикли на химиотерапия (ХТ).¹ Предразполага към животозастрашаващи инфекциозни усложнения, отлагане на ХТ и/или редукция на дозата, с което се компрометира лечението. Според ръководството на EORTC оценка на риск за ФН се извършва преди начало на всеки лечебен цикъл и включва вид на планиран режим и рискови фактори на пациента.² Химиотерапевтични режими с риск за ФН $\geq 20\%$ изискват първична профилактика с гранулоцитни колони-стимулиращи фактори (G-CSFs): *docetaxel/carboplatin*, CAE (*cyclophosphamide/doxorubicine/etoposide*) и монотерапия с *topotecan*¹ Режими с риск за ФН между 10% и 20% подлежат на оценка на фактори,

повишаващи риска на пациента: възраст > 65 години (висок риск с ниво на доказателственост I), авансирала болест, анамнеза за предшестваща ФН (повишен риск с нива на доказателственост II).² Наличие на един от факторите налага провеждане на подкрепа с G-CSFs при следните режими: *cisplatin/vinorelbine*, *cisplatin (carboplatin)/paclitaxel* и CAV (*cyclophosphamide/doxorubicine/vincristin*).² Системен обзор доказва, че профилактично приложение на G-CSFs достоверно снижава риска от ФН с 45% и ранната смъртност с 40%, повишава относителната дозова плътност, но повишава и честотата на мускулоскелетна болка.³ Препоръчва се приложението да започне 24-72 часа след последен ден на ХТ и да продължи 7-10 дни (до постнадирно възстановяване на абсолютен неутрофилен брой, АНБ). Не е необходимо покачване на АНБ над 10 G/L.² Системно се прилагат *filgrastim* (5 mcg/kg дневно) и *lenograstim* (150 mcg/m² дневно). Пегилираната форма на G-CSF *pegfilgrastim* се прилага 6 mg еднократно (100 mcg/kg).

A

- Решение за употреба на гранулоцитен колони-стимулиращ фактор за профилактика на фебрилна неутропения се определя от оценка на общия риск за фебрилна неутропения.
- При прилагане на химиотерапевтични режими с риск за фебрилна неутропения над 20% се препоръчва първична профилактика с гранулоцитен колони-стимулиращ фактор.
- Когато химиотерапевтичните режими са с риск за фебрилна неутропения 10-20%, се препоръчва специална оценка на рискови фактори, свързани с пациента.
- *Pegfilgrastim* и *filgrastim* притежават клинична ефективност за профилактика на фебрилна неутропения, индуцирана от химиотерапия.

Акценти за добра практика



- Преди провеждане на всеки химиотерапевтичен цикъл задължително се прави оценка на общия риск за фебрилна неутропения.

Литература

1. Crawford J, et al. Hematopoietic growth factor: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v248–v251.
2. Aapro MS, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433–2453
3. Kuderer NM, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–3167.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

6.4. Поведение при анемия, индуцирана от химиотерапия на белодробен карцином

Димитър Калев

Миелосупресивният ефект на химиотерапията при белодробен карцином може да бъде причина за снижение на хемоглобиновата концентрация, еритроцитния брой или клетъчния обем под нормални стойности. Диагнозата се приема след изключване на други причини, като хеморагия, хемолиза, желязен дефицит, лъчетерапия, бъбречна недостатъчност, хранителен дефицит и вродени аномалии.¹ Класифицира се по тежест според стойности на хемоглобин (Hb): лека: Hb \leq 119 и \geq 100 g/L; средна: Hb \leq 99 и \geq 80 g/L; тежка: $<$ 80 g/L.^{1,2} Анемия, свързана с лечение, се стратифицира в пет степени по Common Toxicity Criteria of Adverse Events (CTCAEv3): степен 0: Hb в нормални граници; степен 1: под нормална граница 100 g/L; степен 2: Hb 80 до $<$ 100 g/L; степен 3: Hb 65 до $<$ 80 g/L; степен 4: Hb $>$ 65 g/L; степен 5: смърт.¹ Най-чести симптоми са периферни отоци, тахикардия, тахипнея, гръдна болка, задъх при усилие, ортостатичен синкоп и умора. Всеки пациент с анемия трябва да бъде изследван лабораторно (хемоглобин, серумно желязо, общ желязо-свързващ капацитет, серумен феритин) и да бъде оценен за наличие на рискови фактори (предшестващи хемотрансфузии в последни шест месеца, предшестваща миелосупресивна терапия, предшестващо лъчелечение $>$ 20% от скелета, миелосупресивен потенциал на лечението, коморбидност). Системен обзор доказва, че приложение на еритропоеза-стимулиращи агенти (ESA) (*epoetin*, *dar-*

bepoetin) достоверно снижава риска от повтарящи се хемотрансфузии на еритроцитен концентрат (ХТЕК) с 36%, подобрява хематопоеичния отговор при пациенти с изходен Hb $>$ 120 g/L и подобрява качеството на живот.³ За приложение на ESA са показани безсимптомни болни с рискови фактори и без желязен дефицит (серумен феритин $>$ 700 ng/mL), а тези със симптоми, без рискови фактори или с абсолютен желязен дефицит (серумен феритин $<$ 100 ng/mL) подлежат само на ХТЕК и/или заместителна венозна терапия с желязни препарати.² Лечението с ESA започва при болни на химиотерапия с Hb \leq 100 g/L и се води с *epoetin-alpha* (3 x 150 IU/kg седмично или 40 000 IU седмично) или *darbepoetin* (2.25 mcg/kg седмично или 500 mcg на 3 седмици). Наличие на хематопоеичен отговор се отчита при нарастване на Hb с 10 g/L за 4 седмици (с *epoetin-alpha*) или с 20 g/L за 6 седмици (с *darbepoetin*). При липса на отговор дозата се покачва: *epoetin-alpha* – 60000 IU седмично или *darbepoetin* – 4.5 mcg/kg седмично. Нарастване на стойности на Hb над дефиницията за хематологичен отговор или над 120 g/L изисква редукция на дозата с 25-50%. Стабилно ниво се приема, когато Hb се задържа в стойности 10-20 g/L над изходните, и тогава приложението на ESA продължава до четвърта седмица след края на химиотерапията. Липса на хематопоеичен отговор след 8-9 седмици е индикация за спиране на ESA. При пациенти с функционален желязен дефицит (серумен феритин между 100 и 700 ng/mL) две рандомизирани изпитвания доказват, че комбинация от *darbepoetin* (500 mcg на 3 седмици) и заместителна терапия с венозен желязен препарат достоверно подобрява хематопоеичния отговор и снижава броя на ХТЕК.⁴

A	▪ Анемия първа и втора степен, индуцирана от химиотерапия, е показана за третиране с еритропоеза-стимулиращи агенти при пациенти без изразени симптоми на анемия, с рискови фактори и без желязен дефицит.
B	▪ При анемия, индуцирана от химиотерапия, с функционален желязен дефицит средство на избор е комбинация на <i>darbepoetin</i> с интравенозна заместителна терапия с желязни препарати.

Акценти за добра практика



- При всеки пациент с анемия първа и втора степен, индуцирана от химиотерапия на белодробен карцином, се провеждат лабораторни изследвания за обмяна на желязо и се обсъжда лечение с еритропоеза-стимулиращи агенти.

Литература

1. Schrijvers D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v244–v247.
2. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. NCCN Clinical Practice Guidelines. V.2.2010. Available www.nccn.org.
3. Bohlius J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; issue 3: CD003407.
4. Bastit L, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1611-1618.

АВТОРСКИ ПРАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВАТ

РАЗДЕЛ 7

КОМБИНИРАНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ

7. Комбинирани терапевтични подходи

7.1. Индукционно последователно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином

Татяна Хаджиева, Валентина Цекова

Индукционно (предоперативно) комбиниране на химиотерапия (ХТ) с лъчелечение (ЛЛ) се прилага при:¹⁻² (1) пациенти, подходящи за операция или самостоятелно ЛЛ, за подобряване на туморния контрол в сравнение с операция или ЛЛ; (2) при болни, неподходящи за радикална операция или ЛЛ, с цел снижение на стадия и превръщането му в подходящ за един от двата лечебни метода. При локално напреднал стадий стратегически подход е комбиниране на ЛЛ с ХТ.² Комбинирането на ЛЛ и ХТ има адитивен ефект върху туморни клоногенни клетки: ЛЛ въздейства върху първичен тумор, медиастинални метастази и локорегионални лимфни съдове, а ХТ – върху микрорелативно туморно разпространение.³ Различните медикаменти влияят в различни фази на клетъчния цикъл по механизми, сходни или различни от тези при ЛЛ.³⁻⁴ Прилагането на трите метода (ХТ, ЛЛ и операция) показва, че въпреки повишена комбинирана токсичност, това е съвременният подход.


Индукционно последователно (секвенциално) химиолъчелечение (ХЛЛ). Добавяне на платина-съдържаща ХТ към предоперативно ЛЛ подобрява лечебните резултати в сравнение със самостоятелно ЛЛ, доказано в седем клинични изпитвания с над 1800 болни.⁴⁻⁶ Общата токсичност не се увеличава значително, с изключение на хематологичната. Прилагане на индукционна ХТ преди ЛЛ не влошава локалния туморен контрол. Липсват проучвания върху качество на живота. Използване на други химиотерапевтици към ЛЛ не повишава преживяемостта.⁶⁻⁷ Приносът на индукционна ХТ към предоперативно ЛЛ е 4-5% и основно влияе върху

далечни метастази. Проучванията са с умерени дози (55-60 Gy), докато сега са възможни техники с по-високи дози.⁴⁻⁷ Острата токсичност е по-висока при последователно, отколкото при едновременно ХЛЛ.⁹ Няма достатъчно данни за препоръчване на индукционна ХТ при болни със стадий I/II, поради това че малко пациенти са включени в проучвания, участващи в мета анализ.⁹ Болни с ранен карцином, неоперабилни по медицински показания, имат противопоказания за ХТ.

Нови проучвания с лъчетерапевтични техники и дози над 65-74 Gy. Няма достатъчно данни за препоръчване на ХЛЛ при ранен операбилен стадий на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) като алтернатива на оперативното лечение. При напреднал НДКБК мета-анализ на 14 рандомизирани проучвания с предоперативно ЛЛ показва достоверно намален летален риск ($p = 0.01$) и повишена двугодишна преживяемост без болест ($p = 0.005$), особено в групи с по-високи дози ХТ и конвенционално фракционирание. Това е свързано с повишена честота на странични реакции (езофагит, анемия), без промяна в процента на радиационни пневмонити, смъртност от реакции, белодробна фиброза и късни езофагеални фибрози.⁹ В проучване RTOG 9410 се доказва по-ниска ефективност на последователно лечение (ХТ, последвана от ЛЛ) със средна преживяемост 14.6 месеца срещу 17.0 месеца при едновременно ХЛЛ ($p = 0.038$), а четиригодишната преживяемост е 12% срещу 21%.¹⁰ Добавяне на индукционна ХТ преди ХЛЛ не показва предимства.¹¹ В проучване на EORTC 08941 579 пациенти след 3 цикъла ХТ, базирана на платина, се рандомизират да получат следоперативно ЛЛ с 60-62.5 Gy или да бъдат оперирани. Само 332 достигат до рандомизиране. От подложени на хирургично лечение 40% се нуждаят и от следоперативно ЛЛ. Не е установена разлика в петгодишната преживяемост в двете рамена с хирургия и с ЛЛ – 15.7% и 14.0%. Ролята на хирургичния метод в стадий II/III на НДКБК продължава да е дискусабилна.¹²

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Индукционно последователно химиолъчелечение с платинови препарати подобрява лечебните резултати в сравнение със самостоятелно лъчелечение при неоперабилни пациенти в стадии I-IIIВ. Показано е само при пациенти с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1).▪ Оптималните дози и фракционирането им подлежат на допълнителни проучвания.
D	<ul style="list-style-type: none">▪ При операбилни болни в стадии I-II не се препоръчва индукционни (предоперативни) химиотерапия или химиолъчелечение.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ Последователно химиолъчелечение с платинови препарати подобрява лечебните резултати в сравнение със самостоятелно лъчелечение при неоперабилни пациенти в стадии I-IIIВ, но трябва да се прилага само при добър пърформанс статус.▪ Преди лъчелечение трябва да се извърши функционално изследване на дишане и оценка на пърформанс статус.
---	--

Литература

1. Diagnosis and treatment for Lung cancer. METHODS, EVIDENCE & GUIDANCE. National Collaborating Centre for Acute Care, 2005, UK.
2. Vokes EE, et al. Combined modality therapy of solid tumours. *Lancet* 1997; 349 (Suppl 2): S114-S11.
3. Detterbeck FC, et al. Induction therapy and surgery for I-IIIА, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, 19, 2001. pp 267-82. Philadelphia: W.B.Saunders.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, Issue 2.
5. Johnson DH, et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Annals of Internal Medicine* 1990; 113 (1): 33-38.
6. Sharma S, et al. Sequential chemoradiotherapy versus radiotherapy in the management of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Advances in Therapy* 2003; 20 (1): 14-19.
7. Miller TP, et al. A randomized trial of chemotherapy and radiotherapy for stage III non small cell lung cancer. *Cancer Therapeutics* 1998; 1: 229-236.
8. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
9. Rowell NP, et al. Synchronous chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (Cochrane review in progress). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1.
10. Curran WJ, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III Non-small cell lung cancer: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;19:484a
11. Vokes EE, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1698-1704.
12. Van Meerbeek, 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.

7.2. Индукционно едновременно химиолъчелечение при небребноклетъчен белодробен карцином

Татяна Хаджиева, Валентина Цекова

*Индукционно едновременно (конкурентно) химиолъчелечение. Обзори и рандомизирани проучвания показват, че едновременното химиолъчелечение (ХЛЛ) има отчетлив ефект върху локорегионалния туморен контрол и достоверно удължава три- и петгодишната преживяемост.¹⁻² Системен обзор (Cochrane, 2004) с мета-анализ на три рандомизирани проучвания доказва едновременното ХЛЛ (ХТ с *cisplatin* и конвенционално фракционирано ЛЛ до дози 60-66 Gy) като метод на избор в сравнение с последователно ХЛЛ.¹ Ефектът е статистически значимо удължаване на двегодишната преживяемост ($p = 0.003$) с нарастване на токсичността, 3% смъртност и превалиране на радиационни езофагити. Резултати от проучване RTOG 9410 показват, че средната преживяемост при едновременно ХЛЛ е 17.0 срещу 14.6 месеца при последователно (индукционна ХТ, последвана от ЛЛ) ($p = 0.038$).² Четиригодишната преживяемост при едновременно ХЛЛ е 21% срещу 12% при последователно (индукционна ХТ, последвана от ЛЛ) ($p = 0.046$). Хиперфракционирано ЛЛ в комбинирана стратегия не подобрява преживяемостта в сравнение с конвенционално ЛЛ (15.6 срещу 14.6 месеца).² Острата токсичност е по-изразена, нехематологичната токсичност е еднаква, а овладяването на микрометастази се сочи като основна полза.¹⁻² Няма достатъчно данни за стандартизирана схема на ХЛЛ – ежедневно, ежеседмично или на три седмици.*

*Индукционно едновременно химиолъчелечение с добавяне на консолидираща химиотерапия. В проучване SWOG 9504 (фаза II) се докладват резултати от консолидираща ХТ след едновременно ХЛЛ.³ Започва се с *cisplatin/etopos-**


side заедно с ЛЛ (61 Gy), последвани от три курса консолидираща ХТ с *docetaxel*. Регистрира се средна преживяемост – 26 месеца, време без прогресия – 16 месеца и ниска честота на езофагити степен 3-4 (17%). Прилагане на други медикаменти все още не е достатъчно проучено и не се препоръчва за стандартно лечение.

Индукционно едновременно химиолъчелечение със или без операция. Дискутира се ефектът на хирургия след ХЛЛ. Според проучване фаза III на Intergroup 0139 върху преживяемост без болест при пациенти със стадий cN2 пълно патологично повлияване от едновременно ХЛЛ, последвано от резекция, демонстрира тригодишна преживяемост над 50%.³⁻⁴ Най-висок е ефектът върху медиастинални лимфни възли – 46%. Ако N2-метастази не са повлияни от ХЛЛ, не бива да се пристъпва към оперативно лечение.³ Най-добри резултати са след лобектомия – само 1% смъртност.³⁻⁴ В европейско проучване на EORTC добавяне на хирургичен метод след ХЛЛ в стадий cT1N2 е дискутабилен.

*При решение за дефинитивно ХЛЛ без операция трябва да се проведе функционално изследване на дишане, както преди резекция.⁶ Лъчелечение с високи дози и единични фракции на тумори в съседство с първичен или вторичен бронх трябва да се избягва поради висока токсичност и симптоматична бронхиална стеноза. Параметрите на лъчетерапевтичния план са най-ефективен начин за избягване на лъчеви увреждания.⁷ За осигуряване на високи дози то е възможно само в центрове с високотехнологично ЛЛ. В процес на проучване са редица медикаменти за едновременно приложение с предоперативно ЛЛ (т.нар. прицелно лечение) – инхибитори на епидермалния и на съдовоендолетния растежни фактори (*cetuximab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab*).*

A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Индукционно едновременно химиолъчелечение е стандартно поведение при неоперабилни пациенти в стадий III. ▪ Индукционното едновременно химиолъчелечение води до по-висока токсичност и е показано само при пациенти с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1).
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При пациенти с установен преди операция стадий N2 едновременното химиолъчелечение с <i>cisplatin/etoposide</i> е показано като алтернатива на оперативно лечение. ▪ Операция след химиолъчелечение е възможна при снижение на стадия от cN2 до pN0. ▪ Хиперфракционирано лъчелечение не се препоръчва едновременно с химиотерапия.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Стандартно лечение при неоперабилни пациенти в стадий III е индукционно едновременно химиолъчелечение. ▪ Преди радикално лъчелечение трябва да се извърши функционално изследване на дишане. ▪ Радикално лъчелечение следва да се прилага от центрове с технически възможности за триизмерно компютър-томографско планиране, конформално лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение и други техники, позволяващи повишаване на дозите в клиничния мишенен обем и намаляването им в критични органи. ▪ Необходима е верификация в реално време и осигуряване на контрол на качеството на лъчелечение. ▪ Лъчелечение с високи дози и единични фракции на тумори в съседство с първичен или вторичен бронх трябва да се избягва поради висока токсичност и симптоматична бронхиална стеноза.
---	---

Литература

1. Rowell NP, et al. Synchronous chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer (Cochrane review in progress). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2004, Issue 1.
2. Curran WJ, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III Non-small cell lung cancer: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 19: 484a.
3. Albain KS, et al. A North American Lung Cancer Intergroup Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23 (16S): 7014.
4. Rusch V, et al. Phase III trial of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) versus CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: outcomes and implications for surgical management in North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Lung Cancer* 2005; 49(Suppl. 2): S15 (abstract O-035).
5. Van Meerbeek, 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.
6. Detterbeck FC, et al. Induction therapy and surgery for I-IIIa, B non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician*, 19, 2001. pp 267-82. Philadelphia: W.B.Saunders.
7. Timmerman R, et al. RTOG 0236: A Phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I/II. *JAMA* 2010; 303 (11): 1070-1076.
8. Senan S, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71: 139-146.

7.3. Аджвантно химиолъчелечение при недробноклетъчен белодробен карцином

Татяна Хаджиева, Валентина Цекова

Последователно следоперативно приложение на лъчелечение (ЛЛ) и аджвантна химиотерапия (ХТ) има свои индикации.¹⁻² В едновременното аджвантно (следоперативно) химиолъчелечение (ХЛЛ) особена група са пациенти с R1-2 резекции и N2-метастази. При 30-40% от болните със стадий cN2 операцията завършва нерадикално. Тъй като рискът за

далечно разпространение е висок, американските стандарти препоръчват при оперирани болни със случайно установен pN2 (IIIA1-2) да се започне с аджвантна ХТ, последвана от следоперативно консолидиращо ЛЛ за намаляване на локални рецидиви.² При R1-2 резекция на стадий pN2 или в други случаи също се препоръчва последователни ХТ и ЛЛ, или едновременно аджвантно ХЛЛ с платинови препарати.³ Изборът на лечебна схема зависи от обема на операцията, функционалните възможности на белия дроб след операция и пълнофункционалния статус. Точна последователност на аджвантното лечение (ХТ и/или ЛЛ) не е установена.

C

▪ При нерадикално оперирани (R1-2) и пациенти с pN2 (IIIA3) се препоръчва аджвантно последователно или едновременно химиолъчелечение.

Акценти за добра практика



- Насочването на оперирани болни за аджвантно химиолъчелечение трябва да е задължително след обсъждане с пълнофункционален и медицински онколог.
- Аджвантно химиолъчелечение се прилага само при болни с добър пълнофункционален статус (ECOG PS 0-1) след функционално изследване на дишане.

Литература

1. Diagnosis and treatment for Lung cancer. Methods, Evidence & Guidance National Collaborating Centre for Acute Care, 2005, UK Guidelines.
2. Ginsberg RJ, et al. Non-small-cell lung cancer. In Cancer: Principles and Practice of Oncology, edn 6, 925-983 (Eds DeVita VT Jr et al.) Philadelphia: Lippincott Clark JA, Rosenman JG, Deterbeck FC, 2001.
3. Hensing TA, et al. Chemoradiotherapy for stage IIIA, B non-small cell lung cancer. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: An evidence-based guide for the practicing clinician, 21, 2001. pp 291-303. Philadelphia: W.B. Saunders.

7.4. Съчетано торакално химиолъчелечение при дребно-клетъчен белодробен карцином


Лена Маринова

Торакалното лъчелечение (ТЛЛ) подобрява преживяемостта на пациенти с ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК).¹ Мета-анализ показва, че то редуцира локални рецидиви до 25-30% и повишава две- и тригодишна преживяемост с 5-7%.²⁻⁵ Най-често прилаган режим е комбинирано на химиотерапия (*cisplatin/etoposide*) с ТЛЛ. Отчита се средна обща преживяемост (ОП) 18-24 месеца, двегодишна преживяемост – 40-50%, подобрение на локален туморен контрол с 25% и терапевтична смъртност под 3%.^{4,5} Назначаването на ТЛЛ включва следните компоненти: (1) комбиниране (едновременно или последователно провеждане) на ЛЛ с химиотерапия (ХТ); (2) ранно или късно съчетаване на ТЛЛ с ХТ; (3) определяне на оптимален клиничен мишен обем (КМО) (туморен обем, подлежащ на ЛЛ) чрез компютър-томография; (4) определяне на оптимално ефективна сумарна обща огнишна доза (ООД); (5) фракциониране на съчетаното ХТ-ТЛЛ (конвенционално, хиперфракционирано или акцелерирано). Рандомизирано проучване сравнява самостоятелно проведено ТЛЛ с едновременно ХТ-ТЛЛ и отчита, че съчетаването достоверно подобрява ОП.⁶ Общо изискване при селекция на пациенти са добра белодробна функция и добър пълформанс статус (ECOG PS). Рандомизирано проучване сравнява лечебни резултати при ТЛЛ, съчетано с ХТ на втори и шести цикъл, и отчита достоверно подобрение на ЛТК и ОП. Препоръчва се ранно съчетание на ХТ и ТЛЛ (още през първи или втори цикъл).⁵ Други проучвания потвърждават тези данни, но не отчитат сигнификантно удължаване на ОП.⁷ Проучване ECOG/RTOG (фаза II) сравнява лечебни резултати на едновременно ХТ-ТЛЛ при конвенционално (една фракция дневно пет пъти седмично в продължение на пет седмици) и хиперфракционирано (две фракции дневно по 1.5 Gy до ООД 45 Gy, реализирани за три седмици) приложение.⁸ След хиперфракционирано ТЛЛ, съчетано с ХТ, се отчита достоверно повишена ОП от 19 на 23 месеца, подобрена петгодишна преживяемост (от 16%

на 26%), еднаква двегодишна преживяемост – 60%, локален туморен контрол – 91% и повишена честота на ранни лъчеви езофагити 3-4 степен.⁹ Дискутабилен е въпросът дали съчетано хиперфракционирано ХТ-ТЛЛ е по-ефективно от конвенционално фракционирано след реализиране на биологично еквивалентна ООД. Друго рандомизирано изпитване фаза III не отчита значима разлика в ОП след съчетано хиперфракционирано ХТ-ТЛЛ до ООД-48 Gy и конвенционално съчетано ХТ-ТЛЛ до ООД – 50.4 Gy.¹⁰ За съкращаване на общото лечебно време се провежда акцелерирано ТЛЛ, съчетано с ХТ (при две фракции дневно, без почивка събота и неделя). ECOG и RTOG сравняват акцелерирано хиперфракционирано ЛЛ (два пъти дневно с 1.5 Gy през 4-6 часа, 30 фракции за 3 седмици до 45 Gy), съчетано с ХТ още през първи цикъл (*cisplatin/etoposide*), с конвенционално фракционирано ТЛЛ (до ООД – 45 Gy, ДОД – 1.8 Gy за 5 седмици): при акцелерирано хиперфракционирано ТЛЛ се наблюдават повече ранни лъчеви езофагити 3 степен (26% срещу 11%) без значимо повишена късна лъчева токсичност, а петгодишната ОП достоверно се повишава от 21% на 28%. Ръководството на NCCN препоръчва съчетано хиперфракционирано ХТ-ТЛЛ (с начало още през първи или втори цикъл, две фракции дневно по 1.5 Gy до ООД – 45 Gy) или конвенционално фракционирано съчетано ХТ-ТЛЛ (една фракция дневно с ДОД 1.8-2 Gy до ООД 60-70 Gy).^{2, 7, 10-12} При определяне на КМО се налага използване на компютър-томография преди ХТ, за да се включат и метастатични лимфни възли.^{13, 14} Предпочита се 3D-конформална лъчева техника.⁵ Според RTOG препоръчително е провеждане на съчетано акцелерирано ХТ-ТЛЛ за период от три седмици с бавно повишаване на дозата. Тенденцията е през последните две седмици да се провежда свърхдозирание чрез втори ежедневен лъчев сеанс, ТЛЛ да продължава пет седмици, а през това време да се провеждат четири цикъла ХТ. Поради засилена пролиферация на резистентни остатъчни туморни клетки се преценява дали свърхдозиранието да е в края на ТЛЛ. Липсват ясни заключения за съчетано акцелерирано ХТ-ТЛЛ, поради което то не се приема за стандарт и се препоръчва само за клинични изпитвания.

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Хиперфракционирано торакално лъчелечение (два пъти дневно по 1.5 Gy до ООД – 45 Gy, реализирани за три седмици) се препоръчва пред конвенционално лъчелечение (една дневна фракция 1.8-2 Gy до ООД – 60-70 Gy.▪ Съчетано (едновременно) химиолъчелечение се препоръчва при пациенти с добър пърформанс статус (ECOG 0-1) и добри функционални белодробни показатели.▪ Препоръчва се ранно включване на съчетано (едновременно) химиолъчелечение (<i>cisplatin/etoposide</i>) по време на първи или втори цикъл от химиотерапия.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ За включване на метастатични лимфни възли се използват компютър-томографски срезове преди химиотерапия, ако тя предшества съчетано химиолъчелечение.▪ Предпочитана лъчева техника е 3D-конформално лъчелечение.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ В България изпълнение на горните препоръки се осъществява в лъчетерапевтични центрове с възможности за високотехнологично лъчелечение.
---	--

Литература

1. Simon G, et al. Small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 165-188.
2. Pignon JR, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624.
3. 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: 890-895.
4. Turrisi AT 3rd, Glover DJ: Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19 (6): 1473-1479.
5. Murray N, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-344.
6. Takada M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposid for limited-stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3054-3060.
7. Fried DB, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small -cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-4845.
8. Turrisi AT, et al. A preliminary report: concurrent twice- daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 183-187.
9. Turrisi AT, 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: 265-271.
10. Schild SE, et al. Long term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice- daily radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 943-951.
11. Miller KL, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 355-359.
12. Roof KS, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 701-708.
13. Bogard JA, et al. 70Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. Analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-468.
14. Lingswanwong V, et al. Limited-stage small cell lung cancer patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 496-502.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

РАЗДЕЛ 8

ЕНДОБРОНХИАЛНА И СЪДОВА ТЕРАПИЯ

8. Ендобронхиална и съдова терапия

8.1. Ендобронхиално лечение: механична дезобструкция, лазер, криотерапия, електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация, ендолуминална брахитерапия

Димитър Костадинов, Милена Енчева

Обструкция на централните дихателни пътища (ЦДП) се установява в над 50% от новооткрити пациенти с белодробен карцином в авансирал стадий.¹ Интервенционални дезобструктивни методи (механична резекция, лазер, електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация, криотерапия, брахитерапия) водят до незабавно облекчение на симптоми (задух, кашлица и хемоптиза) и подобряват качеството на живот. Лечебният подход е индивидуален, а комбинацията от два и повече метода осигурява оптимален лечебен ефект.¹

Механична резекция. Бърза механична резекция на интралуминален екзофитен тумор се извършва чрез „кюртаж“ с конусовидно заострената тръба на ригиден бронхоскоп и/или резекция с ригидна щипка. Неизбежното придружаващо кървене се овладява чрез механично притискане с ригидната тръба и/или чрез процедури, водещи до коагулация – лазер, електрокаутеризация, аргон-плазма коагулация.¹

Ендобронхиален лазер. Използва се светлинен лъч, предаван чрез оптични фибри – Nd:YAG (итрий алуминий гарнет), Nd:YAP (итрий алуминий перовскит), KTP, аргон или диоден. Физиологичните ефекти върху третираната тъкан са най-вече термични (в зависимост от температурата, която тъканите достигат) – коагулация, карбонизация или вапоризация. Използването на ниски енергийни нива причинява загряване и свиване на туморната лезия с намаляване на кръвотока към съответната област. Деваскуларизацията на тумора позволява по-бърза механична аблация с подобряване на контрола на кървене.^{1, 2}

Криотерапия. Използва се сонда, охладена от течен азот (-196°C) или азотен окис (-80°C), която през бронхоскоп се поставя в близост или в

контакт с туморната маса и води до деструкция на всички околни клетки в радиус от 1 cm. Съдовата тромбоза намалява вероятността от кървене при последваща механична аблация. Недостатък са бавен ефект и нужда от неколкократни процедури.³

Електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация. Прилагат се чрез специални сонди през флексибилен или ригиден бронхоскоп и водят до туморна дезобструкция и хемоквагулация (чрез електрически ток или газ аргон) в едноетапна процедура.¹

Ендолуминална брахитерапия. Използва се радиоактивен материал (иридий-192), който освобождава високодозова радиация (HDR) от разстояние или в контакт с таргетната лезия, съхранявайки околната тъкан.⁴ Прилага се за повишаване на ефекта от перкутанно лъчелечение, за локално лечение при пациенти на системна химиотерапия и за самостоятелно локално лечение. Обичайна дозировка е една-шест фракции на интервали от една-три седмици по 3-20 Gy на фракция (в радиус 1 cm от оста на източника). При пациенти с предхождаща перкутанна лъчетерапия като палиативно лечение се прилагат режими от 7-10 Gy (HDR) на фракция, като се препоръчват две-три фракции за лечебния период.^{1, 4}


Всеки метод за ендобронхиално лечение се прилага самостоятелно при обструкция на ЦДП (трахея, главни бронхи и интермедиерен бронх) от авансирал белодробен карцином.^{5, 6} Възстановяване на лумена на ЦДП се осъществява в 77-93% от случаите (лазер – 83-93%, електрокаутеризация – 88-89%, аргон-плазма коагулация – 91%, криотерапия – 77-79%).⁵ Облекчаване на симптоми (диспнея, кашлица и хемоптиза) се осигурява в 63-100% от случаите (лазер – 63-94%, електрокаутеризация – 70-97%, аргон-плазма коагулация – 100%, криотерапия – 70-93%)⁵, като успехът зависи от локализацията на тумора (38% при дялова дезобструкция срещу 90-100% при обструкция на трахея).⁶ Терапевтичният ефект на различните ендоскопски методи е сходен, без доказани предимства на отделни техники в мултицентрови рандомизирани проучвания. Предимство на електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация пред лазер-терапия са ниска цена и по-благоприятен профил на безопасност.⁵ Всеки метод може

да се прилага за дефинитивно лечение на преинвазивни лезии (тежка дисплазия) и белодробен карцином в ранен стадий (CIS).^{5,7} Доказателствата, потвърждаващи терапевтичния ефект на различните ендоскопски методи,

са недостатъчни, основават се предимно на ретроспективни проучвания, с малко сравнителни или рандомизирани клинични изпитвания.

C	<ul style="list-style-type: none">▪ При повърхностен плоскоклетъчен белодробен карцином, неоперабилен по медицински причини, се препоръчват електрокаутеризация, криотерапия, брахитерапия и лазер-терапия.▪ При пациенти с белодробен карцином и обилен кръвохрак се препоръчва бронхоскопия за установяване на източник на кървене, последвана от ендобронхиална терапия с аргон-плазма коагулация, лазер или електрокаутеризация.▪ При наличие на малигнена обтурация на централни дихателни пътища ендоскопските интервенционални процедури се препоръчват като първи избор.▪ Механична дезобструкция чрез ригиден бронхоскоп трябва да се обсъжда при тежка обтурация на централни дихателни пътища или кървене от ендобронхиален тумор в големи дихателни пътища.
----------	--

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none">▪ Всеки пациент със симптоматична обтурация на централни дихателни пътища, причинена от авансирал белодробен карцином, се обсъжда за ендобронхиална терапия.▪ При всеки пациент се препоръчва индивидуален подход за избор на метод за ендобронхиална дезобструкция. Комбинацията от поне две техники оптимизира лечебния ефект.▪ В специализираните интервенционални центрове в България се прилага механична ригидна дезобструкция, електрокаутеризация, аргон-плазма коагулация, лазер, ендолуминално стентирание и брахитерапия.
---	--

Литература

1. Herth FJF. Endobronchial management of central cancer. *Eur Respir Mon* 2009; 44: 336–348.
2. Dutau H, Breen D. Endobronchial laser treatment: an essential tool in therapeutic bronchoscopy. *Eur Respir Mon* 2010; 48: 149-160.
3. Noppen M, et al. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience. *Acta Clin Belg* 2001; 56: 73–77.
4. Michailidou I, et al. Bronchoscopic high-dose rate brachytherapy. *Eur Respir Mon* 2010; 48: 173-189.
5. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 1S–19S.
6. Wahidi M, et al. State of the Art. Interventional pulmonology. *Chest* 2007; 131:261-274.
7. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Methods, Evidence and guidance. London, UK 2005

8.2. Фотодинамична терапия

Димитър Костадинов, Милена Енчева

Фотодинамичната терапия (ФДТ) е интервенционен метод за дефинитивно лечение на белодробен карцином в ранен стадий и за дезобструкция на централни дихателни пътища при авансирала болест. Води до некроза на туморни клетки и туморна деструкция след лазерна активация на предварително инжектирано фотосенсибилизиращо вещество (Porfimer sodium – Photofrin). Ефектът е относително късен (между 48 и 96 часа) и обичайно изисква евакуация на некротичните материали чрез бронхоскопия.¹ Ранен стадий на белодробен карцином. Фотодинамична терапия се прилага с най-голям успех при карцином *in situ* (CIS) или карциноми с 4-5 mm микроинвазия.² Честотата на терапевтичен отговор е между 31%

и 85%.³ Петгодишната преживяемост варира от 43% (при пациенти с пропивопоказани за хирургична интервенция) до 72% (при подходящи за хирургично лечение). Данните са недостатъчни за интерпретация поради вероятно повлияване от прилагане и на други терапевтични методи.³ Локално авансирал белодробен карцином. Три рандомизирани контролирани и четири неконтролирани проучвания демонстрират ефекти в палиативно лечение на авансирал белодробен карцином. Две проучвания сравняват ФДТ с Nd:YAG-лазер, а едно – ФДТ плюс перкутанно лъчелечение със самостоятелно прилагане на перкутанно лъчелечение. Не се отчитат предимства на ФДТ по отношение на преживяемост, но се наблюдава значимо подобрене в контрола на кръвохрак и облекчаване на диспнея при пациенти, третирани с комбинация от ФДТ и перкутанно лъчелечение в сравнение със самостоятелно лъчелечение.³

D

- Фотодинамична терапия може да е лечебна възможност за белодробен карцином в ранен стадий при пациенти, които са иноперабилни по медицински причини.
- Фотодинамична терапия може да допринесе за контрол на белодробни симптоми при пациенти с локално авансирал белодробен карцином.

Акценти за добра практика



- Фотодинамична терапия се прилага в България.
- Алтернатива за дезобструкция на централни дихателни пътища при авансирал белодробен карцином са механична резекция, лазер, електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация.

Литература

1. Vergnon JM, Huber RM, Moghissi K. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. *Eur Respir J* 2006; 28: 200–218.
2. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1852–1857.
3. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005.

8.3. Трахеобронхиално стентирание

Милена Енчева

Трахеобронхиалното стентирание е интервенционален метод, осигуряващ ефективна палиация на симптоми при пациенти с малигнена обтурация на централни дихателни пътища (ЦДП). В случаи на външна компресия стентирането е средство на първи избор¹⁻³, а при ендолуминална обтурация се прилага след други ендоскопски методи – лазер, електроаутеризация и аргон-плазма коагулация. Поставяне на стент в определени случаи е временно средство до прилагане на дефинитивно лечение. На разположение са различни

видове и модели стентове – силиконови, метални и комбинирани. Видът, формата и размерът на стента се обсъждат индивидуално при всеки пациент в зависимост от локализация на тумора, вид на обструкцията (ендобронхиална или външна компресия) и размери на засегнатата площ.³ Според различни проучвания при малигнена обтурация на ЦДП стентирането постига незабавно облекчение на симптоми при повечето пациенти (комбинирани стентове – 82-97%, силиконови стентове – 85-95%).² Необходими са рандомизирани проучвания, за да се стратифицират пациенти с малигнена обтурация на ЦДП, при които стентирането би било от най-голяма полза.³

C

- При пациенти с малигнена трахеоезофагеална или бронхоезофагеална фистула се обсъжда стентирание на хранопровод, дихателни пътища или и двете с цел облекчаване на симптомите. Не са препоръчителни лечебна резекция или езофагеален байпас на засегнати дихателни пътища и/или хранопровод.
- Пациенти с белодробен карцином и външна трахеобронхиална компресия трябва да се обсъждат за палиативно лечение със стент.
- Трахеобронхиално стентирание (самостоятелно или в комбинация с други ендобронхиални техники) се препоръчва за облекчаване на симптоми при малигнена ендобронхиална обтурация.

Акценти за добра практика



- При всеки пациент с авансирал белодробен карцином и обтурация на централни дихателни пътища трябва се обсъжда поставяне на трахеобронхиален стент.
- Поставянето на трахеобронхиален стент може да се предхожда от лазер-терапия, електрокоагулация или аргон-плазма коагулация.

Литература

1. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:15–19S.
2. Wahidi M, Hert F, Ernst A. State of the Art. Interventional pulmonology. *Chest* 2007; 131:261-274.
3. Demosthenes M, Marquette CH. Tracheobronchial stenting and central airway replacement. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(4):278-283.
4. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:15–19S.
5. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005

8.4. Поведение при венозен тромбоемболизъм, свързан с белодробен карцином

Димитър Калев

Белодробният карцином е трета по честота онкологична причина за венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) след карцином на стомах и панкреас. Регистрира се в 1-8% и е една от най-честите причини за смърт при пациенти с карцином.¹ Валидиран предсказващ модел стратифицира амбулаторните пациенти в три рискови групи с помощта на точкуване на пет променливи: локализация на карцином, стойност на тромбоцити преди лечение ≥ 350 G/L, ниво на хемоглобин < 100 g/L, левкоцитен брой > 11 G/L и индекс на телесна маса (BMI) ≥ 35 kg/m². Белодробният карцином се определя като висок риск и заедно с останалите четири променливи се маркира с една точка.² Режим с *cisplatin* и антиангиогенни лекарства повишават риска от ВТЕ.³ Диагнозата на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) се поставя чрез венозна ехография, а на белодробен емболизъм – чрез компютър-томографска ангиография (СТА), подкрепена от ЕКГ, вентилационно-перфузионна скintiграфия (V-Q scan) (при алергия към контрастни вещества) и ехокардиография. По правило пациенти с белодробен карцином подлежат на профилактика и лечение на ВТЕ. При амбулаторни болни не се препоръчва рутинна профилактика с антитромботични агенти. Мета-анализ на девет изпитвания

доказва, че антикоагулантна профилактика при хоспитализирани пациенти достоверно снижава честотата на белодробен емболизъм, фатален белодробен емболизъм и симптоматична ДВТ.⁵ След торакална хирургия се препоръчва десетдневно приложение на нискомолекулярен хепарин (HMX) (*enoxaparin* 40 mg дневно или *dalteparin* 5000 IU дневно) или нефракциониран хепарин (НФХ) (3 x 5000 IU подкожно дневно).¹ По време на адювантна или първа линия химиотерапия рутинна профилактика не се препоръчва.¹ При клинични и образни критерии за ВТЕ лечението започва с подкожен HMX (*enoxaparin* 2 x 1 mg/kg дневно или *dalteparin* 200 IU/kg дневно) или с венозен НФХ (болус от 5000 IU, последван от непрекъсната инфузия с 30000 IU/24 h). Цел на приложението на НФХ е удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPPT) 1.5-2.0 пъти над изходна стойност. В случаи на масивен белодробен емболизъм се прилага тромболитична терапия с тъканен плазминогенов активатор (tPA) (*alteplase*) в условия на интензивно отделение. Началната фаза на лечение на ВТЕ се продължава 3-6 месеца с орални антикоагуланти (витамин К-антагонисти, ВКА) при поддържане на терапевтични стойности на международното нормализирано съотношение (INR) между 2.0 и 3.0.^{1,6} Приложение на ВКА започва 24 часа след началото на НФХ и продължава паралелно с него още пет дни. Рандомизирани клинични изпитвания доказват предимство на продължително лечение с HMX пред ВКА.⁷

A

- Пациенти с торакална хирургия за белодробен карцином подлежат на десетдневна следоперативна профилактика на венозен тромбоемболизъм с нискомолекулярен или нефракциониран хепарин при липса на контраиндикации.
- Венозният тромбоемболизъм, свързан с белодробен карцином, се лекува стационарно с начално приложение на лечебни дози нискомолекулярен или нефракциониран хепарин, последвани от продължително амбулаторно приложение на профилактична доза нискомолекулярен хепарин или витамин К-антагонист.

Акценти за добра практика



- При всеки хоспитализиран пациент с белодробен карцином и други рискове за венозен тромбоемболизъм се обсъжда профилактика с антитромботични агенти.

Литература

1. Mandala M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v274-v276.
2. Khorana AA, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 15: 4902-4907.
3. Bovelli D, et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v277-v282.
4. Venous thromboembolic disease. NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.2.2008. Available www.nccn.org.
5. Dentali F, et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Int Med* 2007; 146: 278-288.
6. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-5505.
6. Mayer G, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162(15): 1729-1735.

АВТОРСКИ ПРАВА ЗАЩИЩАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РЕПРОДУЦИРА

РАЗДЕЛ 9

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

9. Най-добри поддържащи грижи

9.1. Дефиниция и организация на палиативни грижи

Владимир Канарев

Най-добри поддържащи грижи. Дефинират се като грижи, които помагат на пациента и неговото семейство да се справят с онкологичната болест от етапа преди диагноза, през процеса на диагностика и лечение, по време на протичането на болестта, включително до смъртта. Те помагат на пациента да увеличи ползите от лечението и да живее възможно най-добре със симптомите.¹


Палиативни грижи. Дефинират се като активни грижи за пациенти с авансирана болест и лоша прогноза, както и за техните семейства. Провеждат се от сертифициран мултидисциплинарен екип, който е преминал специализирано обучение по палиативни грижи. Включват постоянна борба с болка и други симптоми, осигуряват психологическа, социална и духовна подкрепа и адаптация. Имат за цел постигане на най-добро качество на живот на пациентите и техните семейства. Много аспекти от палиативните грижи са приложими

и на по-ранен етап в хода на болестта, съвместно с активната терапия.^{1, 2} Съществуват данни от три системни обзора и две рандомизирани контролирани проучвания, които показват, че участието на мултидисциплинарни екипи по палиативни грижи води до подобро качество на живот, подобрен контрол на симптоми и снижение на рехоспитализации.^{3-6, 8, 9, 11} Допълнително докладвани ползи са редукция на брой на денонощия, увеличен престой на пациенти в дома, нарастване на удовлетвореността на пациенти и близки, намалени разходите за обществото.¹⁰ Липсват доказателства за предимства на различни модели за провеждане на палиативни грижи: домашно базирани, хосписи, болнични заведения.

Мултидисциплинарният екип по палиативни грижи включва: (1) лекар, обучен и сертифициран за провеждане на палиативни грижи; (2) медицински сестри, обучени и сертифицирани за провеждане на палиативни грижи; (3) физиотерапевти и мануални терапевти; (4) диетолози; (5) психолози; (6) социални работници и (7) духовни лица. При показания се привличат различни медицински специалисти според възникналите медицински проблеми.^{7, 10-12}

B	▪ Осъществяване на най-добри поддържащи и палиативни грижи от сертифициран мултидисциплинарен екип осигурява подобро качество на живот, контрол на симптоми, психологическа, социална и духовна подкрепа и адаптация на пациента и неговите близки.
D	▪ Най-добри поддържащи и палиативни грижи трябва да се осъществяват от общи и специализирани медицински структури.

Акценти за добра практика

	▪ Всички пациенти с белодробен карцином трябва да имат достъп до мултидисциплинарни екипи по палиативни грижи.
---	--

Литература

1. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. Definitions of supportive and palliative care. London: The Council, 2002. (Briefing Paper 11).
2. Clinical Standards Board. Clinical Standards, Specialist Palliative Care. Revised ed. Edinburgh: The Board 2002.
3. Kvale PA, et al. Palliative care in lung cancer: Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132: 368S-403S.
4. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systemic research review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (2): 137-153.
5. Benor DE, et al. Measuring impact of nursing intervention on cancer patients' ability to control symptoms. *CN* 1998; 21 (5): 320-334.
6. Bredin M, et al. Multicentre randomized controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999; 318: 901-904.
7. Higginson IJ, et al. Is there evidence that palliative care teams alter end-of-life experiences of patients and their caregivers?. *J Pain Symptoms Manage* 2003; 25 (2): 150-168.
8. Edmonds P, et al. Is the presence of dyspnea a risk factor for morbidity in cancer patients. *JPS Manage* 2000; 19(1): 15-22.
9. Sarnal L. Effectiveness of structured nursing assessment of symptom distress in advanced lung cancer. *Oncol Nurse Forum* 1998; 25 (6): 1041-1048.
10. Lecouturier J, et al. Lay carers' satisfaction with community palliative care: results of a postal survey, South Tyneside MAAG Palliative Care Study Group. *Palliat Med* 1999; 13 (4): 275-283.
11. Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients. A systematic literature review. *Palliat Med* 1998; 12 (5): 317-332.
12. D'Addario G, et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 4): iv68-70.

АВТОРСКИ ПРАВА ЗАЩИЩАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗПРОЖАВА

9.2. Контрол на симптоми: болка, умора, дистрес, кашлица, кръвохрак, задух, загуба на тегло

Владимир Канарев

Пациентите с белодробен карцином са с по-богата и по-изразена симптоматика в сравнение с болни с други локализации, а често са и с коморбидност.¹ Ранна оценка на тежест на симптоми позволява индивидуализиране на интервенции за повлияването им.² По-голяма тежест на симптоми е свързана с по-голямо психологическо страдание и влошено качество на живот.³ Периодична оценка на симптоми и нужди на пациента и своевременно намеса на екип по палиативни грижи осигурява достигане на по-добър пърформанс статус и поддържане на по-добро качество на живот.⁴⁻⁷

Карциномна болка. Тя е един от най-големите източници на страдание за пациента. Около 58% от хоспитализирани пациенти определят болката си като умерена или тежка. Лекарствено обезболяване и контрол на болката се осъществяват от мултидисциплинарен екип според принципи и правила за обезболяване на Световна здравна организация (WHO) (тристъпкова стълба за аналгезия).^{8,9}

Карциномна умора. Карциномът и лечението му могат да причинят значителна умора и отпадналост, влияещи върху качеството на живот.¹⁰ Важен компонент за повлияване на умората е нейното разпознаване и корекция на известни причинни фактори – безсъние, анемия, лекарствени реакции, депресия и др.¹¹

Карциномен дистрес. При 43% от пациентите се наблюдава значим психологически дистрес.¹² Дискусията на пациента с психолог може да е ефективен метод за справяне с емоционални симптоми, свързани с болестта, но не е ясен най-адекватният начин на провеждането ѝ.¹³

Кашлица и кръвохрак. При 75% от пациентите е налице кашлица, а в 35% от тях е придружена с кръвохрак.^{8,14}


Диспнея. Около 75% от пациентите имат задух и той нараства до 90% с авансиране на болестта. Задухът има различна патогенеза и е стресиращ, а понякога и животозаплашващ симптом¹⁹⁻²¹, лечението на който може да бъде от голяма полза за пациента.^{14-16, 18}

Загуба на тегло. Наблюдава се при 46-61% от пациентите.¹⁷ Увеличаването на приема на храна не води до увеличаване на теглото, не води до позитивен туморен отговор, както и до увеличаване на преживяемостта.¹⁷

A	<ul style="list-style-type: none">▪ Палиативно лъчелечение може да се прилага за облекчаване на задух, кашлица, кръвохрак, гръдна болка и болка от костни метастази.▪ Опиоиди (<i>codeine</i>) могат да се прилагат за контрол на кашлица.▪ Пациенти със синдром на горна празна вена подлежат на химиотерапия и палиативно лъчелечение според стадий на болеста и пърформанс статус.
B	<ul style="list-style-type: none">▪ Лекарствено обезболяване и контрол на болка се осъществяват от мултидисциплинарен екип според тристъпков алгоритъм за аналгезия на WHO.▪ Плеврален дренаж може да се прилага за облекчаване на симптоми при метастатичен плеврален излив, обсъжда се химическа плевродеза.

C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Могат да се използват нелекарствени интервенции, основани на психосоциална подкрепа, контрол на дишане и стратегии за справяне със задуха.
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Периодична оценка на симптоми и нужди на пациента и своевременна намеса на екип по палиативни грижи осигурява по-добър пърформанс статус и по-добро качество на живот. ▪ Реканализиращи бронхоскопски процедури могат да се използват за дезобструкция и контрол на кървене в големи дихателни пътища. ▪ Пациенти с външна компресия на дихателни пътища се обсъждат за лечение със стент. ▪ За симптоматично лечение на мозъчни метастази могат да се прилагат кортикостероиди и палиативно лъчелечение. ▪ При компресия на гръбначен мозък се препоръчва незабавно лечение с кортикостероиди, палиативно лъчелечение и хирургия (там, където е възможно). След декомпресия се препоръчва рехабилитация.

Акценти за добра практика

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Мултидисциплинарен екип по палиативни грижи трябва периодично да отчита тежестта на симптомите и да предприема съответни лечебни действия. ▪ Всички пациенти трябва да имат достъп до адекватни психосоциални и духовни грижи.
---	---

Литература

1. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systemic research review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (2): 137-153.
2. Cooley ME, et al. Patterns of symptom distress in adults receiving treatment for lung cancer. *J Palliat Care* 2002; 18 (3): 150-159.
3. Portenoy RK, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 1994; 3 (3): 183-189.
4. Allied Health Professions Palliative care Project Team. Allied health professional services for cancer related palliative care: an assessment of need. Glasgow: 2004.
5. Benor DE, et al. Measuring impact of nursing intervention on cancer patients' ability to control symptoms. *CN* 1998; 21 (5): 320-334.
6. Sarnal L. Effectiveness of structured nursing assessment of symptom distress in advanced lung cancer. *Oncol Nurse Forum* 1998; 25 (6): 1041-1048.
7. Lecouturier J, et al. Lay carers' satisfaction with community palliative care: results of a postal survey, South Tyneside MAAG Palliative Care Study Group. *Palliat Med* 1999; 13 (4): 275-283.
8. SIGN. Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2000.
9. Kvale PA, et al. Palliative care in lung cancer: Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132: 368S-403S.
10. Stone P, et al. Cancer-related fatigue: results of a multi-centre patients' survey. Cancer fatigue forum. *Ann Oncol* 2000; 11 (8): 971-975.

11. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: Guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999; 4 (1): 1-10.
12. Zabora J, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10 (1): 19-28.
13. Sola I, et al. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. (Cochrane review). 4-2004.
14. Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients. A systematic literature review. *Palliat Med* 1998; 12 (5): 317-332
15. Hately J, et al. Breathlessness clinics within specialist palliative care settings can improve the quality of life and functional capacity of patient with lung cancer. *Palliat Med* 2003; 17 (5): 410-417.
16. Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in NSCLC: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. *Thorax* 1993; 48 (4): 339-343.
17. Chute CG, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients. *Cancer* 1985; 56 (8): 2107-2111.
18. Bredin M, et al. Multicentre randomized controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999; 318: 901-904.
19. Antunes G, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 2): ii29-ii38.
20. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1: Art No.: CD002916.
21. Tan C, et al. A systematic review of the management of malignant pleural effusions. 2004.

АВТОРСКИ ПРАВА
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

9.3. Поведение при метастатична костна болест от белодробен карцином

Димитър Калев

Белодробният карцином е причина за метастатична костна болест (МКБ) в 40% от случаите.^{1, 2} В 46% скелетно свързани събития (ССС) от солидни тумори се наблюдават при пациенти с недробенклетъчен белодробен карцином (НДКБК): патологични фрактури, компресия на гръбначен мозък и др.³ Метастатичната костна болест подлежи на превенция и контрол чрез спомагателно лечение с бифосфонати.⁴ В рандомизирано фаза III изпитване приложението на *zoledronic acid* (4 mg през 21 дни) достоверно снижава честотата на СССР при НДКБК с 32%, удължава времето до появата им, времето до първа патологична фрактура и времето до първо палиативно лечение.^{3,5} *Zoledronic acid* достоверно снижава риска от СССР при пациенти с анамнеза за предходящи

такива.⁴ Мултивариантен анализ доказва, че този бифосфонат достоверно снижава риска от смърт (с 43%) при пациенти с НДКБК, които демонстрират нормализиране на високи изходни стойности на серумен N-телопептид (NTX).⁶ Препоръчвана продължителност на лечение е над две години.² Остеонекроза на челюст е рядко усложнение (под 1%) на лечение с бифосфонати и според препоръки на Американската асоциация на лицевочелюстните хирурзи (AAOMS) се третира с антисептични промивки на устна кухина, симптоматично лечение с широкоспектърни антибиотици (*clindamycin* 1.8-2.4 g дневно), обезболяващи средства и хирургична почистваща резекция.⁸ Друг възможен избор за превенция и контрол на МКБ е моноклоналното антитяло *denosumab* (120 mg през 28 дни).⁴ Всяко приложение на бифосфонати или *denosumab* задължително се предшества от изследване на креатининов клирънс, серумен калций и фосфор, и се придружава от ежедневна добавъчна терапия с 1000 mg калций и 400 IU витамин D.

A

▪ При метастатична костна болест от недробенклетъчен белодробен карцином продължителното лечение със *zoledronic acid* достоверно снижава риска от скелетно свързани събития.

Акценти за добра практика



▪ При всеки пациент с метастатична костна болест от белодробен карцином се обсъжда превенция и контрол на скелетно свързани събития чрез приложение на *zoledronic acid*.

Литература

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-176.
2. Aapro M, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2007; 18: 1165-1171, doi:10.1093/annonc/mdm442
3. Rosen LS, et al. On behalf of the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
4. Hirsh V. Ancillary therapy for bone metastases in the age of bisphosphonates. ASCO 2010.
5. Lipton A, et al. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-969.
6. Hirsh V, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thoracic Oncol* 2008; 3: 228-236.
7. Zarogoulidis K, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer* 2009; 125: 1705-1709.
8. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on BP-related osteonecrosis of the jaw. Available at: http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf. Accessed September 5, 2007.

РАЗДЕЛ 10

ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ

10. Последващо наблюдение

10.1. Алгоритъм при последващо наблюдение

Владимир Канарев

Оптималният подход за проследяване на пациентите с белодробен карцином след лечение (follow-up), включително ролята на образните изследвания, е противоречив. Поради етични съображения липсват достатъчно доказателства от рандомизирани контролирани проучвания за продължителност и ритмичност на периода на проследяване. Липсват категорични данни за предимство на периодично провеждано проследяване

срещу проследяване при поява на симптоми. Известни са две кохорти проучвания: едните отчитат значението на мултидисциплинарния екип за наблюдение на пациенти, а другите отчитат значението на сестрински екипи в тази област.¹⁻³ Мултидисциплинарният екип се дефинира като група от здравни професионалисти от различни специалности, които осъществяват редовно наблюдение и грижи за пациенти с белодробен карцином.^{4,5} Екипът включва следните специалисти: медицински онколог, радиолог, гръден хирург, пулмолог, бронхолог, патолог, специалист по образна диагностика и специалист по палиативни грижи.

D

- При пациенти, получили дефинитивно лечение, се препоръчва проследяване (анамнеза, физикален преглед и контролна компютър-томография на гръден кош и горен абдомен) на всеки четири-шест месеца в първите две години, след което – веднъж годишно.
- За оценка на локален контрол след проведено дефинитивно лечение се препоръчва контролна бронхоскопия веднъж годишно.
- Позитрон-емисионна томография/компютър-томография може да се използва за оценка на отговор от терапия (сравнена с претерапевтично сканиране) и при подозиран рецидив в терапевтично третирана област.
- При налична симптоматика се препоръчва провеждане на костна сцинтиграфия.

Акценти за добра практика



- Всички пациенти с белодробен карцином трябва да имат своевременно достъп до мултидисциплинарен екип и проследяване.

Литература

1. Murray PV, et al. The pathway study: results of a pilot feasibility study in patients suspected of having lung carcinoma investigated in a conventional chest clinic setting compared to a centralised two-stop pathway. *Lung Cancer* 2003; 42 (3): 283-290.
2. Allied Health Professions Palliative Care Project Team. Allied health professional services for cancer related palliative care: an assessment of need. Glasgow: The Team; 2004. [cited 17 Nov 2004].
3. Benor DE, et al. Measuring impact of nursing intervention on cancer patients' ability to control symptoms. *Cancer Nurs* 1998; 21 (5): 320-334.
4. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services: improving supportive and palliative care for adults with cancer: the manual. London: NICE; 2004. p. 148-154. [cited 17 Nov 2004].
5. D'Addario G, et al. Non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl. 4): iv68-70.

АВТОРСКИ ПРАВА –
ДА НЕ СЕ ПРОМЕНЯ И РАЗМНОЖАВА

© Анелия Клисарова, Анна Михова, Боян Балев, Валентина Цекова, Владимир Канарев, Владимир Ходжев, Галина Кирова, Георги Калайджиев, Данаил Петров, Димитър Калев, Димитър Костадинов, Драга Тончева, Екатерина Софтова, Елисавета Вълчева, Живка Данчева, Красимир Койнов, Лена Маринова, Милена Енчева, Петър Учиков, Радослав Радев, Румен Лазаров, Светлана Ганчева, Татяна Хаджиева, Явор Иванов, Янина Славова – автори, 2010

© Димитър Калев – редактор, 2010

© Танграм медия ООД – издател, 2010

© www.more-conference.com – официален сайт, MOPE 2010


ISBN 978-954-92408-3-2

Национален експертен борд MOPE 2010
ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Редактор: *Димитър Калев*
Корица и предпечат: *Филип Филипов*

Формат 22/12.5

Издател: Танграм медия ООД
Варна, бул. Княз Борис 151
www.tangrambg.com

Национален експертен борд  MOPE 2010

AMGEN[®]



 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

Lilly