

# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

версия 2.2013

клинично ръководство,  
основано на доказателства

Варна, 2013



**MORE**  
**2013**  
национален  
експертен борд  
[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2013

**Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА, дмн**

Медицински университет – Варна

**Доц. д-р Анна МИХОВА, дм**

Военномедицинска академия – София

**Доц. д-р Боян БАЛЕВ, дм**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Доц. д-р Валентина ЦЕКОВА,**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Д-р Владимир КАНАРЕВ\***

КОЦ-Пловдив

**Доц. д-р Владимир ХОДЖЕВ, дм**

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

**Доц. д-р Галина КИРОВА, дм\***

Токуда Болница – София

**Доц. д-р Георги КАЛАЙДЖИЕВ, дм**

СБАЛО – София

**Проф. д-р Данаил ПЕТРОВ, дмн\***

СБАЛББ Св. София – София

**Доц. д-р Димитър КАЛЕВ, дм\***

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Проф. д-р Димитър КОСТАДИНОВ**

СБАЛББ Св. София – София

**Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА, дбн**

Медицински университет – София

**Доц. д-р Екатерина СОФТОВА, дм**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Доц. д-р Елисавета ВЪЛЧЕВА, дм**

УНКБ – София

**Д-р Живка ДАНЧЕВА, дм\***

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Д-р Красимир КОЙНОВ**

МБАЛ Сердика – София

**Проф. д-р Лена МАРИНОВА, дмн**

Медицински университет – Варна

**Д-р Милена ЕНЧЕВА, дм\***

ВМА – София

**Милка ГЕОРГИЕВА, дбн\***

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Проф. д-р Петър УЧИКОВ, дмн**

УМБАЛ Св. Георги – Пловдив

**Проф. д-р Радослав РАДЕВ, дм**

УМБАЛ Св. Марина – Варна

**Д-р Румен ЛАЗАРОВ**

Токуда Болница – София

**Доц. д-р Савелина ПОПОВСКА, дм\***

УМБАЛ Г. Странски – Плевен

**Д-р Светлана ГАНЧЕВА**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА, дмн\***

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**Доц. д-р Явор ИВАНОВ, дм\***

УМБАЛ Г. Странски – Плевен

**Доц. д-р Янина СЛАВОВА, дм**

СБАЛББ Св. София – София

\* Експерт, участващ в обновлението на първа версия МОРЕ 2010

**СЪДЪРЖАНИЕ**

РЕЗЮМЕ НА ПРОМЕНИТЕ.....	5
ВЪВЕДЕНИЕ .....	8
<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА .....</b>	<b>11</b>
1.1. Симптоми и признаци при белодробен карцином .....	11
1.2. Насочване към пулмолог .....	13
1.3. Превенция и скрининг на белодробен карцином .....	14
1.4. Диагностика и поведение при солитарен белодробен нодул.....	17
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ .....</b>	<b>21</b>
2.1. Образни изследвания .....	21
2.1.1. Рентгенография на гръден кош.....	21
2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	22
2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография .....	26
2.2. Интервенционални изследвания .....	30
2.2.1. Бронхоскопия .....	30
2.2.2. Автофлуоресцентна бронхоскопия, ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук, трансbronхиална аспирационна биопсия.....	33
2.2.3. Торакоцентеза, плеврална биопсия и медицинска торакоскопия .....	38
2.2.4. Цервикална медиастиноскопия/предна медиастинотомия при недребноклетъчен белодробен карцином.....	40
2.2.5. Видеоасистирана торакоскопия за диагноза и стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином.....	43

2.2.6. Перкутанна иглена биопсия.....	46
2.3. Морфологични изследвания .....	48
2.3.1. Цитология на храчка и плеврална течност.....	48
2.3.2. Хистологична диагноза и класификация .....	50
2.3.3. Имунохистохимично изследване .....	61
2.3.4. Хистологични и имунохистохимични прогностични и предиктивни маркери .....	66
2.4. Генетични прогностични и предиктивни маркери при недребноклетъчен белодробен карцином.....	72
<b>3. СТАДИРАНЕ.....</b>	<b>77</b>
3.1. TNM-стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином.....	77
3.2. TNM-стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином .....	83
3.3. Оценка на пърформанс статус.....	85
<b>4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>87</b>
4.1. Кардиологични и белодробни функционални тестове преди резекция .....	87
4.2. Хирургично поведение при недребноклетъчен белодробен карцином .....	91
4.2.1. Радикална хирургия при стадий I и II .....	91
4.2.2. Видеоасистирана торакална хирургия.....	94
4.2.3. Медиастинална лимфна дисекция .....	97
4.2.4. Резекция при стадий IIIA.....	99

4.2.5. Метастазектомия в стадий IV .....	103
4.3. Хирургично поведение при дребноклетъчен белодробен карцином .....	106
4.4. Поведение при малигнен плеврален излив.....	108
<b>5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ.....</b>	<b>111</b>
5.1. Лъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	111
5.2. Профилактично краниално лъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином.....	115
5.3. Палиативно лъчелечение .....	117
<b>6. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ.....</b>	<b>121</b>
6.1. Лекарствена терапия при недребноклетъчен белодробен карцином .....	121
6.1.1. Първа линия системна терапия при стадий IIIB и IV .....	121
6.1.2. Поддържаща лекарствена терапия .....	125
6.1.3. Втора и трета линия системна терапия .....	128
6.2. Лекарствена терапия при дребноклетъчен белодробен карцином.....	131
6.2.1. Системна терапия при ограничен стадий.....	131
6.2.2. Системна терапия при разпространен стадий.....	133
6.2.3. Втора линия системна терапия.....	136
6.3. Поведение при хематологична токсичност, свързана с лечение на белодробен карцином .....	138
6.4. Поведение при анемия, индуцирана от химиотерапия на белодробен карцином.....	140

<b>7. КОМБИНИРАНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ</b> .....	143
7.1. Индукционно последователно лъчехимиолечение при недребноклетъчен белодробен карцином .....	143
7.2. Индукционно едновременно лъчехимиолечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	146
7.3. Адювантно лъчехимиолечение при недребноклетъчен белодробен карцином.....	150
7.4. Едновременно лъчехимиолечение при дребноклетъчен белодробен карцином .....	152
<b>8. ЕНДОБРОНХИАЛНА И СЪДОВА ТЕРАПИЯ</b> .....	155
8.1. Ендобронхиално лечение: механична дезобструкция, ендобронхиален лазер, криотерапия, електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация, ендолуминална брахитерапия .....	155
8.2. Фотодинамична терапия .....	158
8.3. Трахеобронхиално стентирание .....	160
8.4. Поведение при венозен тромбоемболизъм, свързан с белодробен карцином.....	162
<b>9. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ</b> .....	165
9.1. Дефиниция и организация на палиативни грижи .....	165
9.2. Контрол на симптоми.....	167
9.3. Поведение при метастатична костна болест от белодробен карцином .....	170
<b>10. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ</b> .....	173
10.1. Алгоритъм при последващо наблюдение.....	173

## РЕЗЮМЕ НА ПРОМЕНИТЕ

Обновленията на първа версия 2010, осъществени във втора версия 2013, включват:

### Въведение, Методи

- Шотландската система за междууниверситетски указания (SIGN) за описание на нива на доказателственост и степени на препоръчителност е заменена със системата на Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM) (стр. 8).

### Клинично представяне и маршрут на пациента

- Добавен е нов *Раздел 1.3. Превенция и скрининг на белодробен карцином* (стр. 14).
- Добавен е нов *Раздел 1.4. Диагностика и поведение при солитарен белодробен нодул* (стр. 17).

### Диагностични изследвания

- В *Раздел 2.1.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография* е добавен обзорен текст и препоръка със степен А за нискодозова компютър-томография (стр. 22).
- В *Раздел 2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А за ПЕТ/КТ при медиастинално и екстраторакално предлечебно стадирание на недребноклетъчен (ранен и стадий IIIA) и дребноклетъчен белодробен карцином, за откриване на костни метастази, за планиране на лъчелечение и мишенен обем (стр. 26).

- В *Раздел 2.2.1. Бронхоскопия* са добавени препоръки със степен В за предлечебна (предоперативна) бронхоскопия (стр. 30).
- В *Раздел 2.2.2. Автофлуоресцентна бронхоскопия, ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук, трансbronхиална аспирационна биопсия* са добавени препоръки със степен В за ендобронхиален ултразвук (със или без ендоезофагеален ултразвук) за първоначална предлечебна оценка на медиастинални лимфни възли (стр. 33).
- В *Раздел 2.2.4. Цервикална медиастиноскопия/предна медиастиномия при недребноклетъчен белодробен карцином* е добавен обзорен текст и е направена препоръка със степен В за използване на комбинация на ендоултразвуково стадирание (EUS-TAB и EBUS-TBAB) и цервикална медиастиноскопия (стр. 40).
- В *Раздел 2.3.2. Хистологична диагноза и класификация* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А, В и С за тестване на EGFR-мутации и ALK-преустройства, и за модифицирана класификация на IASLC/ATS/ERS за белодробен аденокарцином; добавено е приложение с две таблици на класификация на белодробни карциноми IASLC/ATS/ERS 2011 от резекционни материали и малки биопсии, фигура с алгоритъм за диагноза на белодробни карциноми от малки биопсии (стр. 50).
- В *Раздел 2.3.3. Имунохистохимично изследване* е добавен обзорен текст и препоръки със степен В и С за имунохистохимични панели, препоръчвани за диференциране на първичен белодробен аденокарцином, плоскоклетъчен карцином, малигнен плеврален мезотелиом, метастатичен аденокарцином и др.; добавено е приложение с три таблици за имунофенотипове на най-чести хистологични видове белодробен карцином, за използване на имунохистохимични маркери за метастатични белодробни лезии и за имунохистохимична диференциална диагноза на белодробен аденокарцином и малигнен мезотелиом (стр. 61).

- В *Раздел 2.3.4. Хистологични и имунохистохимични прогностични и предиктивни маркери* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А и В за имунохистохимични маркери, свързани с отговор към цитотоксична и таргетна терапия; добавено е приложение с таблица на валидирани предиктивни маркери (стр. 66).
- В *Раздел 2.4. Генетични прогностични и предиктивни маркери при недребноклетъчен белодробен карцином* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А и В за молекулярнопатологично тестване на *EGFR*-, *ALK*- и *KRAS* (стр. 72).

#### Хирургично поведение

- В *Раздел 4.2.1. Радикална хирургия при стадий I и II* е добавен обзорен текст и препоръки със степен В за лобектомия и/или пулмонектомия в стадии T1-2N1 и T3N0 (стр. 91).
- В *Раздел 4.2.2. Видеоасистирана торакална хирургия* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А и С за VATS-лобектомия и резекция (стр. 94).
- В *Раздел 4.2.3. Медиастинална лимфна дисекция* е добавен обзорен текст и е редактирана препоръка А за системна медиастинална лимфна дисекция (стр. 97).
- В *Раздел 4.2.4. Резекция при стадий IIIA* изцяло е обновен обзорният текст и са добавени препоръки със степени А, В, С и D за хирургично поведение (стр. 99).
- В *Раздел 4.3. Хирургично поведение при дребноклетъчен белодробен карцином* е добавен обзорен текст и е редактирана препоръка със степен С за обсъждане на резекция и в стадий II (стр. 106).

#### Лъчелечение

- *Раздел 5.1.1. Самостоятелно радикално лъчелечение при стадий I-IIIА-В* е преозаглавен: *5.1. Лъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином*; добавен е обзорен текст и препоръки със степен А и В за стереотактично аблативно лъчелечение в стадий I. (стр. 111).
- Премахнат е *Раздел 5.1.2. Предоперативно и следоперативно лъчелечение*.
- В *Раздел 5.2. Профилактично краниално лъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином* са добавени препоръки със степен А за индикации при разпространен стадий (стр. 115).
- В *Раздел 5.3. Палиативно лъчелечение* са добавени препоръки със степен В за лъчелечение на мозъчни метастази (стр. 117).

#### Системна лекарствена терапия

- В *Раздел 6.1.1. Първа линия системна терапия при стадий IIIB и IV* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А, В и D за избор на тирозинкиназни EGFR-инхибитори (*erlotinib*, *gefitinib*), ALK-инхибитор (*crizotinib*) и анти-VEGFR-терапия с *bevacizumab* при недребноклетъчен белодробен карцином; премахната е препоръка със степен С (стр. 121).
- В *Раздел 6.1.2. Поддържаща лекарствена терапия* е добавен обзорен текст, препоръки със степен А и е добавена препоръка със степен В за избор на поддържаща терапия при недребноклетъчен белодробен карцином с *pemetrexed*, *erlotinib*, *bevacizumab* и *docetaxel* (стр. 125).



- В Раздел 6.1.3. *Втора и трета линия системна терапия* е премахната препоръчителна степен А, добавени са препоръки със степен В за избор на втора и трета линия терапия при недребноклетъчен белодробен карцином с *pemetrexed*, *erlotinib*, *gefitinib* и *docetaxel* (стр. 128).
- В Раздел 6.2.1. *Системна терапия при ограничен стадий* към препоръчителна степен А е добавена степен В за първа линия терапия при ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином (стр. 131).
- В Раздел 6.2.2. *Системна терапия при разпространен стадий* е премахната препоръчителна степен А и са добавени степени В и С за първа линия терапия с платина-съдържащи режими с *etoposide* или *irinotecan* при разпространен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином (стр. 133).
- В Раздел 6.2.3. *Втора линия системна терапия* към препоръчителна степен В е добавена степен А за втора линия терапия на дребноклетъчен белодробен карцином с *topotecan* (стр. 136).

#### Комбинираните терапевтични подходи

- В Раздел 7.1. *Индукционно последователно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином* е добавен обзорен текст и препоръки със степен В и D за избор на индукционно химиолъчелечение (стр. 143).
- В Раздел 7.2. *Индукционно едновременно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином* е добавен обзорен текст и препоръки със степен А и В за дефинитивно едновременно химиолъчелечение (стр. 146).

- В Раздел 7.3. *Адювантно химиолъчелечение при недребноклетъчен белодробен карцином* е добавен обзорен текст и препоръки със степен В за адювантно химиолъчелечение (стр. 150).
- Раздел 7.4. *Съчетано торакално химиолъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином е преозаглавен: Едновременно химиолъчелечение при дребноклетъчен белодробен карцином*; добавен е обзорен текст и препоръки със степен А, В и С за едновременно химиолъчелечение в ограничен стадий (стр. 152).

#### Ендобронхиална и съдова терапия

- В Раздел 8.1. *Ендобронхиално лечение: механична дезобструкция, ендобронхиален лазер, криотерапия, електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация, ендолуминална брахитерапия* са добавени препоръки със степен С за избори на ендобронхиално лечение (стр. 155).
- В Раздел 8.3. *Трахеобронхиално стентирание* са добавени препоръки със степен С за избор на стентирание (стр. 160).

#### Най-добри поддържащи грижи

- В Раздел 9.2. *Контрол на симптоми* е добавена препоръка със степен В за *megestrol acetate* и *dexamethasone* при анорексия и загуба на тегло (стр. 167).
- В Раздел 9.3. *Поведение при метастатична костна болест от белодробен карцином* е добавена препоръка със степен А за *denosumab* (стр. 170).

## ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е актуализирана (втора) версия на консенсусното становище на Национален експертен борд *MOPE 2010*.<sup>1</sup> Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на белодробния карцином от осем медицински специалности и техните национални браншови организации: Българско дружество по белодробни болести, Българско хирургическо дружество, Българско онкологично дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология и Българско дружество по генетика на човека.

Нуждата от национално ръководство за поведение при белодробен карцином и от периодичното му осъвременяване е обусловена от клиничната актуалност на този злокачествен тумор при двата пола в европейската и българската онкология. В Европейски съюз се отчита висока годишна заболеваемост (до 80.0/100 000 при мъже и до 39.0/100 000 при жени) и смъртност (48.7/100 000 за двата пола) от недренноклетъчен белодробен карцином; показателите за дребноклетъчен белодробен карцином идентифицират заболеваемост 75.3/100 000 при мъже и 18.3/100 000 при жени, а смъртност – съответно 64.8/100 000 и 15.1/100 000 при двата пола.<sup>2-4</sup> Данните за България от 2010 г. са общи за двете категории белодробен карцином (относителен дял на дребноклетъчен вариант – 14.5%): годишна заболеваемост – 86.1/100 000 при мъже и 16.2/100 000 при жени, а смъртност съответно 74.8/100 000 и 14.6/100 000.

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 основано на доказателства и е структурирано в десет раздела. Всеки от тях е съставен най-малко от двама експерта, съдържа резюмиран литературен обзор върху съответния проблем и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, описани с четири степени на препоръчителност (А, В, С и D) според Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (CEBM)<sup>6</sup> и към тях са добавени акценти за добра практика.

### *Нива на доказателственост*

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизирани контролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

### *Степени на препоръчителност*

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
<b>A</b>	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
<b>B</b>	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3 <i>или</i> екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
<b>C</b>	Проучвания с ниво на доказателственост 4 <i>или</i> екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
<b>D</b>	Ниво на доказателственост 5 <i>или</i> непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

\* *Екстраполация* – използване на данни при възможност за клинично значими разлики в сравнение с оригиналната ситуация на проучването.

### *Акценти за добра практика*



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Национален експертен борд МОРЕ 2010. Поведение при белодробен карцином. Ред. Д. Калев. Танграм Медия, Варна, 2010. [www.more-conference.com/rukovodstva.html](http://www.more-conference.com/rukovodstva.html)
2. Crino L, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v103-115
3. Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): vii56-64
4. Stahel R, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: Small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22 (9): 1973-1980
5. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Ред. Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
6. Howick J, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence. [www.cebm.net/index.aspx?o=5653](http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653)

1

Клинично представяне и маршрут на пациента



1

КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА

1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Явор Иванов, Владимир Ходжев*

Клиничните прояви при белодробен карцином (БК) 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.<sup>1,2</sup>

*Кашлица.* Налице е при 80% от болните с БК. Повечето пушачи кашлят поради дразнене на дихателни пътища от тютюневия 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 (bronхиална 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 БК инфилтрира гръдна стена. Болката е по-добър индикатор за ангажиране на гръдна стена от компютър-томографията (КТ). Наличието на постоянна гръдна болка изисква провеждане на рентгенография на гръден кош за изключване на БК.

*Болка в рамо и ръка.* Апикално разположен тумор (тумор на горна бразда, тумор на *Pancoast*) компресира брахиалния плексус, причинявайки болка в рамо или ръка. Откриването му с 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 – магнитнорезонансна томография (МРТ).

*Синдром на Horner.* Включва птоза, миоза и енофталам и е проява на инфилтриране на симпатиковия 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 позитронноемисионна томография с компютър-томография).

*Системни паранеопластични симптоми.* Загуба на тегло (със или без анорексия), умора и обща отпадналост; ендокринни – синдром на неадекватна хиперсекреция

на антидиуретичен хормон (SIADH), хиперкортизолизъм (повишена секреция на адренорекортикотропен 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 БК.

*Хипертрофична остеоартропатия.* Periostealno 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 (гръдна или в рамо), задух, загуба на тегло, дисфония, барабанни пръсти, метастатични прояви, цервикална или супраклавикуларна лимфаденопатия, изискват насочване на пациента за рентгенография на гръден 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](http://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.imj.ie/Archive/Lung\\_Cancer\\_Guidelines.pdf](http://www.imj.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 ПУАМОЛОГ

*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](http://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](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.

**1.3. ПРЕВЕНЦИЯ И СКРИНИНГ НА БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ***Галина Кирова, Явор Иванов*

Независимо от напредъка на онкологията, белодробният карцином (БК) не показва значителна позитивна промяна в болест-свързаната смъртност (БСС). Като форма за ранно откриване на БК, скринингът присъства през последните 50 години, но проведените до момента големи клинични проучвания не дават оптимистични надежди. Използването на нискодозова компютър-томография (НДКТ) като метод за ранна диагностика представлява ново предизвикателство и поставя редица въпроси, чиито отговори трябва да се търсят след внимателен анализ на получените до момента резултати. Масовото въвеждане на популяционен скрининг е тема за дискусия в световен мащаб.<sup>1-3</sup>

Цел на скринирането е да се открие болестта в стадий, когато болният няма симптоми и когато възможностите за лечение са най-големи. Ранното откриване би допринесло за удължаване на продължителността на живот и подобряване на качеството му. Изискванията към една програма за скриниране са<sup>4-6</sup>: (i) минимален брой фалшиво-положителни резултати, водещи до допълнителни диагностични изследвания; (ii) методът не трябва да е вреден за изследваните здрави лица; (iii) цената на програмата не трябва да е висока; (iv) методът трябва да е научно валидиран (приемлива чувствителност и специфичност) и да е възпроизводим.

Кратък анализ на историята на скрининга за БК демонстрира недвусмислено, че се касае за късно диагностицирана болест с висока социална цена, засягаща широк кръг от населението. Ранно установяване на тумора позволява по-нетравматично лечение

с по-ниска степен на терапевтично-свързана смъртност (1% пулмонектомии в скрининговата срещу 40% в симптомтичната група) при общо повишаване на качеството на живот.<sup>7</sup> При оценка на ефективността за пациента се регистрира редукция на БСС (брой починали от болестта срещу брой скринирани). При оценка на ефективността за цялата здравноосигурителна система се установява, че цената на процедурата нараства с нарастване на стадия на диагностицирания тумор.

След множество анализи и критики на дизайна на проведените проучвания през последните години се предлагат нови проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания, базирани на НДКТ: изследване, спонсорирано от National Cancer Institute, the American College of Radiology Imaging Network, холандско-белгийско (NELSON) и американско (The National Lung Screening Trial).<sup>3,7,8</sup> През ноември 2010 г. са публикувани резултатите от The National Lung Screening Trial, които недвусмислено показват, че НДКТ намалява БСС с 20% (95% CI, 6.8-26.7;  $p = 0.004$ ), а общата смъртност – със 7% (95% CI, 1.2-13.6;  $p = 0.02$ ). Авторите съобщават петгодишна преживяемост за стадий IA – 78%, за стадий IV – 25%<sup>4</sup>, а от ELCAP – 85% за стадий IA.<sup>10</sup> НДКТ открива лечим БК: изходното изследване установява ранна болест, а ежегодното – агресивни форми.<sup>10</sup> Крайният анализ показва редукция на смъртност с 20%, като за всяка избягната смърт от БК трябва да се изследват 320 човека.<sup>7</sup>

Един от основните проблеми при организиране на популяционен скрининг е правилен подбор на контингент, подлежащ на системно скриниране, възраст, от която да се стартира програмата и възраст, на която да се прекрати. Първата част от проблема се решава с дефиниране на т.нар. високорискова част от населението, при която отделните скринингови проучвания показват относително съгласие. Популяцията на

дългогодишни пушачи задължително влизат във високорисковата група, както и тези, които работят в среда с доказани вредности. Групите, определени с висок риск, се подлагат на ежегоден скрининг с НДКТ до настъпване на възраст, при която не може да се предложи дефинитивно лечение на новоткрит БК.

Скринирането за БК с НДКТ води до следните ползи, свързани с качество на живот<sup>6</sup>: (1) намаление на болестност, свързана с БК; (2) намаление на болестност, свързана с провеждано лечение; (3) промени в начина на живот, свързани с подобро здраве; (4) намаление на неспокойствието и други психологични ползи. Рисковете при извършване на скрининг за БК са<sup>6</sup>: (1) наличие на фалшивоположителни резултати, което води до извършване на ненужни диагностични изследвания и инвазивни процедури; това повишава разходите и влошава качеството на живот; (2) наличие на фалшивоотрицателни резултати, което може да забави диагнозата; (3) откриване на малки агресивни тумори, което не подобрява преживяемостта; (4) откриване на болест без активност,

която не би увредила здравето на пациента; (5) лъчево натоварване; (6) усложнения от извършени впоследствие диагностични процедури; (7) влошено качество на живот в очакване на резултати от скриниране.

Провеждането на КТ- изследвания за ранно диагностициране на БК трябва да е организиран, стандартизиран, наблюдаван и анализиран процес. Един от важните фактори при планиране на скринингова програма е апаратурно обезпечаване и създаване на стандартизирани протоколи на изследване, чието изпълнение да се одитира непрекъснато. При провеждане на популационен скрининг най-важно условие е наличие на точно дефинирани алгоритми на поведение в отделни ситуации и спазването им от всички участници; това би намалило броя на фалшивопозитивни и фалшивонегативни резултати и би определило висока степен на възпроизводимост. Предварителното обучение не само ще уеднакви нивото на компетентност на участниците, но и ще наложи технически статдарты при анализ и интерпретация на образа.<sup>11,12</sup>

<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Не се препоръчва провеждане на скрининг за белодробен карцином чрез конвенционална рентгенография на гръден кош.</li> <li>■ Ежегоден скрининг с нискодозова компютър-томография се препоръчва при лица на възраст 55-74 години, с анамнеза за тютюнопушене от 30 или повече пакетогодини или бивши пушачи, които са спрели тютюнопушенето в рамките на 15 години (висок риск, първа категория).</li> </ul>
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Скриниране за белодробен карцином се препоръчва при пациенти над 50 години с анамнеза за тютюнопушене над 20 пакетогодини и един допълнителен рисков фактор – анамнеза за белодробен карцином, експозиция на радон или професионална експозиция (висок риск, втора категория).</li> <li>■ Не се препоръчва провеждане на скрининг за белодробен карцином при популация без висок риск.</li> </ul>



- **Нискодозова компютър-томография е метод на избор и трябва да се провежда като част от организирана скринингова програма, а не като самостоятелен тест.**
- **Препоръчва се на всички институции, които организират и провеждат скрининг за белодробен карцином, да се основават на решения на мултидисциплинарни експертни екипи, включващи специалист по торакална рентгенология, пулмолог, гръден хирург и патолог.**
- **Препоръчително е скринингът за белодробен карцином да се провежда само от акредитирани институции с цел добър контрол и нисък дял на фалшивопозитивни и фалшивонегативни резултати.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aberle DR, et al. Expert opinion barriers to CT screening for lung cancer. *J Thorac Imaging* 2012; 27: 215-220
2. Rosen MP, et al. Establishing a computed tomography screening clinic. *J Thorac Imaging* 2012; 27: 220-223
3. Patz F, et al. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2012; 343: 1627-1633
4. NCCN Guidelines Version 1.2013. Updates Lung Cancer Screening, 06/15/12 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012
5. Aberle DR, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011; 258: 243-253
6. Nair A, Hansell DM. European and North American lung cancer screening experience and implications for pulmonary nodule management. *Eur Radiol* 2011; 21: 2445-2454
7. The NLST research team. *N Engl J Med* 2011; 365: 395
8. Hillman BJ, et al. American College of Radiology Imaging Network: new national cooperative group for conducting clinical trials of medical imaging technologies. *Radiology* 1999; 213: 641-645
9. Van Iersel CA, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007; 120: 868-874
10. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-1771
11. Larke FJ, et al. Estimation radiation dose associated with low-dose CT of average size participants in the national screening project. *AJR* 2011; 197: 1165
12. Donnelly EF. Technical parameters and Interpretive Issues in screening computed tomography scans for lung cancer. *J Thorac Imaging* 2012; 27: 256

#### 1.4. ДИАГНОСТИКА И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СОЛИТАРЕН БЕЛОДРОБЕН НОДУЛ

*Галина Кирова, Милена Енчева*

Солитарен белодробен нодул (СБН) се дефинира като единично, окръглено и ограничено (с резки или нерезки граници) засенчване с размер  $\leq 3$  cm в диаметър, което на образно изследване е изцяло обградено от нормално аериран белодробен паренхим, без други абнормности (уголемени лимфни възли, ателектаза или плеврален излив).<sup>1,2</sup> В този смисъл, линейни и двуизмерни засенчвания, които нямат приблизително сферична съставка, не се определят като нодул. Лезиите над 3 cm не се включват в това определение и по-голяма част от тях се приемат за малигнени; в англоезичната литература се означават с термина *mass*, който няма общоприет превод, но най-използвани термини са *формация* или буквален превод *маса*.<sup>5</sup>

Диагностичният подход при СБН се определя и диференцира в зависимост от размер и морфология на нодула, определени чрез компютър-томография (КТ). Съществуват няколко класически морфологични белега, чрез които се дава насока за евентуална малигнена или бенигнена етиология: форма, контури, наличие на калцификати или мастна тъкан в структурата на нодула, дебелина на стената на кухинни лезии, въздушна бронхограма и др. Досега не е установен патогномоничен белег, позволяващ категорично разграничаване на бенигнен от малигнен нодул чрез еднократно образно изследване.

Най-голямо диагностично предизвикателство са некалцени нодули с размер до 10 mm. Въз основа на образни морфологични белези и оценка на рискови фактори те се категоризират в три основни групи: (i) с голяма вероятност за бенигненост, (ii) с висо-

ка степен на вероятност за малигненост и (iii) без достатъчни признаци за включване в предните две групи (интермедиерни или недетерминирани). Нодули, суспектни за малигнени, се подлагат на биопсия или хирургия, докато интермедиерните изискват допълнително проследяване и характеризирани.<sup>2,5</sup> Hasegawa *et al.* ги класифицират в три групи според изобразяване и плътност чрез високоразделителна КТ: (i) солидни (solid), (ii) частично солидни (partly-solid, semi-solid) и (iii) несолидни, т.нар. нодули с аспект на “матово стъкло” (nonsolid, ground-glass nodule, pure GGN). Солидните лезии са с мекотъканно-еквивалентна плътност, а частично солидните имат както мекотъканна компонента, така и част с плътност “матово стъкло”. Несолидните нодули не притежават мекотъканна компонента, приличат на замъгляване и нормалната анатомична структура на подлежащия бял дроб “прозира” в лезията.<sup>2</sup> Разделянето на нодулите на тези три групи не е самоцел за структурно описание, а е обусловено от различните им биологични свойства, по-специално – от малигнения им потенциал и скоростта на растеж. Солидните нодули са най-често установимите при скринингови и нескринингови КТ-изследвания. Едновременно с това, честотата на малигненост при тях е относително ниска – около 15% с размери до 10 mm.<sup>7</sup> Преобладаващият процент солидни лезии са грануломи и хамартоми, а от карциномите – аденокарцином, плоскоклетъчен или едроклетъчен карцином, карциноид и по-рядко – дребноклетъчен карцином.<sup>7</sup> Субсолидните нодули също могат да се дължат на бенигнени и малигнени процеси, като обикновено преобладават първите. Между 37% и 70% от тези нодули са транзиторни и се резорбират спонтанно или след антибиотично лечение.<sup>8</sup> Частично солидните нодули с малигнена етиология най-често се дължат на инвазивен или минимално инвазивен аденокарцином. Малигнените несолидни нодули хистологично корелират с аденокарцином *in situ*, минимално инвазивен аденокарцином или с прекурсорна

атипична аденоматозна хиперплазия.<sup>9</sup> Според *Henschke et al.* 19% от установените при скринингови проучвания нодули са субсолидни, като 34% от тях са малигнени. Най-висок малигнен потенциал имат нодулите от частично солиден тип – 63%, а при несолидни – честотата е 18%.<sup>10</sup>

Диагностичното поведение при СБН все още не е унифицирано и дефинитивно. През последните две години са приети промени във водещите ръководства за поведение при белодробен карцином (БК) – трето издание на Ръководство за диагноза и лечение на БК на American College of Chest Physicians (ACCP, 2013) и ръководството на National Comprehensive Cancer Network (NCCN, v. 1.2013).<sup>3,4</sup> При установяване на СБН, suspekten за карцином, се извършва мултидисциплинарно обсъждане и препоръка за спиране на тютюнопушене. Мултидисциплинарният екип включва пулмолог, гръден хирург и специалист по образна диагностика; целта му е обсъждане на вероятността за БК и определяне на оптимална диагностична и проследяваща стратегия. Оценяват се следните рискови фактори: (1) от страна на пациента: възраст, тютюнопушене, предходна анамнеза за карцином, фамилна анамнеза, професионална експозиция, други белодробни болести (ХОББ, белодробна фиброза), експозиция на инфекциозни агенти (ендемични зони на гъбични инфекции, туберкулоза) или анамнеза и рискови фактори за инфекция (имунна супресия, аспирация, инфекциозни респираторни симптоми); (2) образни изследвания: размер, форма и плътност на белодробния нодул, асоциирани паренхимни абнормности (цикатрикс или suspekция за възпалителни промени), флуоридеоксиглюкозно (FDG) натрупване на позитронноемисионна томография (ПЕТ).<sup>3</sup> Ръководството на NCCN препоръчва редица алгоритми, почиващи на информация от образни изследвания, различаващи се за нисък и висок риск за БК, както и за тумори с различна плътностна характеристика. В повечето случаи се проследява темпът на

нарастване за определени и предварително дефинирани периоди от време, основани на доказателства от патологорентгенолични корелации.<sup>10</sup> Определението за нарастване при нодули до 15 mm визира увеличение на средния диаметър  $s \geq 2$  mm за целия нодул или за солидната му компонента; за нодули над 15 mm – увеличение  $s > 15\%$  от средния диаметър в сравнение с изходното изследване. По-интересни и доказателствени са критериите на проучване NELSON, които се основават на обемен анализ на белодробни огнища; това води до редукция на фалшивопозитивни резултати до 64%, в сравнение с 96% от NCCN.

Едновременно със схемите за проследяване на СБН, възниква и дебат за поведение при наличие на повече от един нодул, срещано при 31.8% (ELCAP) и 29.3% (ITALUNG) от скринираните. Първичната множественост е особено типична за аденокарциноми; регистрира се в 18% при скрининг и в 22% от оперативно резецирани аденокарциноми.<sup>11,12</sup> Множествените аденокарциноми хистологично показват картината на атипична аденоматозна хиперплазия (AAH), аденокарцином *in situ* (AIS) или инвазивен аденокарцином; субсолидните нодули изключително рядко представляват метастатични лезии от друго първично огнище; този факт дава основание да не се отказва оперативна интервенция при множествени субсолидни нодули.

Подходящите за биопсия СБН могат да се третират трансbronхиално и перкутанно.<sup>1</sup> Bronхоскопската биопсия винаги трябва да се извършва под визуален контрол. От биопсичните инструменти най-висока диагностична чувствителност притежава трансbronхиалната иглена биопсия. Доказано е, че прилагането на повече от една биопсична техника осигурява по-добри диагностични резултати. Свивът и бронхоалвеоларният лаваж имат ниска диагностична стойност и не трябва да се използват самос-

тоятелно. Съвременните системи за визуален контрол (ендобронхиален ултразвук и електромагнитна навигация) могат да увеличат диагностичната стойност, особено за нодули < 2 cm в диаметър (до 92%), но няма сравнителни проучвания, потвърждаващи това наблюдение. Трансbronхиална биопсия на СБН е с по-ниска чувствителност в

сравнение с перкутанна (88% срещу 92%), но бронхоскопията има по-малка честота на усложнения. Някои автори предлагат интегриран биопсичен подход при СБН: трансbronхиална аспирационна биопсия на като първа стъпка, а перкутанна иглена аспирационна биопсия се обсъжда при неинформативна бронхоскопия.<sup>1</sup>

**A**

- При установяване на солитарен белодробен нодул чрез торакална рентгенография и/или компютър-томография се препоръчва преоценка на предходни образни изследвания.
- При солитарен белодробен нодул, установен с торакална рентгенография, се препоръчва извършване на торакална компютър-томография за характеризане на нодула.

**B**

При регистриране на солитарен белодробен нодул се препоръчва алгоритъм на проследяване с компютър-томографско изследване в зависимост от размера и плътностната характеристика.



- Мултидетекторна компютър-томография е основен диагностичен метод за установяване и проследяване на солитарен нодул в белодробния паренхим.
- Според плътностната характеристика солитарният белодробен нодул може да се определи като солиден, субсолиден и несолиден.
- Солидните нодули са най-често срещани, но с най-ниска честота на малигненост; персистиращите субсолидни нодули са по-редки, но имат най-висок малигнен потенциал; несолидните или лезиите с аспект на “матово стъкло” най-често са свързани с прекурсори на белодробен аденокарцином.
- При солитарен белодробен нодул се препоръчва интегриран биопсичен подход: бронхоскопия с трансbronхиална аспирационна биопсия, като първа стъпка и перкутанна иглена аспирационна биопсия при неинформативна бронхоскопия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gasparini G. Diagnosis management of solitary pulmonary nodule. *In Eur Respir Mon* 2010; 48: 90-108
2. Godoy M, et al. Subsolid pulmonary nodules: imaging evaluation and strategic management. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 304-312
3. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 1.2013
4. Detterbeck F, et al. Evaluation of Individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; 143 (5): 7S-37S
5. Penew B, Kirowa G. Solitary pulmonary nodule – morphology, evaluation and management. *Radiologia&Roentgenologia* 2013; 2: 86-97
6. Hasegawa M, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73: 1252-1259
7. Libby L, et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest* 2004; 125: 1522-1529
8. Felix L, et al. CT characteristics of resolving GGO in a lung cancer screening programme. *Eur J Radiol* 2011; 77: 410-416
9. Oh JY, et al. Clinical significance of a solitary GGO lesion of the lung detected by chest CT. *Lung Cancer* 2007; 55: 67-73
10. Nakata M, et al. Surgical treatments for multiple primary adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1194-1199
11. Zwirowich CV, et al. Multicentric adenocarcinoma of the lung: CT-pathologic correlation. *Radiology* 1990; 176: 185-190
12. Larke FJ et al. Estimation radiation dose associated with low-dose CT of average size participants in the national screening project. *AJR* 2011; 197: 1165





## 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.<sup>1-5</sup> Работни групи по проблема считат, че РГК е препоръчителна като първи метод на избор, определящ избора на следващи стъпки в диагностичния алгоритъм.<sup>1,3</sup>

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.



*Рентгенография на гръден кош е задължителна при 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 магнитнорезонансна томография***Галина Кирова, Елисавета Вълчева*

Компютър-томографското (КТ) изследване за скрининг и диагностика на белодробен карцином (БК) се различава принципно като метод на провеждане, информативност и лъчево натоварване. Нискодозовата КТ (НДКТ) се основава на мултидетекторно сканиране в условията на намалена сила на тока на рентгеновата тръба, при което се получава редукция на дозата на облъчване с 10-30%, в сравнение с тази при конвенционално КТ-изследване. Анализ на лъчево натоварване на скринираната популация при съответни разлики в индекс на телесна маса (BMI) показва стойности около 1.5 mSv за изследване или общо – около 8 mSv за скрининговия период, усреднено за скринингови и допълнителни диагностични изследвания.<sup>10</sup> Основавайки се на кратко време за сканиране, възможност за реконструкция на изотропен образ и използване на системи за компютърно подпомагане, методът се налага като стандартен при провеждане на скрининг за БК. В повечето случаи НДКТ е приблизително толкова точен метод, колкото стандартната КТ за установяване на солидни огнища в белодробен паренхим. Редукцията на силата на тока на рентгеновата тръба е пряко свързана с промяна на отношението сигнал-шум на изображението, което налага известен компромис с качеството на крайния образ; изображението с НДКТ е по-ниско чувствително при установяване на нископлътностни зони с аспект на “матово стъкло”. Балансът при избор на физични параметри позволява достигане на задоволително съгласие при оразмеряване на нодулите и оценка на плътностната им характеристика.

Компютър-томографията на гръден кош има висока чувствителност – 89-100%, относително ниска специфичност – 56-63% и ниска негативна предсказваща стойност – 60-

100%.<sup>1</sup> Проучвания върху морфологичната характеристика на солитарни белодробни нодули (СБН) със спирална КТ и мултидетекторна компютър-томография (МДКТ) установяват сензитивност съотв. 89% и 91% и специфичност съотв. 61% и 57%.<sup>2</sup> 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%.<sup>3</sup> Компютър-томография с контрастно усилване показва чувствителност и специфичност на метода при СБН – респ. 88-100% и 36-76.9%. Позитивната и негативната предсказващи стойности са 62.3-90.2% и 71.4-100%.<sup>4,5</sup> 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. Проучванията не показват предимства на магнитнорезонансна томография (МРТ) пред КТ.<sup>6,7</sup>

**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 илична криста. Първата фаза на изследването 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 чернодробен паренхим. Оценка на образите се прави отделно на белодробен, медиастинален и костен прозорец.

*Анализ на образно изследване. Първичен тумор:* (1) размери; (2) локализация (дял, сегмент); (3) локално разпространение: (i) отношение към плевра (медиастинална, интерлобарна, костална, диафрагмална); (ii) некроза, кавитация; (iii) инвазия на медиастинум; (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. *Метастazi:* (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 централно-мозъчни симптоми и/или при пациенти с аденокарцином, стадиран над T1N1, както и при стадиране на дребноклетъчен карцином. Последователно се провеждат нативна и контрастна серия. Контрастната серия започва 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 Т-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.<sup>2-5</sup> Притежава по-висока чувствителност от позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) за ранно диагностициране на огнищни лезии под 10 mm.<sup>6-9</sup> Средната чувствителност на метода варира между 89% и 99% при ниска специфичност – 56-63% и негативна предсказваща стойност – 60-100%.<sup>1</sup>

*Размер на туморна формация.* Доказана е зависимост между размер и прогноза.<sup>11</sup> Достатъчно е рутинно измерване на аксиални размери на формацията. При неоперативно лечение триизмерната обемна оценка е по-достоверна за контрол на отговор към химиотерапия и лъчелечение.


*Ангажиране на околни структури.* Определя операбилност и диференциране 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. Магнитнорезонансната 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 на лимфни възли 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 в 15-30% се установяват 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 се 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 четири-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 случаи в клиничен стадий III-IV.

<b>A</b>	Нискодозова компютър-томография се препоръчва като метод за скрининг за белодробен карцином.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Компютър-томография на гръден кош и горен абдомен се препоръчва като задължителна стъпка за диагноза и TNM-стадиране на белодробен карцином.</li> <li>■ При оценка на N-стадий компютър-томография не е самостоятелен метод и не изключва хирургично лечение.</li> <li>■ Компютър-томография на главен мозък се препоръчва при следните случаи: (1) пациенти с главоболие или други неврологични симптоми, (2) аденокарцином в стадий N2, обсъждан за хирургично лечение и (3) при стадиране на дребноклетъчен карцином.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография не се препоръчва за рутинна оценка на T- и N-стадий, с изключение на случаи с тумор тип <i>Pancoast</i>. Методът може да се прилага като алтернативен при пациенти с противопоказания за аплициране на йодна контрастна материя при компютър-томографско изследване.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография се препоръчва като метод на избор за доказване или отхвърляне на метастатични лезии в кости, мозък и надбъбреци.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Компютър-томография е първи метод на избор след конвенционално рентгеново изследване, суспектно за торакален тумор.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография няма предимства пред компютър-томография при T-стадиране.</li> <li>■ Магнитнорезонансна томография е метод на избор при уточняване на характера на метастатични лезии.</li> </ul>

## 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* 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. *AJR* 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
10. Bach P, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer. *JAMA* 2012; 307: E1-E12

**2.1.3. Позитронноемисионна томография с компютър-томография***Живка Данчева, Анелия Клисарова*

Позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) се налага като съвременен и ефективен метод при стадиране на белодробен карцином (БК), характеризирани на единични паренхимни лезии, оценка на ефект от лечение, оценка и проследяване на съмнителни от други образни изследвания лезии, планиране на мишенни обеми при лъчелечение. Значително нарастна доказателствената литература за значимостта на ПЕТ/КТ за претерапевтично стадиране (две рандомизирани проучвания, доказващи значителна ефективност пред конвенционални образни методи).<sup>1,2</sup> Въпреки високата себестойност на ПЕТ/КТ, днес има доказателства, че включването ѝ при характеризирани на солитарни белодробни нодули и при стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) води до значително намаляване на себестойността на лечението, спестявайки на пациента и здравната система излишни диагностични и лечебни процедури.<sup>3,4</sup> Днес ПЕТ/КТ се препоръчва при претерапевтично стадиране както при НДКБК във всички стадии, така и при дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) в ранен стадий (T1-2 N0).<sup>5</sup> За оценка на нодален статус на медиастиnum са проведени две мултицентрови рандомизирани контролирани проучвания<sup>6,7</sup> и системен обзор<sup>8</sup> при пациенти, подходящи за радикално лечение (в стадий I, II и IIIA); получените резултати показват, че поради възможност за фалшивопозитивни резултати и опасност от пропуск за радикална хирургия позитивната ПЕТ/КТ на медиастиnum трябва да бъде последвана от хистологично верифициране

в медиастинални лимфни възли. Рестадиране след завършване на неоадювантна химиотерапия повлиява терапевтичните решения при пациенти в стадий III.<sup>9,10</sup> Методът има роля и при пациенти в стадий IV или при солитарна далечна метастаза, когато след хирургическото ѝ резециране трябва да се потвърди отсъствие на болест. Не се препоръчва ПЕТ/КТ за рестадиране на пациенти в стадий I и II. Два системни обзора показват ролята на ранно рестадиране с ПЕТ/КТ при пациенти с НДКБК в стадий III-N2 след индукционна химиотерапия (възможност за последващо радикално хирургично лечение)<sup>11,12</sup>; извършва се 2-3 месеца след неоадювантна терапия. Не се препоръчва за рутинно проследяване на радикално лекувани пациенти с НДКБК и ДКБК, с изключение на случаите с КТ-данни за подозрителни лезии. Методът на ПЕТ/КТ измести костната скintiграфия за търсене на метастатична костна болест при стадиране на ДКБК.<sup>5</sup> Въпреки няколко съобщения за по-добра чувствителност, специфичност и точност, ПЕТ/КТ не се препоръчва рутинно за ранна диагноза на локален рецидив; основна причина е отсъствие на връзка между ранно откриване на рецидив и установена полза върху преживяемостта, поради което интензивното проследяване се оказва икономически неизгодно.<sup>13</sup> При планиране на лъчелечение с ПЕТ/КТ съществуват доказателства за значително подобрене на точността, сравнена с КТ, за определяне на мишенни обеми при НДКБК и ДКБК, избягване на излишно облъчване, по-малко рецидиви и тенденция за подобрена преживяемост.<sup>14,15</sup> Методът е особено полезен в случаи на значителна ателектаза<sup>16</sup> или при противопоказание за провеждане на контрастна КТ.



<p><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) се препоръчва като метод на избор за медиастинално и екстраторакално претерапевтично стадиране при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином във всички стадии.</li> <li>■ При подходящи за радикална хирургия пациенти с позитивна ПЕТ/КТ се препоръчва допълнително хистологично потвърждение.</li> <li>■ Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва за планиране на мишенни обеми преди лъчелечение на недребноклетъчен белодробен карцином в стадий IIIA.</li> </ul>
<p><b>B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При недребноклетъчен белодробен карцином, показан за радикално лъчелечение по компютър-томографски данни, се препоръчва предварително провеждане на ПЕТ/КТ.</li> <li>■ Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва за планиране на лъчелечение при белодробен карцином със значителна ателектаза или контраиндикации за интравенозен контраст.</li> <li>■ Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва за рутинно претерапевтично стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином в ранен стадий (T1-2 N0).</li> <li>■ Преди хирургично лечение на недребноклетъчен белодробен карцином в стадий IIIA (T1-3, N2) се препоръчва ПЕТ/КТ (заедно с магнитнорезонансна томография на главен мозък) за изключване на далечни метастази.</li> <li>■ Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва пред цялотелесната костна скintiграфия за изключване на костни метастази при стадиране на дребноклетъчен белодробен карцином в ранен стадий.</li> <li>■ При белодробен карцином след радикално лечение и отсъствие на suspectни клинични и радиологични данни за прогресия не се препоръчва рутинно проследяване с ПЕТ/КТ.</li> </ul>
<p><b>C</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва при солитарен белодробен нодул със съмнителни компютър-томографски данни (полусолиден или солиден, с калциеви включения или размер над 8 mm), когато биопсично изследване е невъзможно или хистологията е несигурна.</li> </ul>

**С**

- Позитронноемисионна томография с компютър-томография не се препоръчва за характеризиране на лезии с размер под 8-10 mm.
- Позитронноемисионна томография с компютър-томография не се препоръчва за ранно установяване на локален рецидив.
- Позитронноемисионна томография с компютър-томография се препоръчва както за ранна оценка, така и за оценка на ефект от химио- или химиолъчевечение при пациенти в стадий III, както и след хирургично лечение на солитарни метастази при пациенти в стадий IV.



- *Позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) е уместна при всички пациенти с недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином преди избор на радикално лечение.*
- *Позитивна ПЕТ/КТ, насочваща към подозрителни вторично ангажирани лимфни възли или единични далечни метастази, изисква хистологично доуточняване.*
- *Позитронноемисионна томография с компютър-томография може да се използва за характеризиране и проследяване на солидни или полусолидни, калций-съдържащи солитарни белодробни нодули с размер над 8 mm.*
- *Позитронноемисионна томография с компютър-томография може да се използва за оценка на отговор от системна терапия (сравнена с претерапевтично сканиране).*
- *Позитронноемисионна томография с компютър-томография е важен инструмент за определяне на мишенни обеми при планиране на лъчелечение.*
- *Позитронноемисионна томография с компютър-томография не се прилага за проследяване на пациенти с белодробен карцином, освен в случаите със суспекция за прогресия от други образни изследвания.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Maziak DE, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 221-228
2. Fischer B, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 32-39
3. Søgaard R, et al. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 (5): 802-809
4. Cao JQ, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of positron-emission tomography in staging of non-small-cell lung cancer and management of solitary pulmonary nodules. *Clinical Lung Cancer* 2012; 13 (3): 161-170
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 2.2013, Non-small-cell Lung Cancer
6. Darling GE, et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1367-1372
7. Fischer BM, et al. Multimodality approach to mediastinal staging in non-small cell lung cancer. Faults and benefits of PET-CT: a randomised trial. *Thorax*. 2011; 66 (4): 294-300
8. Lv YL, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2011; 6 (8): 1350-1358
9. Cerfolio RJ, et al. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131 (6): 1229-1235
10. De Leyn P, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (21): 3333-3339
11. Aukema TS, et al. NEL Study Group. Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer? *J Nucl Med*. 2010; 51 (9): 1344-1348
12. Novello S, et al. Early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer assessed by [18F]-fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography and computed tomography. *Clin Lung Cancer*. 2012; 28: S1525-7304
13. Crinol L, et al. ESMO Guidelines Working Group. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 (Suppl 5): v103-115
14. Ung YC, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [Abstract]. *J Thorac Oncol* 2011; 6: S428
15. Shirvani SM, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82 (1): e91-97
16. Yin LJ, et al. Utilization of PET-CT in target volume delineation for three-dimensional conformal radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer and atelectasis. *Multidiscip Respir Med*. 2013; 8 (1): 21

## 2.2. ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.2.1. Бронхоскопия


*Милена Енчева, Димитър Костадинов*

*Бронхоскопия и диагноза.* Бронхоскопията (ригидна и флексибилна) е основен интервенционален метод за установяване на белодробен карцином (БК) при пациенти без противопоказания, подписали информирано съгласие за провеждане на процедурата. 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.<sup>1,3</sup> Методът има добра диагностична чувствителност при централни лезии (83-88%).<sup>1</sup> Бронхоскопия трябва да се прилага предпочитано по време на планирана хирургична резекция, отколкото като отделна процедура.<sup>2</sup>

При бронхоскопия се препоръчва прилагане на комбинация от щипкова биопсия (ЩБ), четкова биопсия (ЧБ), трахеален или бронхиален лаваж (ТЛ, БА) и бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ), трансбронхиална аспирационна биопсия (ТБАБ).<sup>3</sup> Най-висока е диагностичната стойност на щипковата биопсия – 50-92%.<sup>1,3</sup> Препоръчва се извършване

на поне три щипкови биопсии.<sup>3</sup> При видими лезии диагностичната стойност на четковата биопсия е средно около 60% (23-92%).<sup>1,3</sup> Трахеалният лаваж, БА и БАЛ допринасят за цитологична диагноза на БК. Трансбронхиалната аспирационна биопсия при ендобронхиални изменения е със средна диагностична стойност – 78.3%, а при субмукозни лезии – 69.7%.<sup>3,5</sup> За оптимизиране на диагностичната стойност се препоръчва комбинация от гореизброените методи.<sup>1,3</sup> Флексибилната бронхоскопия има по-ниска диагностична чувствителност при периферни лезии в сравнение с централни. Въпреки че флуороскопията може да подобри диагностичната стойност, при периферни лезии резултатите са по-добри при трансторакална аспирационна биопсия (ТТАБ).<sup>1,3</sup> Трансбронхиалната аспирационна биопсия има най-голяма полза при диагноза на карциномен лимфангит.<sup>3</sup>

*Бронхоскопия и стадирание.* Методът позволява оценка на локализация и разпространеност на ендобронхиални лезии. С оценка на гласните връзки се търси наличие на парализа, която е доказателство за медиастинална инвазия и неоперабилност (при корелация с образни изследвания). Недребноклетъчен карцином (НДКБК), който обхваща карина, се определя като Т4 и е неподходящ за оперативно лечение. Ако туморът е на разстояние < 2 cm от карина се стадира като Т3, а ако е на > 2 cm се определя като Т2.<sup>3,4</sup>

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Бронхоскопия се препоръчва за диагноза и локално стадиране на централни и периферни белодробни лезии при претерапевтична оценка при тумори в стадий I, II и IIIA.</li> <li>■ Препоръчва се извършване на бронхоскопия преди хирургична резекция (с една анестезиологична процедура).</li> <li>■ Предоперативна бронхоскопия се препоръчва при централен тумор, изискващ предрезекционна оценка за биопсия, хирургично планиране или предоперативна подготовка на дихателни пътища (напр. премахване на обструктивна лезия).</li> <li>■ При солитарен белодробен нодул с висока суспекция за малигнитет не се препоръчва бронхоскопия и се обсъжда хирургична резекция.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Стандартна бронхоскопия се препоръчва при пациенти с установена тежка дисплазия, карцином <i>in situ</i> или суспектни за карцином клетки от цитология на храчка, но без локализиращи абнормни лезии от образни изследвания (препоръчителна е автофлуоресцентна бронхоскопия).</li> <li>■ 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.</li> <li>■ Бронхоскопия се препоръчва при периферни лезии, въпреки че трансторакалната иглена биопсия е предпочитан подход.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При пациенти с клинични признаци и образни данни, суспектни за белодробен карцином, е препоръчително извършване на конвенционална диагностична бронхоскопия.</i></li> <li>■ <i>Приоритет на конвенционалната бронхоскопия е доставяне на адекватен материал за цитологично/хистологично изследване с цел морфологична диагноза чрез комбинация от биопсични методи.</i></li> <li>■ <i>При тумори в стадий I, II и III A бронхоскопия се изисква преди хирургична резекция, като е препоръчително да се осъществяват с една анестезиологична процедура.</i></li> <li>■ <i>При периферни белодробни лезии е препоръчително биопсичните изследвания да се извършват с помощта на флуороскоп.</i></li> <li>■ <i>Точният ендоскопски стадий на белодробен карцином повлиява последващото терапевтично поведение.</i></li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005.
2. NCCN Guidelines Version 1.2013. Non-Small Cell Lung Cancer
3. Navani N, Janes SM. Diagnostic endoscopic investigations in lung cancer. *Thoracic Malignancies. Eur Respir Mon* 2009; 44: 136-149.
4. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:1S-19S.
5. 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.
6. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 20S-220S

### 2.2.2. Автофлуоресцентна бронхоскопия, ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук, трансbronхиална аспирационна биопсия

*Милена Енчева, Димитър Костадинов*

Автофлуоресцентна бронхоскопия (АФБ) и ендоскопския (ендобронхиален и езофагеален) ултразвук (ЕБУЗ и ЕУЗ) са стандартизирани диагностични интервенционални процедури за ранна диагноза и стадиране на белодробен карцином (БК).<sup>1,3</sup> И двата метода осигуряват информация извън визуалното поле на конвенционалната бронхоскопия: премалигнени или ранни малигнени лигавични трансформации с АФБ; структурни характеристики на стената на дихателните пътища (ДП) и прилежащите ѝ тъкани с ЕБУЗ и/или ЕУЗ.<sup>1</sup> Въведени са техники, които подобряват резолюцията на стандартната видеобронхоскопия и установяват ранни промени (с размер до няколко милиметра) в лигавицата на централни ДП – високоувеличителна ендоскопия, изобразяване през филтър с ограничена светлинна дължина (narrow band imaging, NBI), спектрална бронхоскопия, оптична кохерентна томография (ОСТ) и конфокална микроендоскопия.<sup>2</sup> Преинвазивните лезии и ранните стадии на БК – 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 патологичите зони са морави.<sup>4</sup> Комбинацията от бронхоскопия с бяла светлина и АФБ превъзхожда самостоятелното прилагане на бронхоскопия в установяването на преинвазивни лезии. Автофлуоресцентната бронхоскопия има ниска положителна предсказваща стойност – 25.1% и ниска специфичност – 58.4%.<sup>7</sup> Рискът от развитие на БК при пациенти с тежка дисплазия е 33% за една година и 54% за две

години, но е установено, че една част от лезиите регресират без лечение<sup>4</sup>, поради което най-подходящото поведение при преинвазивни лезии остава неутвърдено, а ролята на АФБ е недостатъчно изяснена. Методът се препоръчва за проследяване на вече установени дисплазия (умерена и тежка), CIS и карциномни клетки в хрчка, особено при нормална находка от бронхоскопия с бяла светлина.<sup>4</sup> При обсъждане за дефинитивно ендобронхиално лечение на ранен стадий на белодробен карцином с АФБ може точно да се определи размерът и границите на лезиите, което не може да се оцени чрез конвенционална бронхоскопия с бяла светлина.<sup>3</sup>

*Трансbronхиална аспирационна биопсия* (ТБАБ). Чрез „сляпа” ТБАБ се пунктират уголемени лимфни възли, установени с компютър-томография (КТ) или позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).<sup>4</sup> Позволява цитологично (с игла 22 gauge) и хистологично (с игла 18 или 19 gauge) изследване. Чувствителността на тази техника е ниска – едва 39%.<sup>4</sup> Метод, повишаващ диагностичната стойност на ТБАБ, е бърза оценка на биопсиите от опитен цитолог на място (rapid on-site evaluation, ROSE). Незабавното оцветяване (модификация по *May-Grunwald-Giemsa*) на препаратите позволява бърза преценка за наличие на малигнени клетки или потвърждаване на адекватността на материала чрез установяване на лимфоцити.<sup>4</sup> Най-голяма е диагностичната полза при биопсия на лимфни възли с големина > 1 cm в дясна паратрахеална и субкаринална зона.<sup>7</sup> Оценка чрез ТБАБ (особено с ROSE) е с ниска себестойност и добре поносима процедура. Позитивните резултати от ТБАБ в комбинация с ПЕТ/КТ могат да предотвратят следващи инвазивни изследвания. При негативни или недиагностични резултати от ТБАБ е задължително провеждане на допълнителни диагностични изследвания.<sup>3,4</sup>

*Ендобронхиален (ЕБУЗ) и ендоезофагеален ултразвук (ЕУС).* Това са минимално инвазивни техники за диагноза и стадиране на БК. Чрез ЕБУЗ се визуализират слоевете на бронхиалната 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 дълбочината на ендобронхиалния неопластичен растеж, което е от значение за последваща хирургична резекция или ендобронхиално лечение.<sup>1</sup> Методът може да оценява терапевтичния успех след ендоскопско лечение на CIS.<sup>1,4</sup> Много проспективни проучвания документират висока чувствителност (до 95.7%), висока специфичност (100%) и висока степен на точност (89-97%) на ЕБУЗ-направлявана иглена трансbronхиална аспирационна биопсия (ЕБУЗ-ТБАБ). Използва се за диагноза и биопсия на уголемени медиастинални лимфни възли.<sup>1</sup> Първоначално се биопсират групи лимфни възли, които определят метастази N3 (контралатерални медиастинални и хилусни), последвани от лимфни възли N2, а накрая – ипсилатерални хилусни лимфни възли. По този начин се избягва контаминация, водеща до фалшивоположителен авансирал N-стадий. Диагностичната стойност нараства при поне три проби от възел.<sup>4</sup> Методът на ЕБУЗ-ТБАБ позволя-

ва достъп до горни и долни паратрахеални, субкаринални и хилусни лимфни възли с чувствителност до 98%.<sup>7</sup> Негативните резултати трябва да се последват от инвазивно медиастинално стадиране.<sup>4,7</sup> 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).<sup>4</sup> Ендоезофагелният 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 БК.<sup>4,8,9</sup> Чувствителността на метода е средно 84% (45-100%), а специфичността – 99.5%.<sup>8,9</sup> Комбинацията от ЕБУЗ и ЕУЗ осигурява минимално инвазивно стадиране на целия медиастинал, с изключение на парааортални лимфни възли, които лежат предно и латерално спрямо възходяща аорта и аортна дъга. Комбинацията достига диагностична точност почти 100%.<sup>4</sup>



<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия се препоръчва при пациенти с позитивни медиастинални лимфни възли (от компютър-томография или позитронноемисионна томография с компютър-томография).</li> <li>■ Ендобронхиален ултразвук (със или без ендоезофагеален ултразвук) се препоръчва за първоначална претерапевтична оценка на медиастинални лимфни възли.</li> <li>■ При susпектен периферен солитарен нодул, разположен във външна трета на белодробния паренхим от образни изследвания, се препоръчва навигационна бронхоскопия, радиален ендобронхиален ултразвук или трансторакална тънкоиглена аспирационна биопсия.</li> <li>■ За допълнителен достъп до медиастинални лимфни зони 5, 7, 8 и 9 се препоръчва биопсия под контрол на ендоезофагеален ултразвук.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Автофлуоресцентна бронхоскопия се препоръчва при тежка степен на дисплазия, карцином <i>in situ</i> или susпектни туморни клетки в хрчка, но без локализирани абнормни лезии на образни изследвания след стандартна бронхоскопия.</li> <li>■ За потвърждение на стадий N2-3 при уголемени медиастинални лимфни възли (без далечни метастази) се препоръчва избор на ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия или ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия според опита и уменията на медицинския център.</li> <li>■ При периферен тумор в клиничен стадий I, при който позитронноемисионна томография с компютър-томография показва натрупване в медиастинални лимфни възли (без далечни метастази), се препоръчва ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия, като алтернатива на медиастиноскопия.</li> </ul>
<b>Д</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При периферни лезии с размер &lt; 20 mm се препоръчва радиална сонда на ендобронхиален ултразвук.</li> <li>■ При карцином в ляв горен лоб е препоръчително инвазивно медиастинално стадиране с ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия или ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия.</li> </ul>

**D**

- 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 за 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.
- Автофлуоресцентна бронхоскопия не се препоръчва за скрининг на белодробен карцином.



- Автофлуоресцентна бронхоскопия помага за диагноза на преинвазивни лезии и ранен стадий на белодробен карцином.
- Ендобронхиален и ендоезофагеален ултразвук са утвърдени методи за медиастинално стадиране при недренноклетъчен 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 съвкупно трансbronхиална аспирационна биопсия, трансbronхиална аспирационна биопсия под флуороскопски контрол и хирургична биопсия (отворена или видеоасистирана).
- Диагностичната стойност на трансbronхиална аспирационна биопсия се повишава при прилагане на бърза цитологична оценка на биопсии “намясто” в ендоскопско звено.
- Видеоасистирана торакоскопия и медиастиноскопия са алтернативи на ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия за диагноза на перитрахеални и перибронхиални лезии и за стадиране на белодробен карцином.
- 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 умерената седация и оценка на възли отвъд обсега на медиастиноскопа (заднокариални, хилусни, параезофагеални, около белодробен лигамент и надбъбречни).

## 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. NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Version 1.2013. Non-Small Cell Lung Cancer
6. Voss JS, Kipp BR, Halling KC, et al. Fluorescence in Situ Hybridization Testing Algorithm Improves Lung Cancer Detection in Bronchial Brushing Specimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 478-485.
7. 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.
8. 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.
9. Herth FJ, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006; 61:795-798.
10. Navani N, et al. Advances in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *Nature Rev Clin Oncol* 2009; 6: 278-286.
11. SING. Management of patients with lung cancer. National clinical guideline. 2005.

### 2.2.3. Торакоцентеза, плеврална биопсия и медицинска торакоскопия

*Милена Енчева*

*Торакоцентеза (плеврална пункция).* Тя 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.<sup>1</sup> При подозрение за малигнитет рутинно се препоръчват биохимично (общ белтък, глюкоза, лактат-деhidрогеназа, холестерол, рН, алфа-амилаза) и цитологично изследване на плеврална течност.<sup>1</sup> Ниска стойност на рН (< 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 рН. 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 самостоятелно цитологично изследване едва със 7% и е свързана с рискове за хеморагия, болка и пневмоторакс, поради което не се препоръчва за доказване на МПИ. Плеврална биопсия под визуален контрол (ултразвук или компютърна томография) има чувствителност 76-88% и специфичност до 100%, независимо от вида на малигнитета.<sup>2</sup> Наличие на МПИ се класифицира като М1а.<sup>6</sup> При парамалигнени ПИ (без туморни клетки от плеврална цитология) и/или с неясна етиология се извършва торакоскопия, която има диагностична точност > 95%.<sup>2,3</sup>

*Медицинска торакоскопия (МТ) (плевроскопия).* Тя 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 двупросветна интубация. За разлика от видео-асистираната торакоскопска хирургия, МТ се ограничава до диагностични (биопсии) и терапевтични (плевродеза) процедури в плевралното пространство.<sup>4,5</sup> Методът е с доказана ефективност и безопасност и превъзхожда затворената плеврална биопсия в диагностиката на плеврална патология.<sup>2-4</sup> Позволява едновременно извършване на диагностични (биопсии) и терапевтични (плевродеза) процедури през един оперативен отвор.<sup>4</sup>

**В**

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



- При suspekten 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-асистирана 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. Анкос, 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 guideline. 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.

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

*Цервикална медиастиноскопия.* За метода са достъпни горни и долни паратрахеални лимфни възли вдясно и вляво (групи L2, 4 и R2, 4), високи медиастинални, превакуларни 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.<sup>8,10</sup> Съвременната видео-асистирана медиастиноскопия има редица технически предимства, дава по-добра видимост и позволява разширена лимфна дисекция, включително двустранна медиастинална лимфаденектомия (VAMLA).<sup>8,9</sup> Медиастиноскопия се извършва най-често под обща анестезия като едnodневна хирургия. Използва се кожен разрез над югуларната изрезка, медиастинумът се тунелизира двустранно паратрахеално и през медиастиноскоп се извършват биопсии на медиастинални лимфни възли. Процедурата е последвана от редки усложнения и смъртност (съответно 2% и 0.08%).<sup>3</sup>

Като начален метод за тъканна диагноза може да бъде приложена медиастиноскопия в случаи на голям централен тумор или медиастинална маса, ако морфологична диагноза не може да се постигне с друг по-малко инвазивен метод.<sup>3</sup> Чувствителността на метода е около 80%, а фалшивоотрицателните резултати достигат до 10%.<sup>3,5,8,10</sup> Около половината от случаите с фалшивонегативни 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.<sup>3</sup> 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.<sup>8</sup> Специфичността и фалшивоположителните резултати при

медиастиноскопия са съответно 100% и 0%.<sup>3,5</sup> 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 чувствителността е около 45%, а фалшивонегативните резултати – около 8%.<sup>2</sup> В тази група няма обяснение за ниската чувствителност на метода.

*Разширена медиастиноскопия.* Методът дава възможност за оценка на лимфни възли от аортопулмонален прозорец (група 5), недостъпни чрез цервикална медиастиноскопия; прилага се рядко в практиката.<sup>6</sup> 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 фалшивонегативен резултат – 9-11% при диагностициране на стадий N2-3.<sup>4,6</sup> Описани са само две усложнения (инсулт и аортна увреда) след извършване на разширена медиастиноскопия при 550 болни.<sup>3,4,6</sup>

*Предна медиастинотомия (процедура на Chamberlain).* Тя е алтернативен метод за оценка на лимфни възли от група 5. Извършва се като едnodневна хирургия чрез разрез, започващ непосредствено от ляв ръб на стернум във второ или трето междуребрие, със или без резекция на съответен ребрен хрущял.<sup>1</sup> В допълнение на стандартна медиастиноскопия чувствителността и фалшивонегативните 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.<sup>1,7,11</sup>

Едно рандомизирано клинично проучване със 141 пациенти сравнява резултати от самостоятелно хирургично стадиране и ендосонографското стадиране (ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-

трансезофагеална аспирационна биопсия), последвано от хирургично стадиране при негативен първичен резултат.<sup>12</sup> Лимфни метастази са установени при 35% от първата група в сравнение с 46% в групата с ендосонографско стадиране ( $p = 0.11$ ) и 50% в групата с комбинирано стадиране ( $p = 0.02$ ). Тези резултати кореспондират с чувствителност

79% срещу 85% ( $p = 0.47$ ) и 94% ( $p = 0.02$ ), респективно. Медиастиноскопията отхвърля необходимостта от торакотомия при 18% в сравнение с 7% в ендосонографската група ( $p = 0.02$ ). Честотата на усложнения е еднаква в двете групи.

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Цервикална медиастиноскопия 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 стадий N2-3 при пациенти с уголемени медиастинални лимфни възли без далечни метастази, обсъждани за хирургично лечение.</li> <li>■ Комбинация на ендосонографско стадиране (ендобронхиален ултразвук-трансbronхиална аспирационна биопсия и ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия) и цервикална медиастиноскопия се препоръчва за откриване на медиастинални нодални метастази.</li> </ul>
<b>С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Цервикална медиастиноскопия се препоръчва задължително след негативен резултат от 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 резултатите от позитронноемисионна томография с компютър-томография.</li> <li>■ При пациенти с периферен тумор в клиничен стадий I и позитивни медиастинални лимфни възли при позитронноемисионна томография с компютър-томография (без далечни метастази) цервикална медиастиноскопия се препоръчва 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.</li> <li>■ При пациенти с централен тумор или стадий N1 (без далечни метастази) цервикална медиастиноскопия се препоръчва 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.</li> <li>■ 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.</li> </ul>

**D**

Медиастиноскопия може да се обсъжда в случаи на голям централен тумор или медиастинална маса, ако морфологична диагноза не може да се постигне с друг по-малко инвазивен метод.



При съответни данни от образно изследване цервикалната медиастиноскопия, разширената медиастиноскопия и предната медиастинотомия са ефикасни методи за инвазивно стадиране при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, обсъждани за хирургично лечение. При всеки отделен случай изборът на метод се диктува от образните 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 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. *Eur 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: 157S-166S
12. Annema et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304 (20): 2245-2252



**2.2.5. Видеоасистирана торакоскопия за диагноза и стадиране на недребноклетъчен белодробен карцином**

*Данаил Петров, Радослав Радев*

Видеоасистираната торакоскопия (VATS) е инвазивен метод за диагноза на неясен солитарен белодробен нодул (под 3 см в диаметър и с периферна локализация), когато по-малко инвазивни процедури не са в състояние да го идентифицират. Две проучвания съобщават висока чувствителност на метода – 96% и 100%, а друго едно проучване установява ниска чувствителност – 41%.<sup>1-3</sup> Честотата на усложнения с необходимост от конверсия към торакотомия е ниска (< 1%).<sup>3</sup> 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%).<sup>4-9</sup> Чувствителността на метода варира между 37% и 100%; причината за големите разлики е неясна. Дори и в проучвания, включващи само пациенти с уголемени лимфни възли, чувствителността му е между 50-100%.

Проучването на *Sebastian-Quetglas et al.* е единствено проспективно рандомизирано многоцентрово проучване, но само 75% от пациентите са подходящи за VATS-стадиране.<sup>5</sup> Средната специфичност е 100%, фалшивонегативните 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 резултатите. Методът VATS може да се използва и за оценка на T-стадий. В три проучвания при пациенти с образни изследвания, суспектни за T4, ангажирани на околни органи и структури липсва при 38% (29-50%).<sup>5,6</sup> При пациенти с негативна цитология от плеврален пунктат VATS доказва, че само при 40% от тях изливът не се дължи на малигнен процес.<sup>6</sup> При много проучвания рутинното VATS-изследване доказва неподозиран излив при 4% (0-5%).<sup>4,7</sup> При едно проучване е доказано метастатично ангажиране на плевра при 6% от болните.<sup>9</sup> По-голяма част от пациентите в тези проучвания имат компютър-томографски данни за дискретно уголемени лимфни възли.

**C**

- Видеоасистирана 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 методи (ендобронхиален ултразвук-транс-бронхиална аспирационна биопсия, ендоезофагеален ултразвук-трансезофагеална аспирационна биопсия, разширена медиастиноскопия, предна медиастинотомия и др.).
- Видеоасистирана 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 обсъжда при негативни резултати от аспирация и затворена биопсия.

**D**

Видеоасистирана торакоскопия трябва да се обсъжда при пациенти с периферни лезии, suspectни за белодробен карцином, когато по-малко инвазивни методи не са постигнали хистологична и/или цитологична верификация.



- *Видеоасистирана торакоскопия е метод на избор в случаи със suspectен 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.*
- *Видеоасистирана 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. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (4): 825-830
3. Cardillo G, et al. Videothoroscopic management of the solitary pulmonary nodule: a single-institution study on 429 cases. *Ann Thorac Surg* 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.<sup>1</sup> В диагностиката се включват и биопсични процедури на други лезии (доказване на близки и далечни метастази).<sup>2,4</sup> 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 солитарен белодробен 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) продълговати инфилтративни (единична или множествени) лезии, недоказани чрез хрчка, хемокултура или серология; (4) сигнификантно уголе-

мени 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) ФЕО<sub>1</sub> 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 използва 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 персоналът 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 препоръчва при нарастващ солитарен белодробен нодул или екстраторакална лезия, съмнителна за метастаза.
- Режеща перкутанна иглена биопсия се препоръчва при цитология, съмнителна за дребноклетъчен белодробен карцином или при компютър-томографски промени тип “матово стъкло”, суспектни за аденокарцином, 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 препоръчва при несъответствие между клинична вероятност за малигненост и образна находка или за предоперативно потвърждение на малигнитет при висок оперативен риск.
- Перкутанна иглена биопсия се препоръчва като метод на избор при периферни белодробни нодули.



*Перкутанна иглена биопсия се прилага за поставяне на морфологична диагноза при пациенти със солитарен белодробен нодул, неверифициран 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.

## 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 експлозия чрез храчки (или медикаментозно усилена). Използва се сутрешна храчка след дълбоко закашляне и щателно изплакване на устна кухина. Времето от изхрачване до обработка не трябва да превишава два часа.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup> Рядко позитивните диагнози са повече от 60%, но при трикратно изследване процентът се увеличава с 10%.<sup>2,3</sup> Чувствителността на метода варира от 10% до 97%.<sup>4,5</sup> Висока чувствителност се постига само при приложение на специфични и внимателно контролирани протоколи за събиране на пробите. 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%.<sup>6</sup> В друго проучване с 60 пациента се установява чувствителност 33%, специфичност – 94%, позитивна предсказваща стойност – 93%, негативна предсказваща стойност – 38%.<sup>5</sup> В рутинната практика методът се прилага за случаи с големи централни лезии, когато фибробронхоскопия и други диагностични методи са противопоказани.<sup>6,7</sup> Понякога може да е положителен при бессимптомни пациенти. Храчки, изследвани на втори-трети ден

след бронхоскопия, са често позитивни за туморни клетки дори ако предшествашите са негативни.<sup>8</sup> При рискови индивиди без симптоми не се препоръчва скринингово цитологично изследване поради недостатъчна клинична полза.<sup>9</sup>

*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).<sup>10</sup> Цитологичните препарати се приготвят чрез седиментация (камера на *Sayk*), цитоцентрофути (*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.<sup>1</sup> 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 една трета 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, слуз-секретиращи клетки, големи многоядрени клетки.<sup>11, 12</sup> Плоскоклетъчните карциноми, метастазирани в серозни кухини, са нискодиференцирани 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.<sup>12</sup>

**D**

- Цитология на храчка се препоръчва при големи централни лезии, когато фибробронхоскопските и другите диагностични тестове са рискови.
- Плеврална цитология се препоръчва с цел установяване на туморни клетки и класифицирането им като дребноклетъчен или недреноклетъчен карцином; при възможност се препоръчва типизиране на недреноклетъчен карцином.



- *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, 2<sup>nd</sup> 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 (2<sup>nd</sup> 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. *Плеврата*. Под редакция на К. Костов, Д. Калев, Анкос, София, 2006.

### 2.3.2. Хистологична диагноза и класификация

*Савелина Поповска, Екатерина Софтова*

Белодробният карцином (БК) е хетерогенна неоплазма с разнообразни морфологични подвидове. Оптималното му лечение се определя от точността, с която е направена хистопатологичната диагноза.<sup>1</sup> Разделя се на недребноклетъчен (НДКБК) и дребноклетъчен карцином (ДКБК) в зависимост от различната морфология, биология, прогноза и лечение.<sup>2</sup> Недребноклетъчният БК е над 85% и включва две групи: (1) непlosкоклетъчен (аденокарцином (АК), едроклетъчен карцином и др.) и (2) плоскоклетъчен карцином (ПКК). С приложението на таргетна терапия, свързана с определени хистологични типове на НДКБК, през последните години революционно се промени концепцията за лечението на тези неоплазми.<sup>3,4</sup> Хистологичният тип на карцинома има важна роля и в определяне на стадия на тумора, който при НДКБК е важен критерий за избор на терапия.<sup>5</sup> Дребноклетъчният карцином представлява около 16% от случаите, но в над 30% се намират и зони на недребноклетъчна туморна диференциация.

Биопсичният отговор е резултат от следните процедури: (1) цитологично изследване (храчка, бронхоалвеоларен лаваж, материал от четка, перкутанна тънкоиглена биопсия, аспират на лимфен възел; (2) изследване на ендоскопска биопсия (материал от бронхоскопия, медиастиноскопия и други в зависимост от локализацията на тумора); (3) изследване на резекционен материал.<sup>5</sup> Задължително съвременно условие при добиване на материала е той да е достатъчно по количество, минимално травмиран и навременно фиксиран в подходящ фиксатор.

При макроскопско описание се спазват следните изисквания: (1) към органа – фиксиран или не, размери, описание, тегло и плевра (при резекционен материал), (2) към тумора –

описание, локализация, размери, инвазия в съдове; (3) допълнителни тумори; (4) състояние на резекционни линии; (5) други патологични промени; (6) регионални лимфни възли; (7) отделно изпратени лимфни възли. Определянето на тъкани за хистологично изследване включва: (1) от тумора – граница тумор/съседна тъкан, тумор и стена на бронх, бронхиална стена в близост до тумор, тумор до висцерална плевра, ръбове, маркирани от хирурга тъкани, нетуморен паренхим; (2) всички лимфни възли; (3) материали от гефрир. Микроскопското изследване включва описание на: (1) тумор – локализация, хистологичен вид и архитектурен модел на строеж, патологична степен на малигненост (G), преобладаващ неинвазивен модел или степен на инвазия; (2) резекционни линии; (3) лимфни възли, включени в резектата – общ брой и брой на метастатични лимфни възли; (4) отделно изпратени лимфни възли; (5) допълнителни патологични промени; (6) корелация с предишни биопсични изследвания и с клинични данни; (7) резултати от специални изследвания – имунохистохимични (ИХХ) и генетични.

Класификацията на туморите на WHO от 2004 г. се базира предимно на морфология с рутинни оцветявания.<sup>6</sup> С методи на цитология или с малки ендоскопски биопсии диагностиката на БК в около 70% е в авансирал стадий. Понастоящем за терапевтични цели при пациенти с авансирани тумори разграничаването между ДКБК и НДКБК не е достатъчно. През 2011 г. бе публикувана мултидисциплинарна класификация на белодробен аденокарцином (АК) с участие на специалисти от Международна асоциация за проучване на белодробен карцином (IASLC), Американско торакално дружество (ATS) и Европейско респираторно дружество (ERS) (IASLC/ATS/ERS).<sup>5</sup> В нея се съдържа специфична и нова терминология и стандартизирани диагностични критерии. Тези аспекти са резултат от обобщение на клинични, радиологични и молекулярни характеристики на туморите, като концептуално се приема, че диагнозата е най-точна, когато е използван



мултидисциплинарен подход. Модифицираната IASLC/ATS/ERS класификация е представена на Табл. 1.<sup>8</sup> Важна препоръка е да не се използва терминът *bronхиолоалвеоларен карцином* (БАК) и това понятие е заменено от пет нови и терминологично различни лезии. Хистологичните категории са разделени на преинвазивни и инвазивни. Въведен е терминът *аденокарцином in situ* (АКИС) и *микроинвазивен АК* (МИА). Важно за инвазивните форми на АК на резектати е да се определя размера на инвазивната компонента (Т-критерий), а не на целия тумор.<sup>8</sup> Новите препоръки изискват замяна на смесения тип на АК от старата класификация с полуколичествено описание на всички представени хистологични типове, през интервал от 5% или 10%, с приемане на окончателен вариант на тумора, избран от преобладаващия модел на строеж.<sup>5</sup> Новата класификация на белодробния АК за резекционни материали е сравнена терминологично със старата и е представена на Табл. 2. За малък (< 3 cm) солитарен АК с чисто неинвазивен растеж се препоръчва терминът *аденокарцином in situ* (АИС); за малък (< 3 cm) солитарен АК с преобладаващо неинвазивен растеж и малки огнища на инвазия (0.5 cm или по-малки) се препоръчва *минимално инвазивен аденокарцином* (МИА)<sup>7</sup>; за инвазивен АК се препоръчва подробно хистологично описание на подвидовете в проценти и окончателна класификация според преобладаващия вид; за немущинозен АК, класифициран преди като смесен подтип, при който преобладаващият подтип се състои от немущинозен БАК, се препоръчва терминът *АК с неинвазивно преобладаване* (АКНП).<sup>8</sup>

В случаи, когато биопсията е ендоскопска, трябва да се определи подвидът на НДКБК (ПКК или АК) на базата на морфологията, ИХХ-оцветявания или специални оцветявания за муцин, позитивни при АК.<sup>8</sup> Опростен поетапен диагностичен алгоритъм и селекция на пациенти, подходящи за молекулярни изследвания от цитология и/или малки биопсии, е представен на Фиг. 1.<sup>10</sup>

Когато на малки биопсии морфологично разграничаване на АК от ПКК не е възможно, се препоръчва да се използват минимум ИХХ-маркери: един за АК (TTF1 и papsin A) и един за ПКК (p63 или p40).<sup>1,10</sup> При позитивен TTF1 туморът се приема за НДКБК – фаворизира се АК; ако е позитивен p63, туморът диагностично се приема за НДКБК – фаворизира се ПКК; ако резултатите, морфологията или специалните оцветявания са противоречиви или негативни, се приема терминът *НДКБК – неопределен тип* (НОТ). Тумор, класифициран по-рано като муцинозен БАК, се препоръчва да се отдели от АК, класифициран в старата класификация като немущинозен БАК и според съотношението между неинвазивния и инвазивния растеж да се класифицират като муцинозен АИС и муцинозен МИА или като *инвазивен муцинозен АК* (ако туморът е явно инвазивен). Диагностичните категории *АКИС* и *МИА* не трябва да се използват за цитологични или ендоскопски биопсии, а само на материали от резектати. Ако при малки биопсии е наличен неинвазивен растеж, следва да се означава като „лепидичен“ модел. Терминът *едроклетъчен карцином* не може да се употребява на материали от ендоскопски биопсии и е запазен само за резекционни материали, при които туморът е изследван щателно и е отхвърлена адено-, сквамозна или друга диференциация. Тумори, които показват саркоматоидни белези (ядрен полиморфизъм, малигнен гигантски клетки или източеноклетъчна морфология), трябва преференциално да се диагностицират като АК или ПКК, ако има ясни жлезни или сквамозни белези, тъй като това е в състояние да повлияе на терепвтичното поведение. Ако такива белези липсват, трябва да се използва терминът *нискодиференциран НДКБК с гигантоклетъчни и/или източеноклетъчна морфология*.<sup>10</sup>

След оперативно лечение на БК категориите TNM се определят с индекс *p*. Категориите *pT* и *pN* кореспондират със съответните T- и N-категории. Хистологичното изслед-

ване на хилусни и медиастинални лимфни възли трябва да включва шест или повече възли. 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 *SLN*. Наличието на изолирани туморни клетки (ИТК) се дефинира като единични малигнени клетки или малки струпвания (не повече от 0.2 mm в най-големия си размер), откриващи се при хистологично изследване с *HE* или на *ИХХ*. Като допълнителен критерий се предлага да се включат струпвания от няколко до 200 клетки, уста-

новени 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 диференциацията 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 инвазия в лимфатици (*L*), венозна инвазия (*V*) и периневрална инвазия (*Pn*).<sup>11</sup>

**В**

- Препоръчва се ясна диференциация между дребноклетъчен и недребноклетъчен белодробен карцином; използването на панел за имунохистохимично изследване повишава точността на диагнозата.
- Препоръчва се определяне на подтиповете карциноми с морфологични, имунохистохимични и специални методики на оцветяване.
- Клиничната характеристика на тумора не се препоръчва за селекция на пациенти за молекулярно тестване за биомаркери.
- При материали от биопсично доказан аденокарцином, недребноклетъчен карцином, фаворизиран като аденокарцином, недребноклетъчен карцином – неопределен тип и смесени типове карциноми с адено-компонента се препоръчва задължително изследване за активиращи *EGFR*-мутации и *ALK*-преустройство; препоръчително е да се приоритизира осигуряване на тъкан за тези изследвания.

**С**

- След хирургична резекция се препоръчва определяне на състояние на резекционни линии и 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*.
- 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+)*.



- При *недребноклетъчен белодробен карцином* е необходимо да се разграничава *аденокарцином* от *плоскоклетъчен карцином*.
- Когато е възможно, трябва да се избягва употреба на термина “*недребноклетъчен белодробен карцином – неопределен тип*” и да се определи дали се касае за *аденокарцином* или за *плоскоклетъчен карцином* с методите на специални оцветявания за муцин или с имунохистохимични методи.
- Препоръчва се преустановяване използването на термина “*бронхиолоалвеоларен карцином*” и да се употребяват новите категории, показващи тип и инвазивност на лезията.
- При пациенти с ранен стадий на *аденокарцином* се препоръчва задължително да се добавя “*аденокарцином с микропапиларно преобладаване*”, когато такъв е установен.
- За *недребноклетъчен белодробен карцином* е важно да се интерпретира *цитологичната* и *хистологичната* находка заедно, за да се избегне противоречиви резултати.
- За насочване към правилно лечение при пациенти с *авансирал аденокарцином* всеки център/болница трябва да създаде екип, който да осигури адекватен материал за диагностика и експедиция на материал за *молекулярнопатологичен анализ*.
- *Хистологичната* находка е *прескриниращ инструмент* в ръцете на патолога, който избира материал за *молекулярна диагностика*: при малки биопсии се употребява минимално количество тъкан за оцветявания с цел осигуряване на максимална тъкан за *молекулярен анализ*; рационално е да се осигурят неочветени срези за *имунохистохимичен* и *молекулярен анализ* с цел да се избегне няколкократно рязане на *парафиновото блокче*.

Таблица 1. Модифицирана класификация на белодробни карциноми от резекционни материали WHO 2004, IASLC/ATS/ERS 2011.

#### Преинвазивни лезии

Сквамозна дисплазия/карцином *in situ*

Атипична аденоматозна хиперплазия

Аденокарцином *in situ* – немущинозен, муцинозен и смесен тип

Дифузна идиопатична белодробна невроендокринно-клетъчна хиперплазия

#### Плоскоклетъчен карцином

Варианти

Папиларен

Светлоклетъчен

Дребноклетъчен (вероятно да отпадне)

Базалоиден

#### Дребноклетъчен карцином (ДКБК)

ДКБК – чист тип

Комбиниран дребноклетъчен карцином

#### Аденокарцином (АК)

Минимално инвазивен аденокарцином (МИА)

МИА  $\leq 3$  cm с преобладаващо лепидичен строеж и инвазия  $\leq 5$  mm

Немущинозен, муцинозен и смесен тип

#### Инвазивен АК

Преобладаващ *лепидичен* растеж (предишен *немущинозен* БАК) с  $> 5$  mm инвазия

Предимно ацинарен

Предимно папиларен

Предимно микропапиларен

Предимно солиден строеж с продукция на муцин

#### Варианти на инвазивен АК

Инвазивен муцинозен АК (предишен муцинозен БАК)

Колоиден

Фетален (с ниска и висока степен на малигненост)

Ентеричен тип

#### Едроклетъчен карцином (ЕКК)

Варианти

Едроклетъчен невроендокринен (ЕКК НЕК)

Комбиниран ЕКК НЕК

Базалоиден карцином

Карцином, приличащ на лимфоепителиом

Светлоклетъчен карцином

Едроклетъчен карцином с рабдоиден фенотип

#### **Аденосквамозен карцином**

#### **Саркоматоиден карцином**

Плеоморфен

Източеноклетъчен

Гигантоклетъчен

Карциносарком

Пулмонален бластом

Други

#### **Карциноидни тумори**

Типичен карциноид

Атипичен карциноид

#### **Карциноми, сходни със слюнчените жлези**

Мукоепидермоиден

Аденоиднокистичен

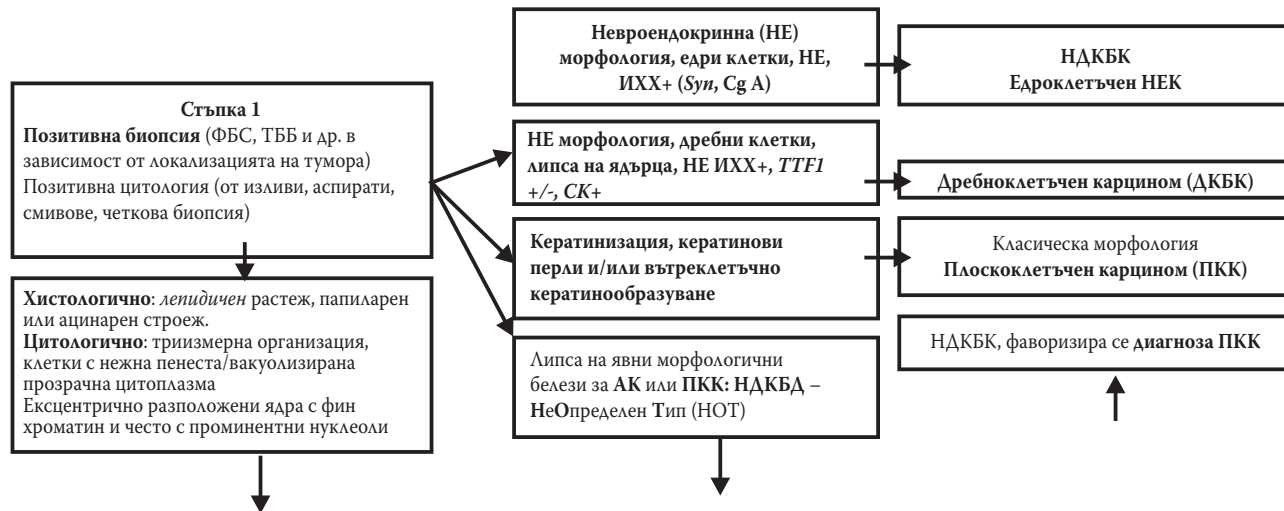
Епимиеоепителнален карцином

Таблица 2. Класификация на белодробни карциноми от малки биопсии WHO 2004, IASLC/ATS/ERS 2011.

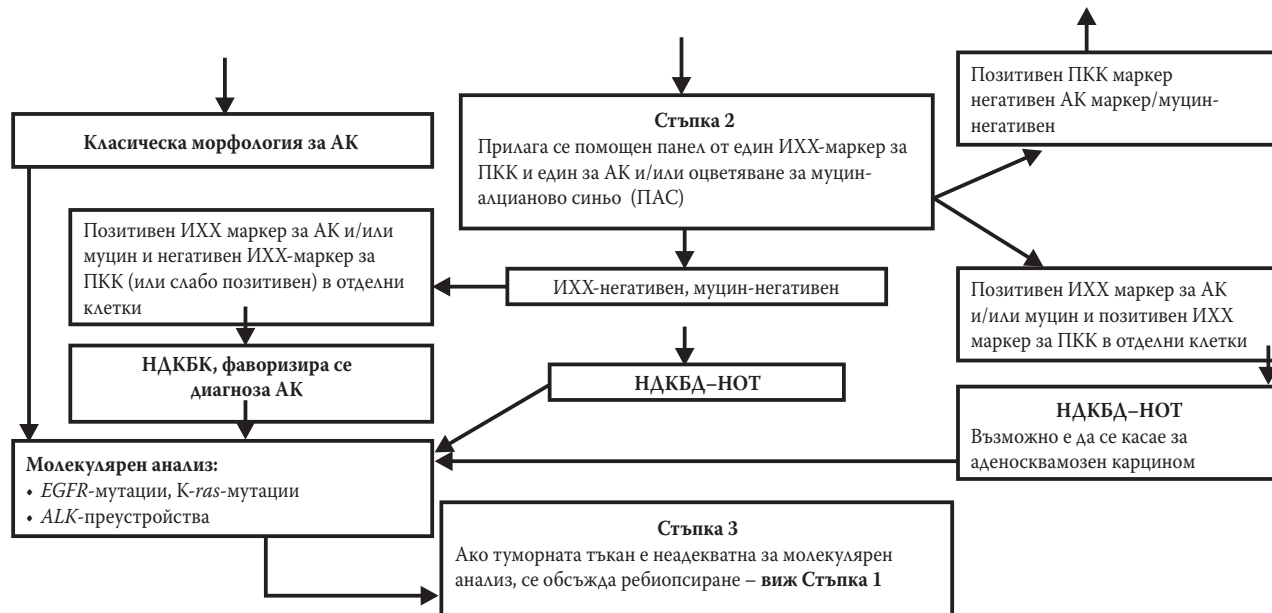
Класификация WHO 2004	Малки биопсии/цитология IASLC/ATS/ERS 2011
Аденокарцином (АК) Смесен тип Ацинарен Папиларен Солиден	Ясно представени морфологични данни за АК – описват се модели на строеж (вкл. микропапиларен модел, невключен в Класификация WHO 2004) Ако има само <i>лепидичен</i> растеж, да се добави в коментар: <i>не може да се изключи инвазивна компонента на тумора</i>
Няма еквивалент в Класификация WHO 2004	Липсват явни морфологични данни за АК при позитивен маркер за АК, напр. <i>TTF1</i> Недребноклетъчен карцином (НДБКК) – фаворизира се АК
БАК (бронхиолоалвеоларен карцином) (немуцинозен)	Аденокарцином с <i>лепидичен</i> , неинвазивен растеж; ако има само <i>лепидичен</i> растеж, да се добави в коментар: <i>не може да се изключи инвазивна компонента в тумора</i>
БАК (муцинозен)	Муцинозен АК (описва се хистологичният модел)
Фетален	Аденокарцином с фетален строеж
Муцинозен (колоиден)	Аденокарцином с продукция на колоид
Карцином тип <i>пръстен с камък</i>	Аденокарцином с (описва се хистологичният строеж) вътреклетъчна слузопродукция – белези <i>пръстен с камък</i>
Светлоклетъчен	Аденокарцином със (описва се хистологичният строеж) светлоклетъчна морфология
Сквамозен/плоскоклетъчен карцином (ПКК) Папиларен Светлоклетъчен Дребноклетъчен Базалоиден	Налице са ясни морфологични белези на ПКК Сквамозен/ПКК

Няма еквивалент в Класификация WHO 2004	Липсват явни морфологични данни за ПКК (позитивен маркер за ПКК, напр. p40, p63) НДКБК – фаворизира се ПКК
<b>Дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК)</b>	Дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК)
<b>Едроклетъчен карцином</b>	НДКБК – неопределен тип (НОТ); липсват ясни морфологични белези за АК или ПКК, негативни или обърквачи данни от ИХХ, негативни ИХХ-данни за невроендокринна диференциация
<b>Едроклетъчен невроендокринен карцином (ЕКНЕК)</b>	НДКБК с невроендокринна морфология (позитивни невроендокринни маркери), възможен ЕКНЕК
<b>Едроклетъчен карцином с невроендокринна морфология</b>	НДКБК с невроендокринна морфология (негативни невроендокринни маркери) НДКБК, при който се подозира ЕКНЕК, но с негативни оцветявания за невроендокринна диференциация
<b>Аденосквамозен карцином</b>	Морфологични данни за адено- и плоскоклетъчен карцином в отделни туморни популации НДКБК – неопределен тип (НОТ) (добавя се в коментар, че се намират жлези и плоскоклетъчна компонента и може да представлява аденосквамозен карцином)
Няма еквивалент в Класификация WHO 2004	Липсват морфологични данни за АК и ПКК карцином, но ИХХ-оцветяване фаворизира отделни жлезиста и плоскоклетъчна компонента НДКБК-НОТ (добавят се резултати от ИХХ-изследвания и в коментар се добавя: <i>може да представлява аденосквамозен карцином</i> )
<b>Саркоматоиден карцином</b>	НДКБК – нискодиференциран източноклетъчен или гигантоклетъчен карцином (добавя се, ако има намерена адено- или плоскоклетъчна диференциация)

Фигура 1. Диагностичен алгоритъм за белодробен карцином от малки биопсии.







## ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2013 (www.nccn.org)
2. Cagle PT, et al. Molecular pathology and genetics of lung cancer. In: Tomaszewski J Jr, Cagle PT, Farver C, Fraire A, eds. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol 2. 3rd ed. New York, NY: Springer; 2008: 47-157
3. Selvaggi G, Scagliotti GV. Histologic subtype in NSCLC: does it matter? *Oncology (Williston Park)* 2009; 23 (13): 1133-1140
4. Rossi A, et al. The emerging role of histology in the choice of first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: implication in the clinical decision-making. *Curr Med Chem* 2010; 17 (11):1030-1038
5. Travis WD, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (9) (Suppl 1): S86-S89
6. Travis WD, et al. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC/World Health Organization Classification of Tumours 2004, IARC Press Lyon, 2004
7. 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
8. Travis WD, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (2): 244-285
9. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 32 (1): 22-31
10. Travis WD, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1-17
11. 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

### 2.3.3. Имунохистохимично изследване

Савелина Поповска, Анна Михова

Повечето първични белодробни карциноми (БК) могат да се диагностицират само по хистологични критерии.<sup>1</sup> Имунохистохимично (ИХХ) изследване се прилага за разграничаване на първичен белодробен аденокарцином (АК) от метастатичен АК, за разграничаване на АК от плоскоклетъчен карцином (ПКК) и за определяне на типа нискодиференциран БК, на белодробен АК от мезотелиом и за определяне на невроендокринен статус на туморите.<sup>2</sup> Ефективността е ограничена от различна чувствителност и специфичност на всеки маркер, хетерогенност на тумора и липса на стандартизация в интерпретацията на оцветяването.<sup>3</sup> Въпреки това, ИХХ-изследване повишава точността на диагнозата и е метод за разграничаване на неоплазми с различна първична локализация, морфологично подобни на първичен тумор в бял дроб и плевра, и нискодиференцирани плоско- от аденокарциноми на малки биопсии.<sup>2,3</sup> Класификацията на белодробни и плеврални тумори (WHO 2004) включва и имунофенотип на хистологичните варианти.<sup>5</sup> За ИХХ-изследване на БК се използва набор от маркери.

*Тироид-транскрибиращ фактор 1 (TTF1).* Той е ядрен транскрибиращ фактор, принадлежащ към *Nkx2*-генна фамилия и експресира се в главен мозък и епителни клетки на ембрионален и зрял бял дроб и щитовидна жлеза. Той е най-значим маркер за разграничаване на първичен БК от метастатичен АК и за диагностика на нискодиференциран АК на малки биопсии.<sup>2,6-8</sup> Ядрата на пневмоцити тип II и клетки на *Clara* са с умерено и интензивно ядрено оцветяване. Повечето първични БК са позитивни за *TTF1*, докато метастатични АК и мезотелиом са винаги негативни. *TTF1* се експресира в 75% от белодробен АК и е първо анти тяло на избор за доказване на АК и раз-

граничаването му от ПКК.<sup>9</sup> Позитивност се регистрира при повечето дребноклетъчни карциноми, в едроклетъчни невроендокринни, в атипичен карциноид, само в 35% от карциноиди и в 5-10% от ПКК.<sup>1</sup> Прилага се в комбинация с *thyreoglobulin* за разграничаване на първичен белодробен АК (*TTF1+*, *thyreoglobulin-*) от карцином на щитовидна жлеза (фоликуларен и папиларен) (*TTF1+*, *thyreoglobulin+*), метастазирал в бял дроб. Имунопозитивност за *TTF1* могат да покажат и метастатични АК в бял дроб с първичен произход от ендометриум, дебело черво и гърда и затова клиничните данни са от съществено значение.<sup>9</sup> *TTF1*-позитивност не винаги доказва със сигурност първична локализация от бял дроб и при дребноклетъчни карциноми.<sup>10</sup>

Други маркери за идентификация на белодробен АК при несигурна морфология са *napsin-A*, *PE 10*, *mucin 1 (MUC1)*.<sup>9</sup>

Белодробните невроендокринни неоплазми се оцветяват за кератини.<sup>1</sup>

*CK7.* Експресира се в първични белодробни АК и рядко от ДКБК и карциноид; оцветяването е цитоплазмено. Обикновено се изследва комбинирано със *CK20*. Повечето белодробни АК експресират *CK7* и не експресират *CK20*, което ги разграничава от метастатичен АК на дебело черво и ректум (*CK7-*, *CK20+*). Изключение прави муцинозенят карцином, който експресира и двата кератина (*CK7+*, *CK20+*).

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

*CK5/6*. Установява се в цитоплазма на ПКК и е негативен в белодробни АК, което го прави ефективен маркер за разграничаване на хистологичен тип при ниска степен на диференциация.

*34βE12*. Този маркер е кератин с високо молекулно тегло, експресира се в цитоплазма на ПКК.

*P63*. Средство на избор за идентифициране на белодробни ПКК, експресира се в ядра<sup>9</sup>, но макар и рядко е позитивен и в белодробни АК.

Белодробните АК, подобно на вретеновидноклетъчните, се оцветяват едновременно за *СК* и *vimentin*.

*Невроендокринна диференциация*. Прилагат се 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, показва мембранно и дифузно цитоплазмено оцветяване. Всички типични и атипични карциноиди се оцветяват с двата маркера – *synaptophysin* и *chromogranin A*. Само с тези маркери не могат да се разграничат дребноклетъчен от недребноклетъчен БК, 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). Пролифера-

тивната активност се определя с *MIB1/Ki67*; експресира се в ядра на по-малко от 25% от неопластични клетки на високодиференцирани и в повече от 50% на нискодиференцирани невроендокринни неоплазми. Маркер с най-голямо значение за невроендокринна диференциация е *NCAM (CD56)*.

*Разграничаване на първичен белодробен АК от малигнен мезотелиом*. Прилага се 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 АК (поликлонален *CEA*, *B72.3* или *BerER4*). *Calretinin* се използва за идентифициране на епителоиден мезотелиом (*calretinin+*) и за разграничаването му от първичен белодробен АК (*calretinin-*); оцветяването е ядрено и цитоплазмено. *Wilms' Tumor 1 Protein (WT1)* се експресира в ядро; прилага се за разграничаване на мезотелиом (*WT1+*) от белодробен АК (*WT1-*). Карциномембрионален антиген (*CEA*) се експресира цитоплазмено и е негативен в мезотелиом, но позитивен в 75-100% от белодробен АК. *B72.3* се експресира в цитоплазма на 82-84% от първичен белодробен АК, но не и в мезотелиом. *BerEP4* е маркер за белодробен АК и е негативен в мезотелиом.

*Панел за плоскоклетъчен карцином*: P63+, P40+, 34βE12+, CK5/6+, TTF1±, CK7±.

*Панел за дребноклетъчен карцином*: TTF1+, chromogranin A+, synaptophysin+, CD56+.

*Панел за АК*: TTF1+, с изключение на инвазивния муцинозен АК (TTF1-); CK7+; CK20-, с изключение на инвазивния муцинозен АК (CK 20+); CDX2-, с изключение на муцинозен АК (CDX2+); CEA+, thyroglobulin-.

*Панел за саркоматоиден карцином*: CK 7+, CK5/6+, EMA+, CEA+, vimentin+, S100 про-

теин, Desmin,  $\alpha$ -гладкомускулен актин,  $\beta$ -Catenin+ (епителна компонента на белодробен бластом).

Панел за мезотелиом: Calretinin+, WT1+, CEA-, B72.3-.

Имунофенотипове на най-чести хистологични видове БК са представени на Табл. 1. Използването на ИХХ-маркери за определяне на произход на метастатични белодробни лезии е представено на Табл. 2, а на Табл. 3 е показана диференциална диагноза на белодробен АК и мезотелиом с ИХХ-методи.

**В**

Имунохистохимично изследване се препоръчва за разграничаване на първичен белодробен аденокарцином от метастатичен аденокарцином, на хистологични подтипове на нискодиференцирани белодробни карциноми, на белодробен аденокарцином от плоскоклетъчен карцином и мезотелиом и за определяне на невроендокринен статус на туморите.



- Панел за имунохистохимично разграничаване на аденокарцином от плоскоклетъчен карцином се препоръчва за повишаване на точността на диагнозата при ендоскопски биопсии: TTF1 е маркер на избор за белодробен аденокарцином; при TTF1-позитивност се препоръчва молекулярнопатологично изследване.
- При TTF1-негативен белодробен тумор се препоръчва минимален панел от имунохистохимични маркери за уточняване на първична локализация; CDX2 се препоръчва като високоспецифичен и чувствителен маркер за метастатични тумори от гастроинтестинален тракт.
- P63 и P40 се препоръчват като маркери на избор за идентифициране на некератинизиращ нискодиференциран плоскоклетъчен белодробен карцином.
- При засягане на плевра се препоръчва диференциална диагноза между метастатичен аденокарцином и малигнен мезотелиом с рутинно прилагане на четири маркера: негативни за мезотелиом и позитивни за аденокарцином са CEA, B72.3 и BerER4; специфични маркери за мезотелиом са calretinin, CK5/6 и WT-1.
- Като най-специфичен маркер за невроендокринна диференциация се препоръчва *chromogranin A*; невроендокринни имунохистохимични маркери се препоръчват само за случаи, където се подозира невроендокринна морфология.

**Таблица 1.** Имунофенотипове на най-чести хистологични видове белодробен карцином.

Туморен тип	Негативни ИХХ-маркери	Позитивни ИХХ-маркери
ДКБК	p63	NCAM, CK 7, TTF1
ЕКНЕК	p63	NCAM, CK 7, TTF1±
АК	CK20*, HE маркери**	CK7*, SurfApo A/B, TTF1, NapsinA
ПКК	TTF1, HE маркери	p63
ЕКК	p63±, CK5/6	TTF1±, CK7, CK14±

Бележка: \*CK20 може да бъде позитивен и CK7 негативен при централно локализирани, муцинозни АК; \*\* Най-чувствителен невроендокринен маркер е NCAM

**Таблица 2.** Имунохистохимични маркери за произход на метастатични белодробни лезии.

Произход	Негативни ИХХ-маркери	Позитивни ИХХ-маркери
Дебело черво	CK7, TTF-1, napsin A	CD20, CDX2
Гърда	Napsin 1, SurfApo AB	ER*, PgR, CK7, MFG1, 2
Панкреас	Napsin 1, SurfApo AB	CK7, pancreatic stone protein
Простата	CK5/6	PSA, p63
Яйчник	TTF-1, SurfApo AB	CK7
Хранопровод	CK7	CK5/6
Стомах	TTF-1, napsin 1, SurfApo AB	CK7, $\beta$ -catenin, e-cadherin

Бележка: ER не е чувствителен поради позитивност в бял дроб

Таблица 3. Диференциална диагноза на белодробен аденокарцином и мезотелиом с имунохистохимични методи.

Маркер	Calretinin	CK5 6	TTF1	CEA	D2-40	Ber-EP4	B72.3
Аденокарцином	±	±	+	+	±	+	+
Мезотелиом	++	++	-	±	+	±	±

## ЛИТЕРАТУРА

- Dabs DJ. Diagnostic Immunohistochemistry. 2nd.ed. Philadelphia, 2006; 329-390.
- Travis WD, Elisabeth Brambilla E et al: Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1-17
- Alberts, WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2<sup>nd</sup> Edition). *Chest* 2007; 132: 1S-19S
- Bishop JA, et al. Accurate classification of non-small cell lung carcinoma using a novel microRNA-based approach. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 610-619
- 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
- Kargi 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.
- Krishna M. Diagnosis of metastatic neoplasms: An immunohistochemical approach. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 207-215
- 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
- Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2011; 32 (1): 22-31
- Verset L, et al. TTF-1 positive small cell cancers: Don't think they're always primary pulmonary! *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3 (10): 144-147

### 2.3.4. Хистологични и имунохистохимични прогностични и предиктивни маркери

*Савелина Поповска, Анна Михова, Янина Славова*

Хистологичните варианти на белодробен карцином (БК) са основни предиктивни и прогностични фактори. Определянето им е според хистологичната класификация на белодробните тумори на WHO от 2004 г. и новата мултидисциплинарна класификация на аденокарцином (АК).<sup>2</sup> Преживяемостта при пациенти с плоскоклетъчен карцином (ПКК) е сигнификантно по-висока от АК: 80% срещу 70% петгодишна преживяемост при болни с резекция в стадий I (T1N0M0). Подобно различие в преживяемостта се установява и в стадий II.<sup>1</sup> Прогностичен фактор е степента на патологична диференциация; препоръчва се четиристепенна скала въз основа на ядрена характеристика и брой митози: степен 1 (G1) – високодиференциран, степен 2 (G2) – умеренодиференциран, степен 3 (G3) – нискодиференциран, степен 4 (G4) – недиференциран карцином. По новата класификация не може да се препоръча система за определяне на степен на диференциация, тъй като са необходими бъдещи изследвания за определяне на такава система, която да използва архитектурни и/или ядрени признаци. Дребноклетъчният (ДКБК) и едроклетъчният карцином се обозначават със степен 4.<sup>1</sup>

Основен прогностичен фактор за преживяемост е rTNM-стадий на болестта. При ПКК хистологичният вариант, степента на диференциация и TNM-стадият са прогностични фактори. По-лоша е прогнозата на базалоиден вариант в сравнение с нискодиференциран ПКК.<sup>3,4</sup> При ДКБК прогностичен фактор е rTNM-стадият. В Седма редакция на TNM-класификацията от 2010, TNM-стадиране и на ДКБК е задължително.<sup>5</sup> Прогнозата и терапевтичният отговор на чистия ДКБК не се различават от тези при ДКБК, комбиниран с недреноклетъчен белодробен карцином (НДКБК).<sup>6</sup> Прогностични фактори

при АК са степен на диференциация, хистологичен подвид и TNM-стадий. Лош прогностичен фактор е микропапиларна архитектура, като преобладаващ модел на АК, и този подвид задължително се добавя в описанието на диагнозата.<sup>2</sup> По тази причина той е добавен към новата класификация на БК; липсват обаче достатъчни данни за прогностичното значение на микропапиларен или солиден компонент, когато те са с относително малък дял и не е уточнен какъв процент е от значение. Малък (< 3 cm) единичен АК с чисто неинвазивен растеж (аденокарцином *in situ*), определя пациенти със 100% преживяемост, ако лезията се отстрани напълно.<sup>2</sup> Малък (< 3 cm) единичен АК с преобладаващо неинвазивен растеж и малки огнища на инвазия (0.5 cm или по-малки – т.нар. *минимални инвазивни аденокарциноми*) определя пациенти, които ще имат преживяемост близка до 100%, ако хирургично лезията се отстрани напълно.<sup>2</sup> Основни прогностични фактори при едроклетъчен карцином са хистологичен подтип и pTNM-стадий. С лоша прогноза са базалоиден, гигантоклетъчен и саркоматоиден карцином. Базалоидният карцином трябва да се отдели от базалоидния вариант на ПКК. Лимфоцитоматозен-подобният карцином, макар и в напреднал стадий, има по-добра прогноза от ПКК и АК.<sup>7</sup> 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 ПКК, АК и едроклетъчен карцином в същия стадий.<sup>8</sup> Клиничният изход при саркоматоиден карцином зависи от pTNM-стадий, но има по-лоша прогноза от конвенционален НДКБК – петгодишната преживяемост е само 20%.<sup>17-19</sup> Основни прогностични фактори при карциноидни тумори са хистологичният вид (типичен или атипичен карциноид) и pTNM-стадият.<sup>9</sup> Пет- и десетгодишната преживяемост при атипичен карциноид са достоверно по-ниски (61-73% и 35-59%) в сравнение с типичен карциноид (90-98% и 82-95%).<sup>10</sup>



**Имунохистохимични (ИХХ) маркери.** Свърхекспресията на *bcl-2-онкопротеин* (инхибитор на апоптоза) се свързва с придобита резистентност към лъчелечение и химиотерапия.<sup>11</sup> Пациентите с НДКБК, експресиращ *bcl-2-онкопротеин*, преживяват по-кратко в сравнение с *bcl-2-негативни* тумори.<sup>11</sup>

**Тироид-транскрибиращ фактор 1 (TTF1).** Той е ядрен транскрипционен фактор; свърхекспресията му е с неблагоприятна прогностична стойност за преживяемост.<sup>12</sup>

**Sox2.** Той е ензим, отговорен за простагландинова синтеза; индуцира се в отговор на туморни промотори. Повишената му експресия е с неблагоприятна прогностична стойност за преживяемост.<sup>13</sup>

**Мутации в EGFR (epidermal growth factor receptor).** Наблюдават се в 80-85% от пациенти с НДКБК.<sup>14</sup> От тирозин-киназни инхибитори (ТКИ) (*erlotinib* и *gefitinib*) най-добре се повлияват тумори с *EGFR*-генна амплификация и/или соматична мутация в *EGFR*-киназен домейн.<sup>15</sup>

**Експресия на ERCC1 (5'ендонуклеаза на нуклеотиден ексцизионен поправящ комплекс).** Тя е предиктивна за отговор към адювантна платина-базирана терапия при пациенти с НДКБК.<sup>16</sup> Карциноми с високи нива на експресия на *ERCC1* са нечувствителни на дисплатин-базирана химиотерапия поради възможност за бързо възстановяване на ДНК-увреди и се препоръчва да се изследва ниво на експресия на ензима.

**Ki-67 нуклеарен антиген.** Той е нехистонен ДНК-свързващ протеин, откриващ се през клетъчния цикъл, с изключение на фаза G0, и регулира клетъчната пролиферация.<sup>17</sup> 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 по-

вече от 50% при ДКБК и ЕКНЕК. Високи стойности на *Ki-67*-ПИ (> 10%) имат неблагоприятно прогностично значение за преживяемост.<sup>18</sup>

**Мутации в p53-тумор-супресорен ген.** Те водят до загуба на тумор-супресорната му функция, инхибиране на апоптозата и клетъчната пролиферация.<sup>19</sup> Мутантен *p53*-онкопротеин се доказва при всички хистологични видове на БК и корелира с лоша преживяемост при НДКБК. Негативният прогностичен ефект на мутацията на *p53*-гена е със сигнификантни стойности, особено при АК.<sup>20</sup>

**P63.** Той е член на фамилията на *p53*-гена, експресиращ се в ядра на ДКБК и едроклетъчен НЕК и е неблагоприятен прогностичен фактор.<sup>21</sup>

**HER-2.** Той е мембранен протеин, тясно свързан с *EGFR*; свърхекспресията му се наблюдава при АК (28%) и ПКК (11%), има неблагоприятно прогностично значение за преживяемост и служи за допълнение към *EGFR*-тестването за идентификация на пациенти за лечение с *EGFR*-ТКИ.<sup>23</sup>

**CD44.** Той е трансмембранен гликопротеинов рецептор с важна роля за туморна прогресия и метастазирание. Експресията на стандартния вариант на *CD44* (*CD44s*) и неговия вариант 6 (*CD44v6*) в нормална и туморна тъкан корелира с прогнозата при БК. Експресията на *CD44s* и *CD44v6* е различна при ДКБК и НДКБК и може да служи за разграничаването им с чувствителност от 67% и специфичност – 100%. Експресия на *CD44s* при АК сигнификантно корелира с метастази в лимфни възли, докато експресия на *CD44v6* е свързана с размерите на тумора.<sup>24</sup>

На Табл. 1 са демонстрирани някои биологични маркери, тяхната роля и евентуално потенциално приложение при НДКБК.<sup>23</sup>

**A**

- Препоръчва се задължително определяне на хистологичен вид на белодробния карцином според хистологична класификация на белодробни тумори на Световна здравна организация от 2004 и класификация на IASLC/ATS/ERS, 2011.
- Препоръчва се разграничаване на степени на извазивност при белодробен аденокарцином.
- Като имунохистохимични маркери с неблагоприятно прогностична стойност върху преживяемост се препоръчват: *TTF-1, Cox-2, Ki-67, HER2, VEGF*, брой на интрамурни микросъдове и лимфатици, *p53*.
- За предиктивен имунохистохимичен маркер при недребноклетъчен белодробен карцином, корелиращ с лош терапевтичен отговор към платина-съдържащ цитостатик, се препоръчва *ERCC1*.

**B**

- При нискодиференцирани плоскоклетъчни карциноми и солидни аденокарциноми се препоръчва задължително морфологично разграничаване на недребноклетъчен от дребноклетъчен белодробен карцином, както и на аденокарцином от плоскоклетъчен карцином с допълнителни имунохистохимични методи.
- Препоръчва се определяне на степен на диференциация (G) на белодробен карцином при приложение на рутинно хистологично оцветяване.
- Препоръчва се хистологично типизиране на карциноиден тумор (типичен или атипичен).



- *Необходимо е да се отбелязва хистологична хетерогенност, ако е налична.*
- *За разграничаване на недребноклетъчен от дребноклетъчен белодробен карцином, освен рутинни оцветителни методи, може да се прилагат имунохистохимично и електронномикроскопско изследване.*
- *Необходимо е pTNM-стадиране на недребноклетъчен, дребноклетъчен карцином и карциноиден тумор.*
- *В окончателното патологично описание е необходимо да се отбелязва микропапиларният вариант на белодробен аденокарцином поради лошото му прогностично значение.*
- *При аденоиднокистичен белодробен карцином е необходимо експресно интраоперативно верифициране на интактна резекционна граница.*

Таблица 1. Биологични предиктивни маркери и потенциално приложение при недребноклетъчен белодробен карцином.

Биологичен маркер	Роля	Потенциално приложение
Бета-тубулин	При високи нива обуславя резистентност към таксани	За избор на таксан-базирана терапия или друг вид химиотерапия (ХТ)
<i>EGFR</i> -мутации	Предсказва отговор към <i>EGFR</i> -тирозин-киназни инхибитори (ТКИ); добър прогностичен маркер за преживяемост, независимо от лечение	Идентификация на пациенти, вероятни да отговорят на лечение с <i>EGFR</i> -ТКИ
Брой генни копия на <i>EGFR</i>	Увеличен брой генни копия корелира с добра преживяемост след лечение с <i>EGFR</i> -ТКИ	Идентификация на пациенти за лечение с <i>EGFR</i> -ТКИ
Свръхекспресия на <i>EGFR</i>	<i>EGFR</i> -протеинова експресия корелира с подобрена преживяемост след лечение с <i>EGFR</i> -ТКИ	Идентификация на пациенти за лечение с <i>EGFR</i> -ТКИ
<i>ERCC1</i>	Ниски нива корелират с увеличена преживяемост след лечение с <i>cisplatin/gemcitabine</i> ; свръхекспресия на <i>ERCC1</i> корелира с резистентност към платина-базирана ХТ	Подпомага избор на платина-базирана или друга ХТ
<i>HER-2</i>	Увеличен брой генни копия предсказва отговор към <i>gefitinib</i> при <i>EGFR</i> -позитивни пациенти	Като допълнение към <i>EGFR</i> -тестване за идентификация на пациенти за лечение с <i>EGFR</i> -ТКИ

<b>KRAS</b>	Мутации се асоциират с ниска вероятност за отговор към EGFR-ТКИ, неясно прогностично значение Данни за липса на полза за преживяемост след адювант-на ХТ	Идентификация на пациенти, вероятни да не отговорят на лечение EGFR-ТКИ и адювантна ХТ с <i>vinorelbine/cisplatin</i>
<b>RRM1</b>	Ниски нива корелират с увеличена преживяемост след лечение с <i>cisplatin/gemcitabine</i> Свърхекспресията на <i>RRM1</i> корелира с резистентност към <i>gemcitabine</i>	Подпомага избор на <i>gemcitabine</i> -базирана или друга ХТ
<b>ALK-преустройства</b> <b>Свърхекспресия на ALK</b>	<i>ALK</i> -позитивни тумори са с по-лоша преживяемост (PFS/DFS) при непущачи; 4% от пациентите с АК, млади, непущачи и които са без мутации за <i>EGFR</i> и <i>KRAS</i> ; с отговор в около 50-61% към <i>crizotinib</i>	Идентификация на пациенти, вероятни да отговорят на лечение с <i>crizotinib</i>
<b>Хромозомни пренареждания на ROS1-гена на 6q22</b>	При 2% от пациенти с АК, млади, непущачи	Чувствителност към <i>crizotinib</i> (ALK/MET/ROS1 ТКИ); нечувствителност към <i>erlotinib/gefitinib</i> (EGFR-ТКИ)

## 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. Travis WD, et al. The new IASLC/ATS/ERS international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification. *J Thorac Oncol* 2009; 4 (9) (Suppl 1): S86–S89
3. Brambilla E, Lantuejoul S. Histopathology of lung tumors. In: Textbook of Lung Cancer. 2 ed. Edited by Hansen H, Informa, 2008, 61-74
4. Diab S, et al. Carcinoma with basaloid features: a Histopathological entity of poor prognosis. Lung Cancer S44. 11<sup>th</sup> World Conference on Lung Cancer (IASLC), Barcelona, Spain, 3-6 July 2005
5. 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
- Mangum MD, et al. Combined small cell and non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 607-612
  - 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
  - Iyoda A, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992-2000
  - 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
  - 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
  - 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
  - Berghmans et al. Thyroid transcription factor 1- a new prognostic factor in lung cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol* 2006, 17: 1673-1676
  - 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
  - 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
  - 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.
  - Olaussen 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
  - 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
  - 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
  - Salgia R, et al. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1207-1217
  - 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
  - Hammar SP. Immunohistology of lung and pleural neoplasms. In: Diagnostic Immunohistochemistry 2<sup>nd</sup> ed. Edited by Dabbs DJ. New York: Churchill Livingstone, 2006
  - Nakamura H, et al. Association of HER-2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: A meta-analysis. *Cancer* 2005;103: 1865-1873
  - Shepherd FA, Rosell RJ. Weighing tumor biology in treatment decisions for patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Oncol* 2008; 3 (2): 198-199
  - Afify AM, et al. Expression of CD44s and CD44v6 in lung cancer and their correlation with prognostic factors. *Int J Biol Markers*. 2011; 26 (1): 50-57

#### **2.4. ГЕНЕТИЧНИ ПРОГНОСТИЧНИ И ПРЕДИКТИВНИ МАРКЕРИ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ** *Милка Георгиева, 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 туморна 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). Основни гени с предиктивно и прогностично значение при НДКБК участват в сигналния път *EGFR/KRAS/RAF/MEK/ERK*.<sup>1-3</sup> 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) като 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 *Elk-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% при пациенти с аденокарцином (АК) и само в 3% при друг тип хистология. Мутантният *EGFR*-ген представлява молекулярна мишена за таргетна терапия с тирозинкиназни инхибитори (EGFR-ТКИ) и е позитивен предиктивен маркер при НДКБК.<sup>1-6</sup> В хода на лечението възникват и допълнителни точкови мутации (напр. *Thr790M*), които са причина за резистентност към таргетна терапия.<sup>6</sup>

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 около 30% от пациентите с НДКБК и играят роля за пролиферация и обезсмъртяване на туморни клетки.<sup>7</sup> Те са негативни предиктивни биомаркери за терапевтичен отговор към EGFR-ТКИ. 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, независимо от терапията и са предиктивни маркери за липсващ лечебен ефект от химиотерапия с *cisplatin/vinorelbine*.<sup>8</sup>

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

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.<sup>9</sup> Мутации в *PIK3CA* (в около 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 ТКИ.

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 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.<sup>16</sup> Според други съобщения протеинът алфа-В-кристалин (CRYAB) е независим негативен прогностичен фактор при пациенти с НДКБК, стратифициращ пациенти от отделни стадии в рисков подгрупи.<sup>17</sup>

Генът *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) кодира тирозин-киназен рецептор. Генетичната промяна на *ALK* при НДКБК се дължи на няколко хромозомни преустройства, включващи *EML4* ген (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4). Най-често срещано е перичентрична инверсия на късото рамо на хромозома 2, inv(2) (p21p23); резултатът е фузионен ген, кодиращ N-терминалната част от *EML4* (2p21) и вътрешния район от *ALK* (2p23) гените, които нормално се намират на разстояние 13 Mb един от друг. Тази транслокация събира двата гена един до друг и предизвиква конститутивна активация на киназата.<sup>18</sup> Около 3-7% от белодробните карциноми съдържат *ALK*-сливания. Най-често се срещат при леки пушачи (под 10 пакет/година) и/или непушачи. Свързват се и с по-млада възраст и АК.<sup>19,20</sup> Наличието на *ALK*-преустройство в голяма част от случаите не се припокрива с други онкогенни мутации. Открива се чрез FISH с двойна *ALK*-проба и това е методът за клинично и молекулярно стратифициране на пациенти за таргетна *ALK*-терапия.<sup>21</sup> Тестът FISH се счита за *ALK*-позитивен, ако повече от 15% туморни клетки дават отделни зелени и червени сигнали. Методът е одобрен от FDA като "златен стандарт", защото открива всички *ALK*-преустройства, независимо от фузионния партньор, както и еволюционно близките *ROS1*- и *MET*-преустройства.<sup>22</sup> Идентифициране на пациент

с тези преустройства е от ключово значение поради въвеждане на *crizotinib* – таргетна терапия с активност срещу кинази от продуктите на *ALK*-, *ROS1*- и *MET*-гени.<sup>23-26</sup> В допълнение са открити и няколко мутации в *ALK* (L1152R, L1196M и C1156Y) в пациенти с *ALK*-позитивен НДКБК, които водят до резистентност към *crizotinib*.<sup>27</sup> *ALK/EML4* е приет за диагностичен маркер и терапевтичен таргет за НДКБК.<sup>28</sup> *ALK*-преустройствата са включено в панела за генетично тестване на НДКБК. Препоръчват се два алгоритъма за генетично тестване на НДКБК: (1) туморната тъкан първо се тества за *EGFR*-мутации и ако е див тип, се продължава с *ALK*-тест FISH; (2) вторият алгоритъм е по-бавен, но по-изгоден икономически – започва с анализ на *KRAS*-мутационен статус; поради това, че *KRAS*-, *EGFR*- и *ALK*-мутациите са взаимноизключващи се, *KRAS*-мутирала тумори (25-30% от НДКБК) не се тестват за *EGFR*-мутации или *ALK*-транслокации.

*Нови прогностични и предиктивни маркери.* Чрез анализ на генна експресия е създадена 14-генна сигнатура (qRT PCR) от тъкан на неплюмоцитен НДКБК за идентифициране на пациенти в ранен стадий с висок риск за смъртност след резекция.<sup>29</sup> Тестът е валидиран в две кохорти. Много от четирнадесетте гена са свързани с добре известни сигнални пътища, като *KRAS/BRAF*, *EGFR*, *ALK* и *p53*. Качествата на метода са възможност за използване на тъкан, фиксирана в парафин, големи валидиращи кохорти и големи разлики в генетичния им профил. Мултигенната сигнатура е по-силен предиктор за петгодишна смъртност от клиникопатологичните параметри (пол, възраст, пушене, размер на тумора и стадий). Превъзхожда препоръките на NCCN, използвани за идентифициране на пациенти с висок риск и стадий I и позволява разграничаване на нисък, среден и висок риск при всички стадии на болестта. Все още липсва проспективно проучване за ролята му на предиктивен маркер за адювантна химиотерапия при ранен стадий на НДКБК.<sup>30</sup>

<b>A</b>	При локалноавансирал и метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (аденокарцином, едроклетъчен карцином и недребноклетъчен белодробен карцином – неопределен тип) се препоръчва молекулярнопатологично тестване на биопсичен туморен материал за активиращи мутации в екзони 18-21 на <i>EGFR</i> -гена.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При локалноавансирал и метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (аденокарцином, едроклетъчен карцином и недребноклетъчен белодробен карцином – неопределен тип) се препоръчва начално тестване за <i>EGFR</i>-мутации и при див тип се препоръчва <i>ALK</i> FISH тест.</li> <li>■ При локалноавансирал и метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (аденокарцином, едроклетъчен карцином и недребноклетъчен белодробен карцином – неопределен тип) се препоръчва начално тестване за <i>KRAS</i>-мутации, при див тип се препоръчва тестване за <i>EGFR</i>-мутации и при див тип се препоръчва <i>ALK</i> FISH тест.</li> </ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Като предиктивен маркер за лечение с платина-базирана химиотерапия се препоръчва изследване на <i>ERCC1</i>-експресия.</li> <li>■ Като предиктивен маркер за лечение с <i>gemcitabine</i>-базирана химиотерапия се препоръчва изследване на <i>RRM1</i>-експресия.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ За извършване на ДНК-анализ е необходим биопсичен материал от тумора, фиксиран във формалин и включен в парафинов блок.</li> <li>■ За мутационни анализи на <i>KRAS</i> и <i>EGFR</i> трябва да се използва само <i>CE</i>-маркиран кит за <i>in vitro</i> диагностика (<i>CE-IVD</i>).</li> <li>■ Въвеждането на генетични тестове за <i>EGFR</i>, <i>KRAS</i> и <i>ALK</i> са необходими за персонализирана терапия при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином.</li> <li>■ Начален анализ на <i>KRAS</i>-мутационен статус е икономически по-изгоден, тъй като спестява анализи на <i>EGFR</i> и <i>ALK</i> при <i>KRAS</i>-мутирани тумори.</li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schmid K, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2009;15: 4554-4560
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. *Clin Cancer Res* 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. PIK3CA 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 Clin Oncol* 2003; 21 (12): 2237-2246
12. Hirsch FR, Bunn PA. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 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
19. Soda M. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448 (7153): 561-566
20. Wong DW, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009; 115: 1723-1733
21. Sasaki T, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1773-1780
22. Shaw AT, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27 (26): 4247-4253
23. Paik JH, et al. Clinicopathologic implication of ALK rearrangement in surgically resected lung cancer: a proposal of diagnostic algorithm for ALK-rearranged adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2012; 76 (3): 403-409

24. Cui JJ, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem* 2011; 54: 6342-6363
25. Ou SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 471-485
26. Yasuda H, et al. Preclinical rationale for use of the clinically available multitargeted tyrosine kinase inhibitor crizotinib in ROS1- translocated lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1086-1090
27. Rodig SJ, Shapiro GI. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1477-1490
28. Choi YL, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363 (18): 1734–1739
29. Shaw AT, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-4253
30. Kratz JR, et al. A practical molecular assay to predict survival in resected non-squamous, non-small-cell lung cancer: development and international validation studies. *Lancet* 2012. [Epub ahead of print].
31. Donnem T, et al. Gene expression analysis as prognostic and predictive markers in early stage NSCLC. *J Thor Dis* 2012; 4 (2): 212-213



3

Стадиране

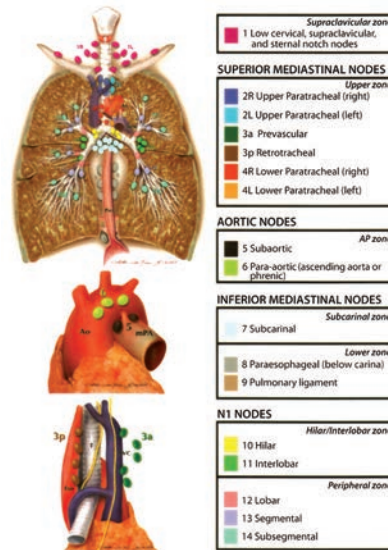


### 3.1. TNM-СТАДИРАНЕ НА НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Красимир Койнов*

Стадирането е оценка на разпространението на болестта и се извършва с цел определяне на прогноза и лечение. Стадирането на туморите на белия дроб се извършва съгласно Седма редакция на TNM-класификацията на малигнените тумори от 2010 г. Клиничната класификация (сTNM) 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.

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



**T (първичен тумор)**

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

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

**T3:** тумор  $> 7$  cm (**T3<sub>7</sub>**); или директно навлиза в гръдна стена, диафрагма, диафрагмен нерв или париетален парикард (**T3<sub>Inv</sub>**); или тумор в главен бронх  $< 2$  cm дистално от бифуркация на трахея (**T3<sub>Centr</sub>**); или ателектаза/обструктивна пневмония в същия дял (**T3<sub>Centr</sub>**); или отделни туморни възли в същия дял (**T3<sub>Satell</sub>**).<sup>1</sup>

**T4:** тумор с всякакви размери, който навлиза в сърце, големи съдове, трахея, възвратен ларингеален нерв, хранопровод, тяло на прешлен или бифуркация на трахея (**T4<sub>Inv</sub>**); или отделни туморни възли в различен ипсилатерален дял (**T4<sub>Ipsi Nod</sub>**).

**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.<sup>3</sup>

**M (далечна метастаза)**

**M0:** без далечна метастаза.

**M1:** отделни туморни възли в контралатерален дял (**M1a<sub>Contr Nod</sub>**) или злокачествена плеврална дисеминация (**M1a<sub>Pl Dissemin</sub>**); далечни метастази (**M1b**).<sup>4</sup>

**A**

Стадирането на недребноклетъчен белодробен карцином според Седма редакция на TNM-класификацията на малигнените тумори от 2010 г. корелира с прогнозата и определя избора на лечение.



Всеки пациент с недребноклетъчен белодробен карцином трябва задължително да се стадира според Седма редакция на TNM-класификация на малигнени тумори от 2010 г.

Таблица 1. IASLC карта на лимфни възли: описание на граници между отделни групи.

Разположение на възли (№ на група)	Наименование на група	Дефиниция на граници
#1 (ляво/дясно)	Долни цервикални, супракла- викуларни 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	Превакуларни и ретротрахе- ални възли	3a: Превакуларни (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 брахеоцефална 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.
#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 всред 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 азигос в дясно; горен ръб на пулмонална артерия в ляво; долна граница: междудялова област билатерално.
#11	Интерлобарни възли	Между изход/начални части на лобарни бронхи *11s: между горен бронхиален дял и срединен бронх в дясно; *11i: 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 медиастиnum 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.

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

T/M	Подгрупа	N0	N1	N2	N3
T1	T1a T1b	Ia Ia	IIa IIa	IIIa IIIa	IIIb IIIb
T2	T2a T2b	Ib	IIa	IIIa	IIIb
		IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 <sup>&gt;7</sup> T3 <sub>Inv</sub> T3 <sub>Satell</sub>	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
		IIb	IIIa	IIIa	IIIb
		IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 <sub>Inv</sub> T4 <sub>ipsi Nod</sub>	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
		IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a <sub>Contra Nod</sub> M1a <sub>pl Disem</sub> M1b	IV	IV	IV	IV
		IV	IV	IV	IV
		IV	IV	IV	IV

## 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

### 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.<sup>1,2</sup> През 1957 г. VALG (The Veterans Affairs Administration Lung Cancer Study Group) въвежда класификационна система с два стадия: ограничена (ОБ) и разпространена болест (РБ).<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> Две трети от пациентите се диагностицират с хематогенна дисеминация (най-често в контралатерален бял дроб, черен

дроб, надбъбречни жлези, мозък, скелет и костен мозък).<sup>5</sup> Пълното стадиране изисква: анамнеза, физикален преглед, параклинични изследвания, хистологична верификация, компютър-томография (КТ) на гръден кош и горен абдомен (черен дроб и надбъбречни жлези), магнитнорезонансна томография (МРТ) или КТ на глава, цялостна костна скintiграфия.<sup>6</sup> Самостоятелно ангажиране на костен мозък се среща под 5%; миелограма не се препоръчва като рутинна диагностична процедура, освен при пациенти с панцитопения.<sup>7,8</sup> Използване на позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) е докладвано в малки проспективни проучвания, недостатъчни за препоръчване на метода за рутинна практика.<sup>9-12</sup> 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.<sup>13</sup>

**А**

■ Стадирането на дребноклетъчен белодробен карцином изисква анамнеза, физикален преглед, параклинични изследвания, компютър-томография на гръден кош и корем, компютър-томография (или магнитнорезонансна 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 редация на TNM-класификация.

**В**

Не се препоръчва рутинно стадиране с позитронноемисионна томография с компютър-томография.



При пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином трябва да се осъществява 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](http://www.nccn.org))
6. Murren JR, et al. Small cell lung cancer. In De Vita VT, et al. Cancer: principles and practice of oncology. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 005; pp 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](http://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](http://www.nccn.org))

### 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 статус<sup>1</sup>

- 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*<sup>2</sup>

- 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 лежащ, в пълна неспособност за активност, изисква специални грижи;
- 30 – лежащо болен, изисква помощ и грижи за всяка дейност;
- 20 – много тежко болен, необходимост от постоянна активна поддържаща терапия;
- 10 – морибунден;
- 0 – смърт.

**A**

Препоръчва се определяне на пърформанс статус по ECOG и/или *Karnofsky* като прогностичен фактор, свързан с преживяемост и избор на лечение.



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; p 196



## 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 върху серийни и проспективни наблюдения.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3</sup>

*Влияние на възраст.* Серийни наблюдения показват, че до 80 години възрастта, като самостоятелен прогностичен фактор, не повлиява значимо периперативната смъртност.<sup>1,3</sup> Случаите на висока оперативна смъртност се дължат на повишена коморбид-

ност. При възрастни смъртността след пулмонектомия е по-висока, отколкото след лобектомия, но тази разлика е по-голяма в сравнение с млади.<sup>1</sup> Периоперативната болестност (особено сърдечносъдова) е по-висока, особено при по-екстензивна хирургична интервенция.<sup>1</sup> 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  $FEO_1 > 1.5 L$  (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.<sup>4,5</sup> Параметър за оценка на функционална операбилност е предвиденият постоперативен  $FEO_1$  (ппо  $FEO_1$ ). При ппо  $FEO_1 < 40\%$  периперативният риск се увеличава и смъртността достига 16-50%.<sup>2</sup> Обаче при пациенти с преоперативен  $FEO_1 > 70\%$  ппо  $FEO_1$  не е добър прогностичен критерий и дори при стойности на ппо  $FEO_1 < 40\%$  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.<sup>2</sup> Предвиденият постоперативен  $FEO_1$  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  $FEO_1$  могат да бъдат използвани следните три формули: (а) (предоперативната стойност/ $T$ )  $\times R$ , (б)  $FEO_1 \times (1 - A/V)$  и (в)  $FEO_1 \times (1 - \text{фракция от тотална перфузия на дроба за резекция})$ , където  $T$  е общ брой на функциониращи сегменти преди операция,  $R$  е остатъчни функциониращи сегменти след операция,  $A$  е брой на

необструктирани сегменти за резекция,  $V$  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 сегментите 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.<sup>2</sup> 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%.<sup>2</sup> Показателят е важен прогностичен фактор за следоперативни усложнения при нормални предоперативни стойности на  $FEV_1$  (> 80% от предвидените) и при пациенти без ХОББ (индекс  $FEV_1$ /форсиран витален капацитет > 0.7).<sup>6,7</sup> Определя се и т.нар. предвидена постоперативна стойност на  $D_{LCO}$  (ппо  $D_{LCO}$ ) по следните формули: (а) ппо  $D_{LCO}$  преди лобектомия =  $D_{LCO} \times (1 - A/B)$  и (б) ппо  $D_{LCO}$  преди пулмонектомия =

$D_{LCO} \times (1 - \text{фракция от тотална перфузия на дроба за резекция})$ . Стойности на ппо  $D_{LCO}$  < 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 Cardiology/American Heart Association), който отчита влияние на сърдечен статус върху периоперативна смъртност и болестност при несърдечна хирургия.<sup>1,8</sup> При RCRI > 2 се препоръчват допълнителни изследвания и интервенции на сърдечносъдова система, включително коронарография, стентирание и коронарна хирургия преди белодробна резекция за карцином.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup>

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 висока периоперативна болестност селекцията на възрастни пациенти за оперативно лечение трябва да е много внимателна.
- При стойности на  $FEO_1 > 1.5 L$  (за лобектомия) и  $> 2.0 L$  (за пулмонектомия) не се препоръчват допълнителни изследвания за предстояща белодробна хирургия, ако липсват данни за дифузна интерстициална белодробна болест.
- При предстояща белодробна резекция се препоръчва изчисляване на предвиден постоперативен  $FEO_1$ , ако липсват данни за дифузна интерстициална белодробна болест или необяснима диспнея; стойности на предвиден постоперативен  $FEO_1 < 40\%$  показват висок периоперативен риск и индицират допълнителни изследвания.
- При пациенти с нарушени вентилаторни резерви се препоръчва изследване на предоперативен  $D_{LCO}$ .
- Стойности на предвиден постоперативен  $FEO_1 < 30\%$  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 препоръчва обсъждане на 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.



*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. 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
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

## 4.2. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

### 4.2.1. Радикална хирургия при стадий I и II

*Данаил Петров, 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%.<sup>1</sup> 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 (виж Раздел 4.2.2). Съществува едно проспективно рандомизирано проучване на Lung Cancer Study Group (САЩ), сравняващо лобектомия с по-малък обем резекции (клиновидна, сегментектомия); установен е три пъти по-висок процент на локални рецидиви и достоверно по-ниска преживяемост в групата с ограничени резекции.<sup>2</sup> Мета-анализ, включващ 13 други ретроспективни проучвания, не показва достоверна разлика в преживяемостта на групи с лобектомия и ограничена резекция (при значителна хетерогенност на данните).<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>4</sup> Оптималният обем е анатомична белодробна резекция – лобектомия или пулмонектомия (виж Раздел 4.2.2.). При възможност бронхопластична орган-съхраняваща операция се предпочита пред пулмонектомия.<sup>4</sup> Петгодишна преживяемост на оперирани пациенти с рN1 в стадии IIА и IIВ е съответно 46% и 36%.<sup>1</sup> Задължителен елемент е щателна системна медиастинална лимфна дисекция. Мета-анализ доказва положителна роля на адювантна химиотерапия върху преживяемостта (виж Раздел 7. *Комбинирани терапевтични подходи*).<sup>5</sup> В стадий II се включват и тумори с N0 – стадий IIА (T2bN0M0) и стадий IIВ (T3N0M0). Поведението при T2bN0 е както при стадий I. Туморите T3N0M0 са няколко разновидности: (1) периферни T3 – прорастащи в резектабилни структури (гръдна стена, диафрагма, перикард, медиастинална плевра); (2) централни T3 – тумор на по-малко от 2 cm от карина, но непрорастващ в самата карина; (3) върхови, тумори тип *Pancoast* (без прорастване 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 гръдна стена<sup>7</sup>; петгодишната преживяемост на радикално оперирани е 27%, а при нерадикални резекции – 7%. При инвазия на гръдна стена, стадирани след радикална резекция като pT3N0 (IIВ), петгодишната преживяемост е 40%, а при pT3N1 (IIIА) – 22%, което демонстрира важноста на предлечебно медиастинално стадирание за дефинитивно отхвърляне на N2.<sup>8</sup> 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-анализа препоръчват провеждане на неoadювантна (индуктивна) терапия.<sup>9,10</sup> При по-голяма част от T3 неoadювантното лечение се провежда като химиотерапия, а в някои случаи (задължително при върхови тумори тип *Pancoast*) е под форма на едновременно химиолъчелечение (виж Раздел 7. *Комбинирани терапевтични подходи*).

**В**

- При пациенти със стадий I се препоръчва радикално хирургично лечение (ако са в състояние да го понесат): лобектомия или пулмонектомия, придружени от системна медиастинална лимфна дисекция. При ограничени респираторни резерви се препоръчва обсъждане за сублобарна резекция.
- При пациенти със стадий II (T1-2N1) се препоръчва радикално хирургично лечение (ако са в състояние да го понесат): лобектомия или пулмонектомия, придружени от системна медиастинална лимфна дисекция. При възможност се препоръчват орган-съхраняващи бронхопластични операции.
- При пациенти със стадий IIB (T3N0) се препоръчва 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 медиастинална лимфна дисекция. Задължително се препоръчва интраоперативен хистологичен контрол на резекционни линии.
- При пациенти със стадий IIB (T3N0), когато радикалността на предстоящата операция изглежда несигурна, се препоръчва обсъждане на неoadювантно лечение (химиотерапия или химиолъчелечение).



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

**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-IIIА). 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](http://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 Oncol* 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 Oncol* 2010; 5 (4): 510-516

#### 4.2.2. Видеоасистирана торакална хирургия

*Данаил Петров*

Редица публикации изтъкват предимства на лобектомия с видеоасистирана торакална хирургия (VATS) пред лобектомия с торакотомия по отношение на по-ниска морбидност, по-малка имуносупресия и по-добра далечна преживяемост.<sup>1-3</sup> Главните опоненти на VATS твърдят, че последната има недостатъци по отношение на “ан блок” резекция и на системна медиастинална лимфна дисекция (МЛД), които могат да увеличат честотата на локорегионални рецидиви.<sup>4</sup> Поради липса на рандомизирани клинични проучвания *Paul et al.*<sup>5</sup> оценяват следоперативни резултати при VATS-лобектомия и лобектомия с торакотомия при ранни стадии на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК), използвайки база-данни на STS (по 1281 пациенти във всяко рамо); след VATS-лобектомия 73.8% от оперираните са без усложнения в сравнение с 65.3% от групата с лобектомия чрез торакотомия ( $p < 0.001$ ). Лобектомия с VATS е свързана с достоверно по-ниска честота на аритмии ( $p = 0.0004$ ), необходимост от реинтубация ( $p = 0.0046$ ) и хемотрансфузии ( $p = 0.0028$ ), по-къс следоперативен престой ( $p < 0.0001$ ) и по-малка продължителност на интраторакален катетър ( $p < 0.0001$ ). Не съществува достоверна разлика в оперативната смъртност в двете групи. Периоперативната смъртност е подобна в групи с VATS-лобектомия и с лобектомия чрез торакотомия (1.4 срещу 2%;  $p = 0.28$ ) и в друг мета-анализ на 4 публикации.<sup>6</sup> След VATS-лобектомия следоперативни усложнения са достоверно по-редки, включително с по-ниска честота на пролонгирана алвеоларна пропускливост (8.1 срещу 10.4%,  $p = 0.02$ ), пневмония (3.2 срещу 5.0%,  $p = 0.008$ ), предсърдна аритмия (7.3 срещу 11.7%,  $p < 0.00001$ ) и бъбречна недостатъчност (0.9 срещу 3.0%,  $p = 0.03$ ). Освен това, следоперативният болничен престой е достоверно по-къс след VATS-

лобектомия в сравнение с лобектомия чрез торакотомия ( $p < 0.00001$ ).

По отношение на ранни и далечни резултати е извършен мета-анализ на системен обзор, обхващащ 20 публикации (2106 VATS-лобектомии и 2661 лобектомии чрез торакотомия за ранен стадий на НДКБР)<sup>7</sup>; проучването включва два предходни мета-анализа<sup>8,9</sup> и един системен обзор<sup>10</sup>; не се откриват предимства по отношение на далечен морталитет в зависимост от използван достъп. При VATS-лобектомията (62-97%) е налице равна, ако не и по-висока петгодишна преживяемост в сравнение с лобектомията чрез торакотомия (58-97%); това се отдава на редуцирано количество освободени цитокини след VATS-лобектомия, което, от своя страна, редуцира периоперативната имуносупресия.<sup>11</sup>

Един системен обзор с мета-анализ докладва онкологични резултати за системна МЛД или системни лимфни биопсии (СЛБ), честота на системни и локорегионални рецидиви и далечна преживяемост след VATS-лобектомия ( $n = 2380$ ) и лобектомия чрез торакотомия ( $n = 3009$ ) при ранни стадии на НДКБР<sup>12</sup>; не съществува достоверна разлика на МЛД и СЛБ в общия брой или в двете групи. Системни ( $p < 0.01$ ) и локорегионални ( $p = 0.03$ ) рецидиви са достоверно по-редки в групата с VATS-лобектомия; сигнификантно по-висока преживяемост ( $p < 0.01$ ) се демонстрира чрез Forest plot в същата група.

*Oparka et al.*<sup>13</sup> проучват 280 публикации и установяват, че 7 от тях най-добре дават отговор на въпроса дали VATS-лобектомията е безопасна алтернатива на конвенционална лобектомия при пациенти с лимитирана белодробна функция, които иначе са подходящи за операция. В най-големия ретроспективен обзор (STS database) е уста-



новено, че при болни с предоперативен  $ФЕО_1 < 60\%$  извършването на конвенционална торакотомия е съпътствано със значимо по-висока честота на следоперативни усложнения в сравнение VATS ( $p = 0.023$ ).<sup>14</sup> Друго проучване установява, че при пациенти с предоперативен  $ФЕО_1 < 40\%$  торакоскопската резекция е с по-добри резултати в сравнение с отворена лобектомия: по-ниска честота на следоперативна пневмония (4.3

срещу 21.7%,  $p < 0.05$ ), по-къс престой в реанимация (2 срещу 4 дни,  $p = 0.05$ ) и по-къс болничен престой (7 срещу 10 дни,  $p = 0.058$ ).<sup>15</sup> Трето проучване демонстрира, че при пациенти с предоперативен  $ФЕО_1 < 40\%$ , оперирани с VATS, следоперативният болничен престой е по-къс (8 срещу 12 дни,  $p = 0.054$ ), а петгодишната преживяемост е по-висока (42% срещу 18%,  $p = 0.02$ ) в сравнение с отворена белодробна резекция.<sup>16</sup>

**A** VATS-лобектомия се препоръчва за оперативно лечение при болни с недребноклетъчен белодробен карцином в стадий I-II.

**C** При резектабилни пациенти с лимитирана белодробна функция се препоръчва VATS-резекция.



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 спрямо конвенционална лобектомия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rueth NM, Andrade RS. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2107-111
- Hartwig MG, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy: the gold standard for early-stage lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: S2098-2101
- Flores RM, Alam N. Video-assisted thoracic surgery lobectomy (VATS), open thoracotomy, and the robot for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: S710-15
- Whitson BA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1965-1970
- Paul S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 366-378
- Caao C, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013; 16 (3): 244-249
- Taioli E, et al. Long-term survival in video-assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung-cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; ezt051v1

8. Cheng D, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: a meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations (Phila)* 2007; 2: 261-292
9. Yan TD, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553-2562
10. Whitson BA, et al. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 2008-2016
11. Ng CS, et al. Thoracotomy is associated with significantly more profound suppression in lymphocytes and natural killer cells than video-assisted thoracic surgery following major lung resections for cancer. *J Invest Surg* 2005; 18: 81-88
12. Zhanga Z, et al. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better than thoracotomy for early-stage non-small-cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; ezt015v1
13. Oparka J, et al. Does video-assisted thoracic surgery provide a safe alternative to conventional techniques in patients with limited pulmonary function who are otherwise suitable for lung resection? *Interact CardioVasc Thorac Surg* ivt 097 2013; doi: 10.1093/icvts/ivt097
14. Ceppa DP, et al. Thoracoscopic lobectomy has increasing benefit in patients with poor pulmonary function: a society of thoracic surgeons database analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 487-493
15. Kachare S, et al. Perioperative outcomes of thoracoscopic anatomical resections in patients with limited pulmonary reserve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 459-462
16. Lau KK, et al. Lung cancer surgery in the breathless patient—the benefits of avoiding the gold standard. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 6-13

#### 4.2.3. Медиастинална лимфна дисекция

*Данаил Петров, Георги Калайджиев*

Медиастинална лимфна дисекция (МЛД) е предложена за първи път като част от извършването на радикална пулмонектомия.<sup>1</sup> През 2006 г. Европейска асоциация на гърдните хирурзи (ESTS) унифицира подхода за лимфна дисекция.<sup>2</sup> 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 картата на медиастинални лимфни възли. Седма ревизия на Международна TNM-система за стадиране на злокачествени тумори на UICC въвежда нова карта на лимфни възли в гърден кош с обособяване на лимфни зони<sup>3</sup> (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) според картата на лимфните възли трябва да бъдат отстранени или биопсирани лимфни възли от поне шест позиции; 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 точността на стадирането и върху преживяемостта. Има доказателства за предимства на СЛД върху точността 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 откриват 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).<sup>4</sup> За влияние на СЛД върху преживяемостта съществуват три рандомизирани проучвания, сравняващи СЛД с по-малък обем лимфна биопсия.<sup>4</sup> Техният мета-анализ показва достоверно предимство за групата със СЛД (95%CI 0.65–0.93;  $p = 0.005$ ).<sup>5</sup> По-нататъшен метаанализ на тези рандомизирани клинични проучвания показва редуцирана честота на рецидивите при СЛД (RR 0.79, 95% CI 0.66–0.95;  $p = 0.01$ ).<sup>6</sup> В най-голямото рандомизирано проучване при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) (N0 статус) не се установява достоверно подобряване на преживяемост и на петгодишен интервал без болест след СЛД.<sup>6</sup> Само едно рандомизирано проучване показва сигнификантно подобряване на преживяемостта след СЛД при всички стадии на болестта<sup>8</sup>, докато в други проучвания в стадии I до III това не се установява.<sup>9,10</sup> При пациенти с авансирала болест (стадий III) СЛД е достоверен предиктор на преживяемост при мултивариационен анализ.<sup>11</sup>

**A**

При резекции (конвенционални или VATS), целящи радикалност, се препоръчва системна медиастинална лимфна дисекция.



При всички операции за белодробен карцином (конвенционални или VATS), 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
6. Manser R, et al. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004699

#### 4.2.4. Резекция при стадий IIIA

*Данаил Петров, Петър Учиков*

Стадий IIIA на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) се дефинира от T3 или T4, при N-категория, варираща от N0 до N2 и липса на далечни промени. Стадий IIIA N2 представлява хетерогенна група, която се подразделя на следните подгрупи<sup>1</sup>: стадий IIIA1 – патоморфологична следоперативна оценка на отстранени медиастинални възли; стадий IIIA2 – патоморфологична интраоперативна оценка на отстранени медиастинални възли; стадий IIIA3 – еднозоново или мултизоново нодално ангажиране, установено при предоперативно стадиране; стадий IIIA4 – екстракапсулна или мултизонова N2-болест, установена при предоперативно стадиране. Ролята на хирургията при стадий IIIA на НДКБК с ангажиране на медиастинални лимфни възли е проучена най-добре в 12 публикации от общо 579 статии.<sup>2</sup> Общата петгодишна преживяемост при първична хирургия варира от 17% до 20%, а след мултимодална терапия тя нараства до 19-45%. Субгрупов анализ демонстрира петгодишна преживяемост от 30.5% след постоперативно химиолъчелечение, 22.2% – след самостоятелна химиотерапия и 27% – след самостоятелно лъчелечение. Най-голямото рандомизирано клинично проучване (n = 332) по проблема не показва достоверна разлика (p = 0.6) в преживяемостта между двете рамене (хирургия или лъчелечение) след отговор на индукционна химиотерапия, поради което авторите заключават, че лъчелечението е по-подходящо за стадий N2 поради по-нисък морбидитет и смъртност.<sup>3</sup> Друго рандомизирано проучване (RTOG-89-01) подкрепя това заключение.<sup>4</sup> Проучване Intergroup 0139 анализира 306 болни със стадий IIIA и липса на прогресия след химиолъчелечение<sup>5</sup>; не се открива достоверна разлика в петгодишната преживяемост след хирургия в сравнение с по-

натъшно лъчелечение (27% срещу 20%; p = 0.24); изследването демонстрира подобрена преживяемост без прогресия в хирургичното му рамо (22% срещу 11%; p = 0.017), както и по-висока преживяемост при пациенти с лобектомия (36% срещу 18%; p = 0.002). Пулмонектомията е съпътствана от по-ниска преживяемост при сравнение с химиолъчелечение (22% срещу 24%). Две рандомизирани клинични проучвания<sup>6,7</sup> изследват малък брой болни със стадий IIIA на НДКБК в две рамена (самостоятелни лъчелечение или химиотерапия, последвани от хирургия) и не установяват достоверно подобряване на средната преживяемост във второто рамо. Две важни кохортни проучвания оценяват значимостта на типа на ангажиране на медиастинални лимфни възли върху преживяемостта след резекция; авторите на първото заключават, че прогнозата варира според типа на N2-ангажиране и препоръчват мултизоновата N1-болест да се групира с еднозонова N2-болест.<sup>8</sup> Casali, et al.<sup>9</sup> демонстрират N2-свързани прогностични променливи величини след резекция с адювантна химиотерапия срещу клинична N2-болест (35.4% срещу 17.4%, p = 0.001), еднозонова срещу мултизонова N2-болест (23.8% срещу 14.7%, p = 0.034), ангажирани горни/аортни срещу долни медиастинални лимфни възли (37.8% срещу 17.1%, p = 0.037) и специфични типове на лимфно разпространение (p = 0.002). В проспективно кохортно проучване Andre, et al.<sup>10</sup> препоръчват хирургия при пациенти с инцидентна еднозонова N2-болест и считат, че мултизоновата N2-болест е лош прогностичен белег (p < 0.0001). Неoadювантната химиотерапия води до подобрена средна преживяемост в сравнение със самостоятелната хирургия при пациенти с N2 НДКБК (27.1 срещу 18.7 месеца, p = 0.0012).<sup>11</sup> Lorent, et al.<sup>12</sup> съобщават петгодишна преживяемост от 35% след неoadювантна химиотерапия, последвана от хирургия, в сравнение с 21% след самостоятелна химиотерапия (p = 0.022). Еднозоновата N2-болест и снижението на стадия след химиотерапия са независими предиктори на преживяемост (p <

0.005 и  $p = 0.095$ ).<sup>13</sup> Отговорът на неoadювантна химиотерапия е предиктор на преживяемост след резекция ( $p = 0.0001$ ), а хирургията може да бъде противопоказана, ако се налага извършването на пулмонектомия.<sup>14</sup> Последното ръководство за лечение на НДКБР на National Institute for Health and Clinical Excellence<sup>15</sup> препоръчва при пациенти с N2-болест без екстранодално развитие да се обсъди резекция в рамките на проучване. *Lim, et al.*<sup>16</sup> препоръчват хирургия не само при болни без екстранодално развитие и еднозонова N2-болест, но и при мултизонова N2-болест в рамките на проучване.

Възможностите за резекция с цел излекуване при T3-тумори зависи от ангажираната структура. Стадий T3N0 с обхващане на гръдна стена е с най-благоприятна прогноза и петгодишна преживяемост над 50% при радикална резекция и негативни медиастинални лимфни възли.<sup>17</sup> Палиативна нерадикална резекция при ангажиране на медиастинални структури не води до по-добра преживяемост и е с висока болестност и смъртност. Обаче при пациенти с ограничено ангажиране на карина, ляво предсърдие, аорта, горна празна вена, гръбначен стълб или белодробна артерия може да се осъ-

ществи радикална резекция.<sup>18</sup> Модерните техники за резекция и реконструкция, както и различните бронхопластични операции, позволяват извършване на радикална резекция при локалноавансирани тумори с благоприятна преживяемост и ниски болестност и смъртност.

В едно системно проучване, включващо осем серии болни ( $n = 322$ ), са представени резултати от хирургично лечение при пациенти със стадий T4<sup>19</sup>; оперативната смъртност е 18%, а две- и петгодишната преживяемост са съотв. 41% и 27%. Липсват данни за прогностични фактори при тази категория болни. Седемдесет и шест пациенти с локалноавансирал сT3-4 НДКБР са разделени в група с неoadювантно химиолъчелечение плюс едновременно лъчелечение, следвани от хирургия ( $n = 36$ ) и група само с хирургия ( $n=40$ )<sup>20</sup>; намерена е петгодишна преживяемост от 78.9% и 56.5% в двете групи ( $p = 0.0092$ ); потвърждава се, че в първата група преживяемостта е достоверно по-висока ( $p = 0.0045$ ) и остава такава само за случаите с сT3-4N0 или N1-болест ( $p = 0.019$ ).

<b>A</b>	При пациенти в стадий III A се препоръчва задължителен интердисциплинарен подход.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При технически резектабилни пациенти с T1-3N2A3-болест се препоръчва хирургия след приключване на неoadювантна терапия (химиотерапия и химиолъчелечение).</li> <li>■ При пациенти с R0 резекция след неoadювантна химиотерапия се препоръчва следоперативно лъчелечение.</li> </ul>
<b>C</b>	При инцидентно установено окултно N2-ангажиране, където технически е възможна радикална резекция на първичния тумор и системна медиастинална лимфна дисекция, се препоръчва извършване на планираната хирургия.

**D**

- При строго селектирани болни с T1-3N2A4-болест и добър отговор след неoadювантно химиолечение може да се обсъди хирургия (за предпочитане в рамките на проучване).
- При строго селектирани пациенти с T3-4N0 се обсъжда операция след неoadювантна терапия.
- При централни тумори и неoadювантна химиотерапия не се препоръчва резекция на карина.



- При пациенти с N2-болест е необходима мултидисциплинарна оценка на възможност за радикално лечение.
- При строго селектирани болни с T4N0-1M0 са показани резекции на карина, гръбначен стълб, предсърдие, горна празна вена и аорта от комбиниран оперативен екип с опит в извършването им.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Robinson LA, et al. Treatment of Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003; 123: 202
2. Bakira M, et al. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 13 (3): 303-310
3. Van Meerbeeck, JP 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
4. Johnstone DW, et al. CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); Final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 365-369
5. Albain KS, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-386
6. Shepherd FA, et al. Randomized study of chemotherapy and surgery versus radiotherapy for stage IIIA non-small-cell lung cancer: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Br J Cancer* 1998; 78: 683-685
7. Stephens RJ, et al. A randomised controlled trial of pre-operative chemotherapy followed, if feasible, by resection versus radiotherapy in patients with inoperable stage T3, N1, M0 or T1-3, N2, M0 non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 395-400
8. Rusch VW, et al. International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating; Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 603-612
9. Casali C, et al. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 33-38
10. Andre F, et al. Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a

- subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2981-2989
11. Ratto GB, et al. Is there a subset of patients with preoperatively diagnosed N2 non-small cell lung cancer who might benefit from surgical resection? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 849-858
  12. Lorent N, et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 2004; 15: 1645-1653
  13. Decaluwé H, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 433-439
  14. Stefani A, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 356-363
  15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (Update): Full Guideline. London: NICE
  16. Lim E, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer: British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic surgery in Great Britain and Ireland. *Thorax* 2010; 65 (Suppl III)
  17. DiPerna CA, DE Wood. Surgical management of T3 and T4 lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5038s
  18. Yildizeli B, et al. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: The benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1065-1075
  19. Detterbeck FC, et al. Lung cancer special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (Suppl): 244S-258S
  20. Shien K, et al. Induction chemoradiotherapy followed by surgical resection for clinical T3 or T4 locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (8): 2685-2692




**4.2.5. Метастазектомия в стадий IV***Данаил Петров, Георги Калайджиев*

Мозъчните метастази (ММ) се определят като синхронни (до 6 месеца от диагнозата *белодробен карцином*) и метакронни. Наличието им поставя болестта в стадий IV и определя лоша прогноза. Публикации, разглеждащи хирургично лечение на солитарни ММ, показват излекуване в определен процент, но липсват рандомизирани клинични проучвания.<sup>1-6</sup> 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.<sup>7</sup> Радикално оперираните показват петгодишна преживяемост  $18\% \pm 5.7\%$ . 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.<sup>6-8</sup> При болни с мозъчна метастазектомия, които след резекция на белодробен карцином са стадираны като pN0, петгодишната преживяемост достига до 39%.<sup>6</sup> Липсват достатъчно данни за влияние на адювантна химиотерапия и лъчелечение след резекция на ММ (върху преживяемост и поява на рецидив).<sup>8</sup> Оперираните мозъчни метастази показват висок процент на рецидиви (до 50%).<sup>6</sup> Поведението при метакронни ММ се определя от контрола върху първичния тумор. Препоръчва се щателно изследване за наличие на други метастатични локализации (с позитронноемисионна томография с компютър-томография), а при липса на такива се обсъжда хирургична резекция или радиохирур-

гия.<sup>8</sup> Липсват доказателства за предимства на едно или друго лечение, както и за роля на адювантна терапия.<sup>9</sup>

Съществуват единични ретроспективни проучвания върху радикално поведение при изолирани надбъбречни метастази (НМ), но липсват данни от рандомизирани клинични проучвания. Прилага се хирургично лечение на метастаза, паралелно с хирургична резекция на белодробен карцином.<sup>10, 11</sup> 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.<sup>12</sup> 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%).<sup>12</sup> Обсъждане за радикално лечение на солитарна НМ изисква щателна диагностика за отхвърляне на други метастатични локализации.

*Mordanta P, et al.*<sup>13</sup> считат, че пациенти с НДКБК и синхронни метастази в мозък, надбъбречни жлези и кожа могат да имат полза от белодробна резекция с лечебна цел в случаи на аденокарцином при N0-болест и радикална резекция в обем на лобектомия. Обаче прогностичният анализ не може да докаже положително повлияване на хирургия върху петгодишна преживяемост в сравнение с лъче- и/или химиотерапия при солитарни синхронни M1b метастази. Това налага провеждането на нови мултицентрични проучвания, за да се докаже предимство на тази терапевтична стратегия.

<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При селектирани пациенти със синхронни или метакронни солитарни мозъчни метастази от белодробен карцином се препоръчва обсъждане на ради-кално лечение чрез хирургична резекция или радиохирургия, последвани от белодробна резекция на първичния тумор.</li> <li>■ При строго селектирани пациенти със солитарна едностранна надбъбречна метастаза от белодробен карцином се препоръчва хирургично лечение.</li> </ul>
<b>D</b>	След оперативно лечение на единични мозъчни метастази се препоръчва тримесечен период за оценка на прогресия или рецидив на мозъчни метастази (чрез магнитнорезонансна томография), след което се обсъжда хирургично лечение на първичния тумор.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Всички пациенти със синхронни или метакронни мозъчни и надбъбречни метастази от белодробен карцином трябва да се обсъждат от мултидис-циплинарен екип.</li> <li>■ При строго селектирани болни със синхронни или метакронни солитарни мозъчни или надбъбречни метастази е възможно излекуване чрез хирургич-но лечение на първичния тумор и метастазата.</li> </ul>

## 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 Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 8: 467-473
8. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2007; 132

- (Suppl 3): 23S-24S
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
  13. Mordanta P, et al. Which metastasis management allows long-term survival of synchronous solitary M1b non-small cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41 (3): 617-622

#### **4.3. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ** *Данаил Петров*

Рутинното хирургично лечение при пациенти с ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) не се препоръчва след негативните резултати от рандомизирано клинично проучване на Medical Research Council (UK), което сравнява лъчелечение и хирургия.<sup>1</sup> Друго рандомизирано проучване, проучващо ролята на оперативното лечение при болни, отговорили на 5 цикъла с *cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine* (CAV), не успява да докаже полза от последващата хирургична намеса в сравнение с консервативна терапия.<sup>2</sup> Понастоящем не съществуват проспективни проучвания, сравняващи химиотерапия или химиолъчелечение с неoadювантно химиолъчелечение, последвано от адювантна хирургия. Обаче ретроспективни и проспективни клинични проучвания показват, че оперативното лечение като част от мултимодален лечебен протокол води до подобрени прогноза и контрол на локални рецидиви,<sup>3</sup> включително до петгодишна преживяемост от 52% за стадии I-III.<sup>4</sup> Jones, et al.<sup>5</sup> прочуват 113

публикации по проблема и установяват, че 9 от тях най-добре дават отговор на въпроса за ролята на хирургията в лечението на ДКБК; те правят заключение, че хирургията е показана при пациенти със стадии I-II след детайлно стадиране, оптимално включващо медиастиноскопия. За задължителната морфологична верификация на медиастинални лимфни възли се използват и други хирургични методики (предна медиастиноскопия, VATS) или по-рядко – ендоскопски стадиращи методи с цел да се изключи окултно ангажиране.<sup>6</sup> Резултатите при пациенти в стадий III не се подобряват от оперативното лечение.<sup>5</sup> След радикална резекция (за предпочитане лобектомия със системни медиастинална лимфна дисекция) оперираните подлежат на адювантна химиотерапия.<sup>5,7</sup> При липса на метастази в лимфни възли пациентите се лекуват само с химиотерапия; при ангажиране на медиастинални лимфни възли е показана съчетана химиотерапия и облъчване на медиастинум.<sup>3</sup> Тъй като профилактичното краниално лъчелечение води до подобряване на интервала без болест и общата преживяемост при пълна ремисия, то трябва да бъде обсъдено след адювантна химиотерапия при радикално оперирани болни.<sup>8</sup> След доказване на ДКБК при интраоперативно експресно изследване на резециран паренхимен нодул следва да се пристъпи към лобектомия.<sup>5</sup>

**A**

При дребноклетъчен белодробен карцином не се препоръчва рутинно хирургично лечение.

**C**

След прецизно стадиране чрез образни и хирургични методи при пациенти с дребноклетъчен белодробен карцином в стадии I-II (T1-2 N0-1) може да се обсъди резекция, последвана от адювантна химиотерапия и профилактично краниално лъчелечение.



*Хирургично лечение при болни с дребноклетъчен белодробен карцином се препоръчва само в стадий I-II (T1-2 N0-N1) 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. *J Cardiothorac Surg* 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

#### 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.<sup>1,2</sup> Диагностицира се с физикални и образни изследвания (гръдна 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%.<sup>3</sup> При симптоматични пациенти (задух, гръдна болка) се обсъждат палиативни лечебни подходи. При лош пърформанс статус (PS) се предпочитат повтарящи се терапевтични торакоцентези.<sup>1,2</sup> 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.<sup>2</sup> 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%.<sup>1,2,4,5</sup> Прилага се с талков пудраж (чрез медицинска или видеоасистирана торакоскопия) или с талкова суспензия. След инстилация на суспензия се изисква едновременно клампиране на дрена, а снемането му се осъществява след 24-72 часа при липса на ексцесивна реакумулация > 250 ml/24h.<sup>1</sup> В проспективни рандомизирани изпитвания талковият пудраж превъзхожда суспензията с достоверна редукция на рецидиви.<sup>4,5</sup> Най-чест страничен ефект е плеврална болка; не се наблюдава увеличение на смъртност или усложнение със синдром на остър респираторен дистрес.<sup>6</sup> При мутилокулирани МПИ може да се опита с дренаж и интраплеврално приложение на фибринолитик (*Urokinase* – три дни по 100 000 IU дневно).<sup>7</sup> При затворен бял дроб (trapped lung) се обсъжда плевректомия/декортикация.<sup>4</sup>

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



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.







5

Лъчелечение



### 5.1. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Татяна Хаджиева, Румен Лазаров*

**Дефинитивно лъчелечение в стадий I.** Стандартното самостоятелно триизмерно конформално лъчелечение (3-ИКЛЛ) с дози до 40-60 Gy е с обезкуражаващи данни поради ниска петгодишна обща преживяемост (38%) при тумори под 2 cm, 22% – при тумори 2-3 cm, 5% – при тумори 3-4 cm и 0% – при по-големи тумори.<sup>1-4</sup> Прилаганите дози за самостоятелно лъчелечение (ЛЛ) (без химиотерапия) са 60-74 Gy. Биологични и статистически модели на туморния отговор при недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) показват, че дози 80-90 Gy биха довели до туморен контрол над 50%, но са извън технологичните възможности на 3-ИКЛЛ. От няколко години се въвежда термин *стереотактично аблативно ЛЛ* (САЛЛ), което позволява прилагане на биологично-еквивалентни дози (БЕД) 83 Gy до 150 Gy, в 3-8 фракции, въпреки че истинската БЕД все още не е добре изяснена.<sup>5</sup> Две проспективни мултицентрични проучвания в Европа и САЩ с тези схеми демонстрират тригодишен локален туморен контрол (ЛТК) 92-97%.<sup>1,2</sup> Независимо от високите дози, изразена токсичност се наблюдава в 5%. Мета-анализ на проучвания за САЛЛ показва петгодишна обща преживяемост 42% в сравнение с 10% от 3-ИКЛЛ.<sup>4</sup> Сравнения между оперирани и облъчени пациенти показват сходни резултати, въпреки че пациенти, подложени на ЛЛ, са с много по-изразени коморбидности и смъртност (една трета, недължаща се на карцином).<sup>5</sup>

Новият стандарт за лечение при неоперабилен по медицински показания НДКБК в стадий I е САЛЛ.<sup>6,7</sup> От нерандомизирани проучвания се вижда, че САЛЛ превъзхожда 3-ИКЛЛ при пациенти с НДКБК с висок риск. На популационно ниво въвеждането на САЛЛ показва тенденция за разширяване на приложението му поради повишена преживяемост<sup>3</sup>; на индивидуално ниво методът демонстрира намаляване на токсичния профил и усложненията.<sup>1-5,7</sup> Сериозни лъчеви последици са фрактури на ребра, невropатия и т.нар. токсичност на гръдна стена. Поради категорично по-добрите резултати от САЛЛ при над 2000 болни, не са планирани и провеждани рандомизирани проучвания.<sup>6,8-12</sup>

С нарастване на индикациите за приложение на протонна терапия две-петгодишният локален туморен контрол (ЛТК) варира от 87% до 57%, а общата преживяемост е респ. 74% до 31%; 10% от болните се развиват лъчеви пулмонити.<sup>4</sup> Терапията с тежки йони (на въглерод) в едри фракции дава сходни резултати. До поява на по-големи проучвания, оценяващи икономическата ефективност, този метод се счита за експериментален.<sup>4</sup>

За НДКБК в стадий I стандартно лечение остава оперативният метод.<sup>6</sup> Проучвания сравняват ефекта на САЛЛ и хирургия: в стадий I резултатите след САЛЛ и лобектомия са еднакви – 92% петгодишна обща преживяемост (72% за IA и 62% за IB).<sup>8,9</sup> Подобни данни докладва Холандската школа.<sup>9</sup> В проучване, базирано на т.нар. двойно-обоснован анализ (match pair analysis-сравняване на болни, подложени на САЛЛ и операция, със сходни характеристики), прилагането на модел на *Markov* изравнява ефекта от двата вида лечение при еднакво качество на живот.<sup>11</sup> Затова NCCN препоръчва САЛЛ при пациенти, които са с недобра белодробна функция, над 75 години, неподходящи за ограничена (сублобарна) резекция и с хирургичен риск  $\geq 4\%$ .<sup>6</sup> Трудности за преценка на индикациите са: необходимост от изключително прецизно стадиране, което да изключи медиастинални метастази, технологично труден метод, бавно извяващ се резултат, усъвършенстване на

образните методи за оценка на резултата след САЛЛ.<sup>12</sup> Стандарт за предлъчево стадиране е позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).<sup>12</sup> Все още липсва яснота за оптимална доза и брой фракции; те зависят от големина на тумор (облъчван обем), алгоритъм на планиране и предстояща хирургия. Дозата зависи от т.нар. стратегия, адаптирана към риска, сравняваща ефект с токсичност. Очакват се резултати от проучвания RTOG 0915 и RTOG 0813.<sup>13</sup>

Конвенционалното 3-ИКЛЛ остава стандарт при неоперабилни пациенти, макар със сравнително ниски клинични резултати (виж *Ръководство MOPE 2010*). Все по-малко практическо приложение показва популярният в Англия метод за ускорено хиперфракционирано облъчване<sup>15</sup> (виж *Ръководство MOPE 2010*).

**Лъчелечение в стадий II-III.** Въз основа на мета-анализ и системен анализ на библиотеката Cochrain ръководството на NCCN приема едновременното лъчехимиолечение

(ЛХЛ) за стандарт при неоперабилен авансирал НДКБК.<sup>6, 16, 17</sup> При болни, неподходящи за едновременно ЛХЛ, алтернатива е самостоятелно ЛЛ (със значително по-малък ефект), евентуално с последваща химиотерапия.<sup>13</sup> При невъзможност за комбинирани режими алтернатива е ускорено хиперфракционирано ЛЛ.<sup>15</sup>

**Дози и техника.** При 3-ИКЛЛ дозите в тумора трябва да са поне 60 Gy. Индикациите за САЛЛ зависят от разположението на тумора. Прието е да се избягва САЛЛ при пациенти с централни тумори под 2 cm по радиобиологични съображения за гръбначен мозък, трахея, хранопровод или да се използват повече на брой фракции. Ръководството на NCCN предлага за САЛЛ таблици за подходящи дози (25-70 Gy), фракции (1-10) и толерантни дози в зависимост от обеми на облъчване на рискови органи около тумора.<sup>6</sup> За конвенционално 3-ИКЛЛ виж *Ръководство MOPE 2010*.

<b>А</b>	Дефинитивно едновременно лъчехимиолечение се препоръчва като стандарт на лечебен избор при пациенти в неоперабилен стадий II и в стадий III.
<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Стереотактично аблативно лъчелечение в единични фракции се препоръчва като алтернатива в стадий I при пациенти, неоперабилни по медицински противопоказания, отказващи хирургия или с висок хирургичен риск (над 75-годишна възраст, лоши функционални показатели и ограничения за лобектомия).</li> <li>■ Самостоятелно лъчелечение се препоръчва като алтернатива на хирургично лечение при неоперабилни пациенти в стадий II-III, противопоказани за едновременно лъчехимиолечение.</li> <li>■ За прецизно планиране на лъчелечебния обем се препоръчва позитронноемисионна томография с компютър-томография.</li> <li>■ Конвенционално триизмерно конформално лъчелечение не се препоръчва като радикална алтернатива на стереотактично аблативно лъчелечение.</li> </ul>



- **Стереотактично аблативно лъчелечение се препоръчва само при технологични, финансови и експертни възможности на лъчелечебния център.**
- **При всяка лъчелечебна техника е задължително контролиране на лъчелечението чрез образи и проследяване на дихателните движения; необходима е верификация в реално време и осигуряване на контрол на качеството на лъчелечение.**
- **Преди лъчелечение трябва да се извърши функционално изследване на дишане и оценка на пърформанс статус.**
- **Ефективни препоръчителни дози за рутинна практика с триизмерно конформално лъчелечение са 55-74 Gy или техен биологичен еквивалент при хипофракционирание.**
- **При тумори в съседство с първичен или вторичен бронх трябва да се избягва лъчелечение с високи дози и единични фракции поради висока токсичност и риск от симптоматична бронхиална стеноза.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Timmerman R, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070-1076
2. Baumann P, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I nonsmall-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3290-3296
3. Palma D, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5153-5159
4. Grutters JPC, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95: 32-40
5. Park C, et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 847-52
6. NCCN Guidelines Version 1.2013
7. Lanni TB Jr, et al. Stereotactic radiotherapy reduces treatment cost while improving overall survival and local control over standard fractionated radiation therapy for medically inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 494-498
8. Onishi H, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1352-1358
9. Lagerwaard FJ, et al. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy in patients with potentially operable stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83 (1): 384-53
10. Grills IS, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 928-935
11. Louie AV, et al. Stereotactic body radiotherapy versus surgery for medically operable Stage I non-small-cell lung cancer: A Markov model-based decision analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Oct 5

12. Kevin S. Stereotactic body radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2012; 79 (Suppl 1): S26-S31
13. Radiation Therapy Oncology Group: Active Protocols, 2010. <http://www.rtog.org/members/active.html>
14. Grills IS, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 928-35
15. Bentzen SM, et al. Updated data for CHART in NSCLC: further analyses. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 55 (1): 86-87
16. Aupérin A, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-2190
17. O'Rourke N, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002140

**5.2. ПРОФИЛАКТИЧНО КРАИАЛНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ**

*Татяна Хаджиева, Лена Маринова*

Над 50% от пациентите с дребноклетъчен белоробен 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.<sup>1</sup> 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%).<sup>2-4</sup> Ретроспективно проучване при пациенти в ограничен стадий отчита подобрена две-, пет- и десетгодишна преживяемост.<sup>5</sup> 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%.<sup>6,7</sup> 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 ако ПКЛЛ се проведе след завършване на химиотерапия или при реализиране на по-ниски ДОД.

<b>A</b>	Профилактично краниално лъчелечение се препоръчва при пациенти с ограничен или разпространен стадий след добър отговор от химиотерапевтично лечение (пълна или частична ремисия).
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Профилактично краниално лъчелечение се препоръчва при пациенти в ранен стадий след операция и адювантна химиотерапия.</li> <li>■ 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.</li> </ul>
<b>D</b>	Профилактично краниално лъчелечение не се препоръчва едновременно със системна химиотерапия поради висок риск от късна лъчева мозъчна токсичност.



Профилактично краниално лъчелечение се препоръчва при пациенти с 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: 183-190
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; 1 (5): 748-754
4. Kotalik 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): 664-672.
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 an Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009; 27: 78-84
8. Le Pechoux C, et al. Standart-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
9. NCCN Guidelines Version 2.2013 Panel Members Small Cell Lung Cancer



**5.3. ПАЛИАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ***Татяна Хаджиева*

Палиативното лъчелечение (ЛЛ) при метастазирал белодробен карцином (БК) цели подобряване и запазване на качеството на живот.<sup>1</sup>

*Лъчелечение при диспнея, кашлица и кръвохрак.* Насочено е към потискане на локална симптоматика като медиастинален синдром, диспнея, кръвохрак, бронхиална обтурация, болки и спешни състояния при далечно метастазирание (мозъчно, костно или висцерално). Рандомизирани проучвания не доказват предимство на непосредствено палиативно ЛЛ при минимална симптоматика пред отложено палиативно ЛЛ при изявиени симптоми.<sup>1</sup> Препоръчва се еднократна доза от 10 Gy или 16-17 Gy, реализирани в две лъчеви фракции. Съпоставим е ефектът и след обща огнищна доза (ООД) – 20 Gy в 5 фракции.<sup>1</sup> Палиативното перкутанно ЛЛ подобрява симптомите при значителна част от пациентите, в най-голяма степен при кръвохрак (68%), кашлица (54%) и болка (51%). При повече от 90% има странични усложнения (дисфагия, гадене, повръщане, пневмонити, белодробни кръвоизливи, фистули), което дава основание за отлагане на ЛЛ до проява на по-значима симптоматика. Няма висока степен на доказателствена медицина за приложение на високи дози в големи фракции. Агресивно палиативно лъчехимиолечение е свързано с повишена токсичност и също няма предимства пред конвенционално палиативно ЛЛ.<sup>1</sup> Ендобронхиална брахитерапия не е с доказан принос за подобряване на симптомите и/или удължаване на обща преживяемост (ОП)<sup>2</sup> (виж *Ръководство MOPE 2010*). В ход са проучвания, прилагачи радиохирургия, без все още да има доказателства<sup>1</sup> (виж *Ръководство MOPE 2010*).

*Лъчелечение при мозъчни метастази.* Прилага се тотално лъчелечение на главен мозък (ТЛЛГМ) или локално ЛЛ, или двете в комбинация. При една до три единични метастази и такива с размер до 3.5 cm радиохирургия е алтернативен метод на неврохирургия.<sup>1</sup>

*Тотално лъчелечение на главен мозък.* Прилага се при недребноклетъчен белодробен карцином с множествени мозъчни метастази или след хирургична резекция на солитарна метастаза.<sup>3,4</sup> При метастази в област като продълговат мозък се препоръчва ТЛЛГМ. Две големи рандомизирани проучвания и един системен анализ с мета-анализ доказват, че прибавянето на свързодозирание чрез радиохирургия към ТЛЛГМ значимо повлиява туморния контрол и качеството на живот в сравнение само с ТЛЛГМ.<sup>5,6</sup> Препоръчителна лъчева доза е 10 фракции с дневна огнищна доза (ДОД) – 3 Gy. Други схеми на фракционирание са ДОД – 1.6-6 Gy (до еквивалентна лъчева доза 30-40 Gy); най-често 5 фракции с ДОД – 4 Gy и конвенционално фракционирание (20 фракции с ДОД – 2 Gy). Едрофракционирано ЛЛ (с ДОД над 3 Gy) не се препоръчва при данни за вътречерепно налягане над 1 диоптър. Абсолютни противопоказания са лош пърформанс статус (ECOG 4 или *Karnofsky PS* < 50) и повишено вътречерепно налягане – 3 диоптъра. Относителни противопоказания са повишено вътречерепно налягане ≤ 2 диоптъра и масивни солитарни метастази. Лечебният изход е подобрена неврологична симптоматика до 2.5 седмици (50%) и до 4 седмици (75%) без да се подобрява ОП (средно 2.5-5.3 месеца).<sup>7</sup>

*Радиохирургично лъчелечение на мозъчни метастази (радиооблация).* Показано е при солитарни мозъчни метастази (до три броя) без друго далечно метастазирание и при локален туморен контрол. Прилага се обща огнищна доза (ООД) – 12-20 Gy в 3-4

фракции или еднократно с ООД – 30 Gy. Няма клинични проучвания, сравняващи радиохирургия с неврохирургия.<sup>7</sup> Безспорно предимство на радиохирургията е, че е безкръвна и се лекуват недостъпни за операция метастази. Поради висок риск от мозъчна 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.<sup>7, 8</sup> Добавяне на химиотерапия към хирургия и ЛЛ нямат принос към ОП и се препоръчва само в клинични проучвания.<sup>7</sup>

*Лъчелечение при костни метастази.* Най-честа локализация е таз, прешлени, ребра и крайници. Основен подход е обезболяващо ЛЛ, операция или системно приложение на бифосфонати.<sup>9</sup> Подходът се разделя в зависимост от това дали костните метастази са усложнени или неусложнени: при неусложнени единични метастази се препоръчва локално перкутанно ЛЛ, което подобрява симптомите в 60-80%. Не е необходимо облъчване с високотехнологична апаратура, но при възможност е уместно избирателно прилагане за снижение на риск от късни лъчеви промени. След проучване на различно фракциониране на ЛЛ (от конвенционално 20 по 2 Gy до еднократно 8-10 Gy) за стандарт е прието облъчване с единична доза 8 Gy, която има еднакъв ефект за поява на патологични фрактури, компресия на гръбначен мозък, време за овладяване на болка, ползване на опиоидни аналгетици, качество на живот и остра токсичност.<sup>10</sup> Сред лъчетерапевтите се наблюдава консервативност към единичната фракция по различни, предимно финансови причини.<sup>10</sup> Последните препоръки на ASTRO са за намаляване на броя на фракциите максимално до четири.<sup>10</sup> Според мултицентрични проучвания палиативното ЛЛ осигурява дълготрайно обезболяване без разлика от дозата за фракция.<sup>10, 11</sup> При множествени метастази с болков синдром, неповлияващ се от перкутанно ЛЛ, аналгетици или бифосфонати, се препоръчват радиофармацевтици.<sup>10</sup> Възможно е

прилагане на радионуклиди едновременно с перкутанно ЛЛ, поради различни механизми на действие.<sup>10</sup> Заедно с палиативно ЛЛ се въвежда прилагане на нови системни агенти, които възстановяват костната маса.<sup>12</sup> При метастази, усложнени с фрактура или мекотъканна маса, няма доказателства за размер на дозова фракция, но в практиката се използват или 8 Gy, или 4 по 5 Gy.<sup>10, 11</sup> При заплашваща фрактура е показана остеосинтеза, предшестваща палиативно ЛЛ или друг хирургичен подход.<sup>10</sup>

*Лъчелечение при компресия на гръбначен мозък.* Това е спешно състояние в онкологията, изискващо незабавно лечение за неврологично възстановяване и стабилизация, предотвратяващи параплегия. Състоянието налага мултидисциплинарен подход.<sup>10</sup> Следоперативно ЛЛ след декомпресивна неврохирургия има по-добър ефект от самостоятелно ЛЛ.<sup>13</sup> Лъчевата доза и фракционирание са подобни на тези при костни метастази. Възстановяването на неврологична симптоматика зависи от продължителността ѝ на изява (под 14 дни); рядко е при пълна парализа с давност над един месец. Продължителността на лечебния ефект зависи и от фракционирането на дозата: най-бързо и добро повлияване се отчита след едро фракционирание (1-2 по 8 Gy).<sup>15</sup> Лъчелечение в комбинация с високи дози *dexamethasone* е основен подход за подобряване или запазване на неврологични функции и борба с болката. Оперативният метод за декомпресия чрез ламинектомия има предимство при симптоматична спинална нестабилност или компресиращи костни фрагменти, при рецидив след ЛЛ и прогресия на неврологична симптоматика по време на ЛЛ. Радиохирургията все още не е доказала предимство и се предпочита при нужда от повторно лъчелечение.<sup>15</sup> 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.<sup>13-15</sup> Полутелесно облъчване се препоръчва при множествени метастази в страни, които нямат достъп до радиофармацевтици или при противопоказания.<sup>16</sup>

*Лъчелечение при синдром на горна празна вена (медиастинален синдром).* Синдромът по-често се среща при дребноклетъчен белодробен карцином.<sup>1</sup> Палиативното третиране включва системно прилагане на кортикостероиди (*dexamethasone*) или ЛЛ (по-често при недребноклетъчен карцином), или химиотерапия (по-често при дребноклетъчен карцином). Най-бърз ефект се постига чрез поставяне на стент, който е с по-висока ефективност от палиативна химиотерапия и/или ЛЛ. Няма данни за ефекта от палиативно ЛЛ след поставяне на стент. Палиативно ЛЛ е противопоказано без предварителна подготовка. При първичен медиастинален синдром без далечно метастазирание

се отчитат добри резултати – 25% едногодишна и 10% тригодишна преживяемост, съпоставими с ефекта при случаи без синдром на горна празна вена.<sup>16, 17</sup>

*Лъчелечение на чернодробни метастази.* Наличието на чернодробни метастази предопределя кратка обща преживяемост. С високотехнологично лъчелечение (стереотактична радиохирургия) се създават възможности за въздействие върху органичен брой метастази и съобразяване с ниския толеранс на черния дроб и близкостоящия бъбрек. Все още няма данни с високо ниво на доказателственост.<sup>17, 18</sup>

**В**

- След хирургия на солитарни или до четири броя мозъчни метастази се препоръчва тотално лъчелечение на главен мозък и свръхдозирание с радиохирургия.
- При неоперабилна солитарна мозъчна метастаза се препоръчва тотално лъчелечение на главен мозък и свръхдозирание с радиохирургия или само радиохирургия.
- Палиативно торакално лъчелечение се препоръчва при пациенти, неподходящи за едновременно лъчехимиолечение, с лош пълформанс статус (ECOG PS > 2), загуба на тегло над 10%, разпространен стадий и тежки симптоми (препоръчвани дози – 10 Gy еднократно, 16-17 Gy в две фракции и четири фракции по 5 Gy).
- При костни метастази се препоръчва палиативно лъчелечение с дози 1 по 8 Gy и 4 по 5 Gy, по рядко 10 по 3 Gy.
- При компресия на гръбначен мозък се препоръчва палиативно лъчелечение с дози 1-2 по 8 Gy или 4 по 5 Gy.

**С**

Палиативно лъчелечение на първичен тумор се препоръчва само при поява на тежка степен на кръвохрак, задух и болка.



- Във всички лечелечбни центрове в България технически е възможно провеждане на конвенционално торакално палиативно лечение.
- Тотално лечение на главен мозък може да се проведе във всички центрове, оборудвани с мегаволтова апаратура.
- Радиохирургично лечение е възможно само в центрове с подходяща техника и опит.
- Преди палиативно лечение на синдром на горна празна вена е препоръчителна подготовка с кортикостероиди и химиотерапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rodrigues G, et al. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2011; 1: 60-71
2. Cardona AF, et al. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD004284
3. 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
4. Linskey ME, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96 (1): 45-68
5. McPherson CM, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neurooncology* 2010; 12: 711-719
6. Kocher M, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2010; 29: 134-141
7. Kalkanis SN, Linskey ME. Evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of patients with metastatic brain tumors: introduction. *Neurooncology* 2010; 96 (1): 7-10
8. Gupta T. Stereotactic radiosurgery for brain oligometastases: good for some, better for all? *Ann Onc* 2005; 16: 1749-1754
9. Chang EL, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037-1044
10. Lutz S, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 965-976
11. Chow E, et al. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 82 (5): 1730-1737
12. Van Poznak C, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update: Recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Oncol Pract* 2011; 7: 117-121
13. Rades D, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3597-3604
14. Maranzano E, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; 93 (2): 174-179
15. Pennathur A, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of lung neoplasm: Experience in 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1594-1600.
16. IAEA human health reports no. 2 Radiotherapy in palliative cancer care: development and implementation. IAEA, 2012
17. Lutz S. Recent advances in palliative radiotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 77-79
18. Lee MT, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1585-1591

6

## Системна лекарствена терапия



### 6.1. ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

#### 6.1.1. Първа линия системна терапия при стадий III и IV

Владимир Канарев, 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 III и IV).<sup>1,2</sup> 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 платинови 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 *gemcitabine*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *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%.<sup>3,4</sup> Данни от няколко рандомизирани клинични проучвания<sup>6</sup> и няколко системни обзора<sup>7,8</sup> доказват, че химиотерапията е достигнала плато на ефективност в лечението на авансирал НДКБК. Според препоръки на ASCO за лечение на стадий IV химиотерапията се преустановява при прогресия на болестта или след четири цикъла при

липса на обективен отговор. При лечебен ефект двойна платинова комбинация не трябва да се прилага повече от шест цикъла.<sup>2</sup> Препоръките се подкрепят от няколко клинични изпитвания върху зависимост от продължителността на ХТ.<sup>9,10</sup> Няколко мета-анализи показват, че комбинирани режими с трета генерация цитостатици, несъдържащи платинови препарати, демонстрират по-нисък обективен отговор, но близка честота на обща преживяемост (ОП). Резултати от рандомизирани клинични проучвания показват, че хистологията на тумора може да се използва за предиктивен фактор, определящ вида на ХТ.<sup>11</sup> Клинично проучване фаза III, сравняващо *pemetrexed/cisplatin* спрямо *gemcitabine/cisplatin*, установява, че преживяемостта е сигнификантно по-добра при болни с непlosкоклетъчна 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.<sup>12</sup> При възрастни болни и пърформанс статус по ECOG – 2 по правило се препоръчва монотерапия, но при подбрани пациенти се предпочита 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 съдовоендотелен 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).<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> В последващи фаза III проучвания е доказано, че добавяне на *bevacizumab* към всякакъв стандартен платина-базиран режим на ХТ достоверно удължава ОП до 19.8 месеца.<sup>23-25</sup>

*Cetuximab* (моноклонално антитяло срещу рецептор на епидермален растежен фактор *EGFR*) е проучен при болни с авансирал НДКБК, получаващи режим *cisplatin/vinorelbine*<sup>15</sup>; достоверно се удължава ОП до 11.3 срещу 10.1 месеца при болни, получаващи *cetuximab* към ХТ, но този резултат се приема за клинично незначим. Мета-анализ на четири рандомизирани клинични проучвания фаза II/III с *cetuximab* показва сигнификантно подобрене на обективен отговор ( $p = 0.010$ ), ПБП ( $p = 0.036$ ) и ОП ( $p < 0.001$ ).<sup>16</sup> *Gefitinib* е тирозин-киназен инхибитор, който в няколко фаза III клинични проучвания доказва висока ефективност при тумори с активиращи *EGFR*-мутации: сравнен със стандартен платинов дублет, постига дос-


товерно по-добри резултати на обективен отговор и ПБП.<sup>17, 20-22</sup> *Erlotinib* е тирозин-киназен инхибитор, който във фаза III рандомизирани клинични проучвания, сравнен със стандартен платинов дублет при пациенти с *EGFR*-активиращи мутации, сигнификантно подобрява ПБП и контрола на болестта, независимо от хистология, пол, възраст, стадий и статус на тютюнопушене.<sup>18, 19</sup> *Afatinib* е необратим блокер на семейството на ErbB-рецепторите, който във фаза III рандомизирано клинично изпитване (LUX LUNG-3), сравнен със стандартен платинов дублет (*cisplatin/pemetrexed*) при пациенти с аденокарцином и *EGFR*-активиращи мутации, сигнификантно подобрява ПБП до 13.6 месеца.<sup>27</sup> Фаза III проучване и ретроспективен анализ показат предимство за ПБП от терапия с ALK-инхибитор *crizotinib* в сравнение с химиотерапия при пациенти с ALK-позитивен статус.<sup>26</sup>

**A**

- Платина-съдържаща химиотерапия се препоръчва при авансирал недребноклетъчен белодробен карцином с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1).
- При болни с неплоскоклетъчен недребноклетъчен карцином се препоръчва *pemetrexed* (предпочита се пред *gemcitabine*).
- При неплоскоклетъчен недребноклетъчен карцином и липса на противоопоказания се препоръчва добавяне на *bevacizumab* към стандартни платина-базирани химиотерапевтични режими; препоръчва се прилагане на *bevacizumab* до прогресия на болестта.
- За първа линия терапия при болни с пърформанс статус ECOG 0-1 се препоръчва комбинация от два цитостатика; препоръчват се режими с платинов препарат.
- За първа линия цитостатична терапия се препоръчват *cisplatin* или *carboplatin*, комбинирани с цитостатици от трета генерация: *gemcitabine*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *pemetrexed* и *vinorelbine*.
- Ако платинова терапия е противопоказана, се препоръчва комбинирана химиотерапия с трета генерация цитостатици, несъдържаща платина (*paclitaxel/gemcitabine*) или монотерапия.
- При тумори с активиращи *EGFR*-мутации се препоръчва първа линия терапия с тирозин-киназни инхибитори (*erlotinib*, *gefitinib*).



В	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При белодробен аденокарцином с активиращи <i>EGFR</i>-мутации се препоръчва първа линия терапия с тирозин-киназния инхибитор <i>afatinib</i>.</li> <li>■ При пациенти с тумори, позитивни за <i>ALK</i>-преустройства, се препоръчва <i>crizotinib</i>.</li> <li>■ При възрастни и болни с пърформанс статус ECOG 2 се препоръчва цитотоксична монотерапия.</li> <li>■ За оптимален брой на първа линия химиотерапия се препоръчват четири цикъла и при обективен отговор не се препоръчват повече от шест цикъла.</li> <li>■ При пациенти с пърформанс статус ECOG 3-4 се препоръчва провеждане на най-добри поддържащи грижи.</li> </ul>
D	<p>При болни с пърформанс статус ECOG 3 и с тумори, позитивни за активиращи <i>EGFR</i>-мутации, се препоръчва лечение с тирозин-киназни инхибитори (<i>erlotinib, gefitinib</i>).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При всички пациенти с напреднал недребноклетъчен белодробен карцином, подлежащи на лекарствено лечение, трябва да бъде проведено молекулярнопатологично изследване (<i>EGFR, ALK, KRAS</i>).</li> <li>■ Всички пациенти с напреднал неплоскоклетъчен недребноклетъчен белодробен карцином трябва да получават първа линия химиотерапия, ако нямам противопоказания.</li> <li>■ Първа линия терапия за недребноклетъчен белодробен карцином стадий IV и пърформанс статус 0-1 трябва да включва платина-съдържаща двойна комбинация.</li> <li>■ При пациенти с пърформанс статус ECOG 2 се провежда монокимиотерапия.</li> </ul>
---	--

## 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 nonsmall-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. 13<sup>th</sup> WCLC 2009; A3.7.
17. Mok T, et al. Gefitinib of carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1018-1022
18. Zhou, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-742
19. Rossel, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 329-746
20. Han JY, et al. First-SIGNAL: First-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1122-1128
21. Maemondo M, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-2388
22. Mitsudomi T, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-128
23. Crinò L, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (8): 733-740
24. Kosty MP, et al. EMCC 2011; Poster 009
25. Paz-Ares L, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lancet Oncol* 2012; 30(18S): Abstract LBA7507
26. Shaw AT, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004-1012
27. Yang JC-H, et al. ASCO 2012: Abstract LBA7500


### 6.1.2. Поддържаща лекарствена терапия

Владимир Канарев, Красимир Койнов

Трета генерация цитостатици и таргетни агенти, приложени самостоятелно, показват ефективност и добра поносимост, позволяващи продължително лечение без развитие на кумулативна токсичност, което предполага използването им като поддържащо лечение. Превключващо поддържащо лечение се отнася за включване на медикамент, неприлаган в първа линия химиотерапевтичен (ХТ) режим, а продължаващо поддържащо лечение се отнася за продължаване на един от медикаментите, включени в първа линия химиотерапевтичен режим след 4-6 цикъла и липса на прогресия. *Paclitaxel* е проучен в две клинични проучвания<sup>1, 2</sup>, а *vinorelbine* – в едно<sup>3</sup>, но резултатите не дефинират ясно ролята им в поддържащата терапия. В друго проучване 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 срещу 2 месеца) и несигнификантно подобрене на обща преживяемост (ОП) (10.2 срещу 8.1 месеца).<sup>4</sup>

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 срещу 9.7 месеца).<sup>5</sup> Данни от фаза III клинично проучване с *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 срещу 2.6 месеца), така и ОП (13.4 срещу 10.6 месеца).<sup>6</sup> Подгрупов анализ показва по-добра петмесечна преживяемост при пациенти с непlosкоклетъчна хистология (15.5 срещу 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-синтетаза (TS) в различни хистологични подтипове.<sup>7, 14</sup> *Bevacizumab* (моноклонално анти тяло срещу съдовоендотелен растежен фактор, *VEGF*), комбиниран със стандартни ХТ-дублети, достоверно подобрява обективния отговор, ПБП и ОП на болни с авансирал непlosкоклетъчен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК), когато се продължи като поддържащо лечение до прогресия или до неприемлива токсичност.<sup>8, 15-17</sup> В друго изпитване *cetuximab* (моноклонално анти тяло 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.<sup>9</sup> Липсват данни, сравняващи поддържащо лечение с *bevacizumab* или *cetuximab* спрямо преустановяване на химиотерапия. В японско проучване болни с авансирал НДКБК (стадий IIIВ/IV) получават шест или три цикъла химиотерапия с платина-съдържащ дублет, последвани от *gefitinib* до прогресия на болестта – отчита се достоверно подобрене на ПБП за пациенти, провели поддържащо лечение с *gefitinib*; подгрупов анализ установява, че болни с аденокарцином и *gefitinib* имат достоверно по-добра ОП спрямо тези само с химиотерапия.<sup>10</sup> Ролята на *erlotinib* като поддържаща терапия е проучена в няколко фаза III рандомизирани клинични изпитвания. Групата с *erlotinib* демонстрира по-добър контрол на болестта на дванадесета седмица (40.8% срещу 27.4%), достоверно подобрене на ПБП (12.3 срещу 11.1 седмици) и ОП (12 срещу 11 месеца).<sup>11</sup> Друго 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 срещу 3.7 месеца).<sup>12</sup> Фаза III проучване доказва, че при поддържащо лечение с *erlotinib* се отчита 47% подобрене в ПБП и 39% подобрене в ОП, без значение на хистологичен подтип, мутационен статус, пол и възраст.<sup>18</sup> При пациенти, понесли тежко първа линия химиотерапия или предпочитали почивка, алтернатива е проследяване и навременно започване на втора линия.<sup>13</sup>

<b>A</b>	При липса на прогресия след след четири-шест цикъла от първа линия химиотерапия с платина-съдържащ режим плюс <i>bevacizumab</i> се препоръчва продължаваща поддържаща терапия с <i>bevacizumab</i> .
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ При липса на прогресия след след четири-шест цикъла от първа линия химиотерапия с платина-съдържащ режим с <i>pemetrexed</i> се препоръчва продължаваща поддържаща терапия с <i>pemetrexed</i>.</li><li>■ При липса на прогресия след четири-шест цикъла от първа линия химиотерапия с платина-съдържащ режим с <i>pemetrexed</i> и <i>bevacizumab</i> се препоръчва продължаваща поддържаща терапия с <i>pemetrexed</i> плюс <i>bevacizumab</i>.</li><li>■ При недребноклетъчен белодробен карцином, непрогресирал след четири-шест цикъла от първа линия химиотерапия с платина-съдържащ режим, се препоръчва превключваща поддържаща терапия с <i>pemetrexed</i> (неизползван на първа линия при неплоскоклетъчна хистология) или с <i>erlotinib</i>.</li><li>■ При плоскоклетъчен хистологичен подтип с липса на прогресия след четири-шест цикъла от първа линия химиотерапия с платина-съдържащ режим се препоръчва превключваща поддържаща терапия с <i>docetaxel</i>.</li></ul>
	При пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином, непрогресирал след четири-шест цикъла от първа линия химиотерапия, може да се прилага поддържаща терапия до прогресия или до неприемлива токсичност – превключваща или продължаваща.

## 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, double-blind, 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 IIIb 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 nonsmall 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
14. Paz-Ares L, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247-255
15. Crinò L, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (8): 733-740
16. Kosty MP, et al. EMCC 2011; Poster 009
17. Paz-Ares L, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pemetrexed (pem) plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lancet Oncol* 2012; 30(18S): Abstract LBA7507
18. Coudert B, et al. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2011; 23 (2): 388-394

### 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.<sup>1,2</sup> Провежда се като монотерапия, базирана на данни от клинични проучвания: *docetaxel*, *paclitaxel*, *erlotinib* и *gefitinib*.<sup>3-8</sup> *Docetaxel* е с доказано превъзходство спрямо най-добрите поддържащи грижи (НДПГ) по отношение на обща преживяемост и време до прогресия и спрямо *vinorelbine* и *ifosfamide* по отношение на степен на обективен отговор, време до прогресия, едногодишна преживяемост и контрол на симптоми.<sup>3,4</sup> *Docetaxel* се прилага в курсова доза 75 mg/m<sup>2</sup> през триседмичен интервал.<sup>9-11</sup> *Paclitaxel* е с доказани сходни резултати спрямо *docetaxel* по отношение на степен 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).<sup>5,6</sup> *Paclitaxel* превъзхожда *docetaxel* при неплюмокарцином подтип на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК)<sup>12</sup>, а когато се прилага

след първа линия с *cisplatin/gemcitabine*, показва превъзходство в средна обща преживяемост.<sup>13</sup> Прилага се със задължителна допълнителна медикация (фолиева киселина и витамин В<sub>12</sub>) в доза 500 mg/m<sup>2</sup> през триседмичен интервал.<sup>5,17</sup> 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).<sup>7,14-16</sup> Появата на обрив корелира с по-добра преживяемост.<sup>7,18</sup> Прилага се перорално в дневна доза 150 mg. *Gefitinib* демонстрира преживяемост, сходна с *docetaxel*, и се прилага перорално в дневна доза 250 mg.<sup>8,19</sup>

Втора линия лекарствена терапия се провежда до прогресия или неприемлива токсичност. Изборът на лечение трябва да бъде индивидуализиран, базиран на клинични и молекулярни 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.<sup>7,14</sup> Липсват доказателства за използване на цитотоксичен медикамент за трета линия.

**В**

- За втора линия системна лекарствена терапия се препоръчва монотерапия с *docetaxel*, *pemetrexed*, *erlotinib* или *gefitinib*.
- *Pemetrexed* се препоръчва за втора линия химиотерапия при пациенти с неплоскоклетъчен недребноклетъчен карцином.
- *Erlotinib* се препоръчва за втора линия лекарствена терапия (независимо от пол, хистология, тютюнопушене, раса и активиращи *EGFR*-мутации).
- *Gefitinib* се препоръчва за втора линия лекарствена терапия при тумори с активиращи *EGFR*-мутации.
- За трета линия лекарствена терапия се препоръчва *erlotinib* (независимо от пол, хистология, тютюнопушене, раса и активиращи *EGFR*-мутации).



- *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.*

**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

*Владимир Канарев, Светлана Ганчева*

Основен стандарт в лечение на пациенти с ограничен стадий (ОС) 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).<sup>1-3</sup> В клиничната практика *cisplatin* се заменя с *carboplatin* за редукция на риск от гастроинтестинална, невро- и нефротоксичност. При ОС приложението на *carboplatin* не е достатъчно проучено и следва да се осъществява при наличие на сериозни контраиндикации за *cisplatin*.<sup>4,5</sup> Съществуват достатъчно доказателства за еквивалентност на *cisplatin* и *carboplatin* при разпространен стадий (РС), където *carboplatin* е приемлива алтернатива.<sup>6</sup> Проспективно рандомизи-

рано клинично проучване (фаза III) сравнява ефективност на *cisplatin/etoposide* спрямо *cyclophosphamide/etoposide/vincristine* (CEV) при болни с ОС, получили ЛЛ (от трети терапевтичен цикъл), с профилактично краниално лъчелечение (ПКЛА) при постигнатата 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.<sup>7</sup> За преодоляване на множествена лекарствена резистентност (МАР) е изпробван алтерниращ подход на приложение на химиотерапевтични режими, който не доказва предимство.<sup>8,9</sup> Използване на поддържаща химиотерапия след 4 до 6 цикъла на стандартен терапевтичен режим води до несигнификантно удължаване на преживяемост без прогресия (ПБП) и не подобрява ОП.<sup>10,11</sup> При около 60% от пациенти с контролирана болест съществува риск от мозъчни метастази, който може да се редуцира с 50% при приложение на ПКЛА<sup>12,13</sup>; мета-анализ показва, че ПКЛА води до достоверна редукция на риск от рецидив в централна нервна система, удължавайки ПБП, ОП и тригодишна преживяемост (от 15% на 21%).<sup>14,15</sup>

<b>A</b>	За първа линия при ограничен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином се препоръчва платина-базирана химиотерапия (с едновременно лъчелечение) с <i>etoposide</i> .
<b>B</b>	За първа линия химиотерапия не се препоръчва приложението на повече от четири до шест цикъла.

## 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 standart-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 prophylactic cranial irradiation (PCI) for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Proc ASCO* 1994; 13

## 6.2.2. Системна терапия при разпространен стадий

*Владимир Канарев, Светлана Ганчева*

Химиотерапия (ХТ) е основен стандарт за лечение на разпространен стадий (РС), 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. <sup>1</sup> Комбинацията *cisplatin/etoposide* е основна първа линия на лечение и предимствата ѝ са потвърдени с два мета-анализа на 57 клинични проучвания. <sup>2-4</sup> *Carboplatin* е приемлива алтернатива на *cisplatin* при пациенти със сърдечносъдови болести (контраиндикация за активна хидратация) или компрометирана бъбречната функция. <sup>5</sup> 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 фаза III рандомизирани проучвания. <sup>6-8</sup> В едно фаза III рандомизирано проучване комбинаци-

ята *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. <sup>9</sup> В няколко рандомизирани проучвания се сравнява *cisplatin/etoposide* спрямо *cyclophosphamide/epirubicin(doxorubicin)/vincristine* (CEV), но при петгодишно проследяване липсва разлика в ОП. <sup>10-12</sup> Прибавяне на трети медикамент към дублета *cisplatin/etoposide* не води до удължаване на ОП. <sup>13-15</sup>

Липсват доказателства за подобряване на ОП при продължителност на лечението над шест цикъла. <sup>16-18</sup> Поддържаща ХТ води до незначително удължаване на ПБП, без да повлиява ОП и носи риск от кумулативна токсичност. <sup>19-21</sup> Мета-анализ на проучвания, сравняващи стандартни спрямо интензифицирани дозови варианти показва, че интензифицирането не води до повишаване на ОСО и ОП. <sup>22</sup> Пациенти с пълна ремисия на метастази и частична ремисия на първичен тумор са подходящи за профилактично краниално лъчелечение <sup>23</sup>; 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%. <sup>24</sup>

**В**

- За първа линия при разпространен стадий на дребноклетъчен карцином се препоръчва платина-базирана химиотерапия с *etoposide* или *irinotecan*.
- Не се препоръчва приложение на повече от четири до шест цикъла.

**С**

Като алтернативни терапевтични режими на първа линия се препоръчват *cyclophosphamide/epirubicin(doxorubicin)/vincristine* или *cyclophosphamide/etoposide/vincristine*.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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
- Evans WK, et al. VP-16 and cisplatin as first line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1471-1477
- Bergman T, et al. A meta-analysis of the role of etoposide (VP-16) and cisplatin (DDP) in small-cell lung cancer with a methodology assessment. *Eur J Cancer* 1999; 35: s248
- 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
- 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
- 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
- Hanna N, et al. Randomised phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2038-2043
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 282-291
- 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
- Niell HB, et al. A randomized phase III intergroup 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
- Loehrer PJ, et 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
- 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
- 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
- Bleehen 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)
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**

*Владимир Канарев, Светлана Ганчева*

Пълна ремисия след първа линия химиотерапия (ХТ) се постига при 45-75% от пациенти с ограничен стадий (ОС) и при 20-30% от тези с разпространен стадий (РС). Отговорът към лечението е краткотраен и болестта рецидивира до 1-2 години. Около 80% с ОС и почти всички с РС рецидивират или прогресират.<sup>1,2</sup> Преживяемост без прогресия (ПБП) е прогностичен и предиктивен фактор за чувствителност към втора и последваща линия на лечение.<sup>3</sup> Пациенти, прогресирали или рецидивирали до три месеца от приключване на първа линия, се наричат резистентни, а тези след повече от три месеца – чувствителни.<sup>4</sup> При последните се очаква обективна степен на отговор към индукционен режим в около 50%, но за сметка на по-висока токсичност.<sup>5</sup> Едно ран-

домизирано 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.<sup>6</sup> *Topotecan* се използва в перорална и парентерална форма с несигнификантни различия на клинична ефективност и профил на токсичност.<sup>7,8</sup> 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.<sup>9</sup> Очакваният отговор към втора линия при чувствителни пациенти е около 25%, а при резистентни – около 10%.<sup>10</sup>

<b>A</b>	При прогресия от два-три до шест месеца след първа линия и пърформанс статус ECOG 0-2 се препоръчва втора линия с <i>topotecan</i> .
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При прогресия до два-три месеца след първа линия и пърформанс статус ECOG 0-2 се препоръчва втора линия с <i>topotecan</i> или таксани, или <i>irinotecan</i>, или CAV.</li> <li>■ При прогресия над шест месеца след първа линия и пърформанс статус ECOG 0-2 се препоръчва индукционният терапевтичен режим.</li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ardizzone A. Topotecan in the treatment of recurrent small cell lung cancer; an update. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl): 4-13
2. Clar 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 factors 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 v2.2013. [www.nccn.org](http://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).<sup>1</sup> Предразполага към животозастрашаващи инфекциозни усложнения, отлагане на ХТ и/или редукция на дозата, компрометираща 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.<sup>2</sup> Химиотерапевтични режими с риск за ФН  $\geq 20\%$  изискват първична профилактика с гранулоцитни колонистимулиращи фактори (G-CSFs): *docetaxel/carboplatin*, CAE (*cyclophosphamide/doxorubicin/etoposide*) и монотерапия с *topotecan*<sup>1</sup> 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).<sup>2</sup> Наличие на един от факторите налага провеждане на подкрепа с G-CSFs при следните режими: *cisplatin/vinorelbine*, *cisplatin(carboplatin)/paclitaxel* и CAV (*cyclophosphamide/doxorubicin/vincristin*).<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>2</sup> Системно се прилагат *filgrastim* (5 mcg/kg дневно) и *lenograstim* (150 mcg/m<sup>2</sup> дневно). Пегилираната форма на G-CSF *pegfilgrastim* се прилага 6 mg еднократно (100 mcg/kg).

**A**

- Решението за употреба на гранулоцитен колонистимулиращ 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 колонистимулиращ 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.





*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.

#### 6.4. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ АНЕМИЯ, ИНДУЦИРАНА ОТ ХИМИОТЕРАПИЯ НА БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

Димитър Калев

Миелосупресивният ефект на химиотерапия 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, железен дефицит, лъчетерапия, бъбречна недостатъчност, хранителен дефицит и вродени аномалии.<sup>1</sup> Класифицира се по тежест според стойността 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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>1</sup> Най-чести симптоми са периферни отоци, тахикардия, тахипнея, гръдна болка, задух при усилие, ортостатичен синкоп и умора. Всеки пациент с анемия трябва да бъде изследван лабораторно (хемоглобин, серумно желязо, общ желязосвързващ капацитет, серумен феритин и трансферинова сатурация) 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 лечение, коморбидност). Системен обзор доказва, че приложение на еритропоеза-стимули-

ращи агенти (ЕСА) (*epoetin*, *darbepoetin*) 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.<sup>3</sup> За приложение на ЕСА са показани безсимптомни болни с рискови фактори и без железен дефицит (серумен феритин  $> 700$  ng/mL и трансферинова сатурация  $\geq 20\%$ ), а тези със симптоми, без рискови фактори или с абсолютен железен дефицит (серумен феритин  $< 100$  ng/mL) подлежат само на ХТЕК и/или заместителна венозна терапия с железни препарати.<sup>2</sup> Лечението с ЕСА 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 ЕСА продължава до четвърта седмица след края на химиотерапията. Липса на хематопоеичен отговор след 8-9 седмици е индикация за спиране на ЕСА. При пациенти с функционален железен дефицит (серумен феритин между 100 и 700 ng/mL) две рандомизирани проучвания доказват, че комбинация от *darbepoetin* (500 mcg на 3 седмици) и заместителна терапия с венозен железен препарат достоверно подобрява хематопоеичния отговор и снижава броя на ХТЕК.<sup>4</sup>

**A**

При анемия първа и втора степен, индуцирана от химиотерапия, се препоръчва прилагане на еритропоеза-стимулиращи агенти, ако пациентите са без изразени симптоми на анемия, с рискови фактори и без желязен дефицит.

**B**

При анемия, индуцирана от химиотерапия, с функционален желязен дефицит като средство на избор се препоръчва комбинация на *darbepoetin* с интравенозна заместителна терапия с желязни препарати.



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](http://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





## 7 Комбинирани терапевтични подходи



### 7.1. ИНДУКЦИОННО ПОСЛЕДОВАТЕЛНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Татяна Хаджиева, Валентина Цекова*

Индукционно (предоперативно) комбиниране на химиотерапия (ХТ) с лъчелечение (ЛЛ) се прилага при:<sup>1,2</sup> (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 локалноавансирал стадий стратегически подход е комбиниране на ЛЛ с ХТ.<sup>2</sup> 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 микрометастатично туморно разпространение.<sup>3</sup> Различните медикаменти добавят влияние върху туморните клетки, действайки в различни фази на клетъчния цикъл по механизми, сходни или различни от тези при ЛЛ.<sup>3,4</sup> Прилагането на трите метода (ХТ, ЛЛ и операция) показва, че въпреки повишена комбинирана токсичност, това е съвременният подход.

*Индукционно последователно (секвенциално) лъчехимиолечение (ЛХЛ).* Добавяне на платина-съдържаща ХТ към предоперативно ЛЛ подобрява лечебните резултати в


сравнение със самостоятелно ЛЛ, доказано в седем клинични проучвания с над 1800 болни.<sup>4,6</sup> Общата токсичност не се увеличава значително, с изключение на хематологичната. Прилагане на индукционна ХТ преди ЛЛ не влошава локалния туморен контрол. Липсват проучвания върху качеството на живот. Използване на други химиотерапевтици към ЛЛ не повишава преживяемостта.<sup>6,7</sup> 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.<sup>4,7</sup> Острата токсичност е по-висока при последователно, отколкото при едновременно ХЛЛ.<sup>9</sup> 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.<sup>9</sup> Болни с ранен карцином, неоперабилни по медицински показания, имат противоположания за ХТ.

*Нови проучвания с лъчепрозрачни техники и дози над 65-74 Gy.* Няма достатъчно данни за препоръчване на ЛХЛ при ранен операбилен стадий на недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) като алтернатива на оперативното лечение. При авансирал 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 фракциониране. 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.<sup>9</sup> В проучване RTOG 9410 се доказва по-ниска ефективност на последователно лечение (ХТ, последвана от ЛЛ) със средна преживяемост 14.6 срещу 17.0 месеца при едновременно ЛХЛ ( $p = 0.038$ ), а четиригодишната преживяемост е 12% срещу 21%.<sup>10</sup> Добавяне на индукционна ХТ преди ЛХЛ

не показва предимства.<sup>11</sup> В проучване на EORTC08941 579 пациенти след три цикъла платина-базирана ХТ се рандомизират да получат следоперативно АА с 60-62.5Gu или да бъдат оперирани; само 332 достигат до рандомизиране; от подложените на хирур-

гично лечение 40% се нуждаят и от следоперативно АА; не е установена разлика в петгодишната преживяемост в двете рамена с хирургия и с АА – 15.7% и 14.0%. Ролята на хирургичния метод в стадий IIIA2 на НДКБК продължава да е дискутабилна.<sup>12</sup>

<b>В</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Индукционно последователно лъчехимиолечение се препоръчва като алтернатива на дефинитивно лъчехимиолечение при неоперабилни пациенти в стадии I-IIIВ с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1).</li> <li>■ Неoadювантна (индукционна) химиотерапия, последвана от следоперативно лъчелечение, се препоръчва като алтернатива при пациенти в резектабилен стадий IIIА.</li> <li>■ След неoadювантна (индукционна) химиотерапия и патологично стадирание pN0-1 не се препоръчва следоперативно лъчелечение или лъчехимиолечение.</li> </ul>
<b>Д</b>	При резектабилни болни в стадии I-II не се препоръчват индукционни (предоперативни) химиотерапия или лъчехимиолечение.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При тримодален подход (хирургия, химиотерапия, лъчелечение) от съществено значение е предварително определяне на резектабилност.</li> <li>■ Преди лъчелечение трябва да се извърши функционално изследване на дишане и оценка на пърформанс статус.</li> </ul>
---	---

## 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–S117
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. *Ann Intern Med* 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 Meerbeck, 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 ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Татяна Хаджиева, Валентина Цекова*

Главни противоречия за избор на този подход се дефинират при болни в стадий IIIA. Продължават проучвания за последователността на извършване на оперативен, лъчелечебен (ЛЛ) и химиотерапевтичен метод (тримодален подход).

*Индукционно едновременно лъчехимиолечение.* Обзори и рандомизирани проучвания показват, че едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ) има отчетлив ефект върху локо-регионалния туморен контрол и достоверно удължава три- и петгодишната преживяемост.<sup>1,2</sup> Системен обзор (Cochrane, 2004) с мета-анализ на три рандомизирани проучвания утвърждава като метод на избор едновременно ЛХЛ (химиотерапия с *cisplatin* и конвенционално фракционирано ЛЛ до дози 60-66 Gy) в сравнение с последователно ЛХЛ<sup>1</sup>; ефектът е достоверно удължаване на двегодишна преживяемост ( $p = 0.003$ ) с нарастване на токсичността (радиационни езофагити) и 3% смъртност. Резултати от проучване RTOG 9410 показват, че средната преживяемост при едновременно ЛХЛ е 17.0 срещу 14.6 месеца при последователно приложение (индукционна химиотерапия (ХТ), последвана от ЛЛ) ( $p = 0.038$ ) с четиригодишна преживяемост при едновременно ЛХЛ – 21% срещу 12% при последователно ( $p = 0.046$ ).<sup>2</sup> Липсват достатъчно данни за стандартизирана схема на ЛХЛ – ежедневно, ежеседмично или на три седмици.

*Индукционна химиотерапия преди лъчехимиолечение.* Две фаза III рандомизирани проучвания доказват, че индукционна ХТ преди ЛХЛ не повишава общата преживяемост, не снижава локорегионални рецидиви и далечни метастази.<sup>3,4</sup> Може да се обсъж-

да при големи туморни обеми в медиастиnum, при които ЛЛ би било твърде токсично, с цел намаляване и като тест за лъчечувствителност.

*Индукционно едновременно лъчехимиолечение с консолидираща химиотерапия.* Във фаза II проучване се докладват резултати от консолидираща ХТ след едновременно ЛХЛ<sup>5</sup>; започва се с *cisplatin/etoposide* заедно с ЛЛ (61 Gy), последвани от три курса консолидираща ХТ с *docetaxel*; няма разлика в общата преживяемост със и без консолидираща ХТ. В обзoren анализ на налични проучвания не се доказва полза от добавянето на ХТ. Обсъждат се и други схеми, които все още не са стандартизирани. В ход е проучване RTOG 0617 при болни с неплоскоклетъчна хистология, сравняващо различни лекарствени режими (*pemetrexed/cisplatin* със *cisplatin/etoposide*) и 66-Gy ЛЛ с консолидираща ХТ.<sup>6</sup>

*Комбиниране на лъчелечение/лъчехимиолечение с таргетна терапия.* Добавяне на таргетни медикаменти (инхибитори на EGFR и VEGFR) към едновременно ЛХЛ не реализира очакваната ефективност.<sup>7,8</sup> Комбинирането на ЛХЛ с VEGFR-инхибитори показва тежка комбинирана токсичност, без влияние върху обща преживяемост и преживяемост без болест.<sup>9</sup>

*Индукционно едновременно лъчехимиолечение със или без хирургия.* Дискутира се ефектът на хирургия след ЛХЛ. Според фаза III проучване върху преживяемост без болест при пациенти със стадий cN2 пълно патологично повлияване от едновременно ЛХЛ, последвано от резекция, демонстрира тригодишна преживяемост над 50%.<sup>10, 11</sup> Най-висок е ефектът върху медиастинални лимфни възли – 46%. Ако N2-метастази не са повлияни от ЛХЛ, не бива да се пристъпва към оперативно лечение.<sup>10</sup> Най-добри

са резултатите след лобектомия – само 1% смъртност.<sup>10, 11</sup> В европейско проучване на EORTC добавяне на хирургия след ЛХЛ в стадий ШАН2 е дискутабилно.<sup>11</sup> Мета-анализ от 2010 г. върху 1205 болни от седем рандомизирани проучвания и шестгодишно проследяване доказва предимство на едновременно ЛХЛ пред последователно ЛЛ и ХТ; абсолютната полза на трета година е 5.7%, а на пета година достига до 4.5%; дължи се на по-висок локален туморен контрол с увеличаване на късни токсични реакции на хранопровода степен 3-4 (4-18%), но без промяна в белодробна токсичност.<sup>12</sup> Препоръчителна лекарствена схема за ЛХЛ е *cisplatin/etoposide*; възможни други избори са *cisplatin/vinblastine* или *carboplatin/paclitaxel*.<sup>9-12</sup> Прилагане на *pemetrexed/cisplatin* се тества в рандомизирано проучване.<sup>6</sup>

*Лъчелечебни техники.* Лъчелечението при белодробен карцином е изкуство на дисциплината. Разширяват се възможностите за ЛЛ с въвеждане на високотехнологични

методи – чрез съвременни линейни ускорители (обемномодулирано ЛЛ) или стереотактична радиохирургия.<sup>7, 13, 14</sup> Прецизиране на параметрите на лъчетерапевтичния план е най-ефективен начин за избягване на лъчеви увреждания.<sup>12, 14</sup> Ръководството на NCCN 2013 представя подробни таблици за клинични мишенни обеми, дози, фракции и толерантни дози за рисков органи.<sup>15</sup> Голямо внимание е насочено към покачване на дозите от стандартни 60-66 Gy на 74 Gy, без да е доказано предимство на по-високи дози (RTOG0617) и на промяна на стандартния дублет *cisplatin/etoposide* с *carboplatin/paclitaxel*.<sup>7</sup> Лъчелечение при НДКБК е възможно само в центрове, прилагащи модерни ЛЛ техники.<sup>7-9</sup> При решение за ЛХЛ трябва да се проведе функционално изследване на дишане, както преди резекция.<sup>11, 12</sup> 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.<sup>13</sup>

<b>A</b>	Дефинитивно едновременно лъчехимиолечение се препоръчва като стандарт на лечебен избор при пациенти в неоперабилен стадий II и в стадий III.
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Индукционно (предоперативно) едновременно лъчехимиолечение се препоръчва при резектабилен стадий IIIA (N2 и подлежащи на лобектомия) или при резектабилен върхов тумор на <i>Pancoast</i>.</li> <li>■ За едновременно лъчехимиолечение се препоръчва лъчева доза 60 Gy в комбинация с химиотерапевтичен дублет <i>cisplatin/etoposide</i> (<i>carboplatin/paclitaxel</i>).</li> <li>■ Операция след лъчехимиолечение се препоръчва при снижение на стадия от cN2 до cN0.</li> </ul>



- **Оценка за резектабилност при тримодално лечение (хирургия, химиотерапия, лъчелечение) трябва да се извършва преди започване на лечението чрез позитронноемисионна томография с компютър-томография.**
- **Едновременно лъчехимиолечение трябва 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.**
- **Преди лъчелечение трябва да се извърши функционално изследване на дишане.**

## 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. Vokes EE, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non mall- cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698-1704
4. Kim S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 391 (Suppl 18); Abstr 7528
5. Yamamoto S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy beneficial for locally advanced nonsmall cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Clin Oncol* 2012; 30: 452 (suppl 15); Abstr 7000
6. 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). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S): 7014
7. Bradley J, et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage IIIA/IIIB nonsmall cell lung cancer: Preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. Presented at the 53<sup>rd</sup> Annual Meeting of ASRO, Miami, FL, October 2-6, 2011
8. Spigel DR, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 43-48
9. Salama J, E. Vokes. New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (8): 1029-1038.
10. 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)

11. Van Meerbeck, 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
12. Auperin A, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-2190
13. 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
14. 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
15. NCCN Guidelines Version 1.2013

### 7.3. АДЮВАНТНО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Татяна Хаджиева, Валентина Цекова*

Прилагането на тримодален подход (химиотерапия, лъчелечение и хирургия) въпреки повишена комбинирана токсичност е най-съвременен подход при локално авансирала болест. Противоречията са в последователността и комбинирането на трите метода. Решението за избор на един от методите или тяхната комбинация следва да се взема предварително след оценка за операбилност. Най-добре това се извършва чрез предлежна позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ).<sup>1,2</sup> Осъвременените стандарти на NCCN 2013 цитират данни, че при болни с pN0-1 и радикална операция следоперативното лъчелечение (ЛЛ), респективно – лъчехимиолечение (ЛХЛ), не подобрява лечебните резултати.<sup>1</sup> При 30-40% от пациентите в стадий cN2, обаче, операцията завършва нерадикално. Особена група са пациенти с R1-2 резекция и pN2-ме-

тастази; тъй като рискът за далечно разпространение е висок, американските стандарти препоръчват при оперирани болни със случайно установен pN2 (IIIA) да се започне адювантна химиотерапия (ХТ), последвана от следоперативно консолидиращо ЛЛ за снижение на локални рецидиви.<sup>1-3</sup> При R1-2 резекция на стадий pN2 или в други случаи също се препоръчва последователни ХТ и ЛЛ или едновременно адювантно ЛХЛ с платина-съдържащи препарати.<sup>1-3</sup> Изборът на лечебна схема зависи от обем на операцията, функционални възможности на белия дроб след операция и пърформанс статус. Точна последователност на адювантното лечение (ХТ и/или ЛЛ) не е установена.

Не са стандартизирани обемите на следоперативно ЛЛ (обхванати или рискови зони), което увеличава облъчвания обем и лъчевата токсичност.<sup>1,2,5</sup> Приносът на ЛЛ след адювантната ХТ предстои да се изяснява в рандомизирани проучвания, особено с мощта на предоперативна ПЕТ/КТ.<sup>1</sup>

- В**
- Адювантно последователно или едновременно лъчехимиолечение се препоръчва при нерадикално оперирани (R1-2) и пациенти с pN2 (IIIA3).
  - Адювантно лъчехимиолечение не се препоръчва след индукционна химиотерапия и радикална операция с патологично стадиране pN0-1.



- Решение за прилагане на хирургичен, лъчелечебен или химиотерапевтичен метод, за комбинацията и/или последователността им следва да се взема от мултидисциплинарна онкологична комисия след оценка на операбилност, най-добре чрез позитронноемисионна томография с компютър-томография.
- Адювантно лъчехимиолечение се прилага само при болни с добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1) след функционално изследване на дишане.
- След операция и риск за локорегионален рецидив (R1-R2) с индикации за последователно лъчелечение и химиотерапия препоръчително е лъчелечението да предшества химиотерапията.

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Guidelines Version 1.2013
2. NHS, NICE clinical guideline. Lung cancer The diagnosis and treatment of lung cancer, April 2011; [guidance.nice.org.uk/cg12](http://guidance.nice.org.uk/cg12)
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: Lippincot Clark JA, Rosenman JG, Detterbeck FC, 2001
4. Hensing TA, et al. Chemoradiotherapy 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*, 21, 2001. pp 291-303. Philadelphia: W.B. Saunders
5. Sulman EP, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009; 4: 5

#### 7.4. ЕДНОВРЕМЕННО ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ

*Татяна Хаджиева, Лена Маринова*

Торакално лъчелечение (ТЛЛ) има място във всички стадии на лечение на дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК) с радикална и палиативна цел.<sup>1,2</sup>

**Торакално лъчелечение при ограничен стадий.** Радикалното ТЛЛ подобрява преживяемостта на пациенти с ограничен стадий.<sup>1,2</sup> Мета-анализ на 13 рандомизирани проучвания върху 2140 болни показва, че то редуцира честотата на локални рецидиви до 25-30% и повишава две- и тригодишна преживяемост с 5-7%.<sup>3-5</sup> Най-често прилаган режим е комбинирано ТЛЛ с химиотерапия (ХТ) – *cisplatin/etoposide*. Принос на ТЛЛ за тригодишна преживяемост е 8.9-14.3%.<sup>3-5</sup> Прилагане на ТЛЛ се обсъжда в следните избори: (1) комбиниране (едновременно или последователно) на ЛЛ с ХТ; (2) ранно или късно съчетаване на ТЛЛ с ХТ; (3) определяне на оптимален клиничен мишенен обем (КМО) (туморен обем, подлежащ на ЛЛ) чрез компютър-томография, магнитнорезонансна томография или позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ); (4) определяне на оптимално ефективна сумарна обща огнищна доза (ООД); (5) фракциониране на съчетано ЛХЛ (конвенционално, хиперфракционирано или ускорено). Рандомизирано проучване сравнява самостоятелно ТЛЛ с едновременно лъчехимиолечение (ЛХЛ) и отчита, че съчетаването достоверно подобрява общата преживяемост.<sup>5</sup> Общо изискване при селекция на пациенти с добра белодробна функция и добър пърформанс статус (ECOG PS 0-1). Друго рандомизирано проучване сравнява лечебни резултати при ТЛЛ, съчетано с ХТ на втори и шести цикъл, и отчита достоверно подобрение на локален туморен контрол и обща преживяемост. Някои школи препоръчват ранно съ-

четане на ХТ и ТЛЛ (още през първи или втори цикъл).<sup>7,8</sup> Друго фаза III проучване рандомизира пациенти с ограничен стадий за ТЛЛ, стартиращо на първи или на трети цикъл; отчита се сходна степен на обща преживяемост и преживяемост без прогресия, а кумулативната степен на рецидиви е недоверно по-висока в рамките с ранно започване.<sup>16</sup> 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; след хиперфракционирано ТЛЛ, съчетано с ХТ, се отчита достоверно повишена обща преживяемост 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 степен 3-4.<sup>8</sup> Дискутабилен е въпросът дали съчетано хиперфракционирано ЛХЛ е по-ефективно от конвенционално фракционирано след реализиране на биологично еквивалентна доза. За съкращаване на общото лечебно време се провежда ускорено ТЛЛ, съчетано с ХТ (при две фракции дневно, без почивка събота и неделя). Клинични проучвания ECOG и RTOG сравняват ускорено 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 степен 3 (26% срещу 11%) без достоверно повишена късна лъчева токсичност, а петгодишната обща преживяемост сигнификантно се повишава от 21% на 28%. За определяне на КМО все повече се налага предлечебна ПЕТ/КТ.<sup>9</sup>

*Дози, фракциониране и клиничен мишенен обем.* Тези показатели все още не са стандартизирани. Прилагане на 45 Gy за три седмици (1.5 Gy два пъти дневно реализират



по-добри резултати в сравнение с 45 Gy за 5 седмици по 1.8 Gy дневно с интервал от поне 6 часа. При едnodневни фракции трябва да се прилагат по-високи дози с едновременно свръхдозирани с 61.2 Gy за пет седмици. В момента текат проучвания CALGB30610/RTOG0538, сравняващи 70 Gy за 7 седмици с ускорено облъчване 45 Gy за 3 седмици с две фракции дневно. За снижение на комбинираната токсичност ръководството на NCCN обсъжда оптималния обем на лимфни басейни, които да се включват; предпочитание се дава на ангажирани лимфни възли (ангажирани обеми) пред елективно облъчване на всички високорискови области.<sup>1,9</sup> Оптимални режими не са установени; хиперфракционирани два пъти дневно, ускоряване на облъчването чрез едновременно свръхдозирани във втора фракция след определен период от облъчване, конвенционално фракционирани с увеличаване на дозата до 70 Gy – тези подходи се тестват в текущите рандомизирани проучвания CALGB30610/RTOG0538 и EORTC08072; изследва се предимство на ПЕТ/КТ и положение на облъчване.<sup>9,11</sup> При определяне на КМО се налага

ПЕТ/КТ, комбинирана с виртуална компютър-томография. Прилага се поне триизмерна конформална лъчева техника или модулирано по интензитет лъчелечение чрез образно контролиране на дишането.<sup>1,11</sup> Липсват ясни заключения за съчетано ускорено ХТ/ТЛЛ; комбинираната токсичност е висока; необходими са сериозни поддържащи грижи, поради което не се приема за стандарт и се препоръчва само за клинични проучвания.<sup>1,2,10,11</sup>

**Торакално лъчелечение при разпространен стадий.** Прогнозата в този стадий е лоша – 10% двегодишна обща преживяемост. Методът влиза в съображение като консолидиращо облъчване за селектирани болни в две малки клинични серии, повлияни от ХТ; отчита се намаляване на рецидиви в гръден кош и подобряване на обща преживяемост.<sup>12,13</sup> Този подход се изследва в текущите проспективни проучвания RTOG0937 и Dutch CREST NTR1527.<sup>14,15</sup> Техниките, дозите и ритъмът на фракционирани на ТЛЛ са същите като при ограничен стадий.

<b>A</b>	Едновременно лъчехимиолечение се препоръчва като стандартна терапия при пациенти с ограничен стадий и добър пърформанс статус (с начало на първи или трети цикъл от химиотерапия).
<b>B</b>	За едновременно лъчехимиолечение в ограничен стадий се препоръчва хиперфракционирано торакално лъчелечение (45 Gy за три седмици, 2 по 1.5 Gy дневно) пред конвенционално (60-70 Gy с дневна фракция 1.8 - 2.0 Gy).
<b>C</b>	Консолидиращо торакално лъчелечение се препоръчва при строго избрани пациенти в стадий T3-4N1-3M0 и с отговор към химиотерапия.



- Изпълнение на препоръките за едновременно лъчехимиолечение при дребноклетъчен карцином се осъществява в България само в лъчетерапевтични центрове с възможности за високотехнологично лъчелечение.
- Прилагането на високи дози над 60 Gy и хиперфракционирано лъчелечение следва да се провежда в центрове с технологични възможности и опит в модулирано по интензитет лъчелечение, със задължително контролиране на дишането.
- Определянето на клинични мишенни обеми при облъчване на медиастиnum се препоръчва да се осъществява чрез позитронноемисионна томография с компютър-томография за максимално редуциране на облъчване на здрави тъкани и органи.
- След неoadювантна химиотерапия белодробният обем, подлежащ на лъчелечение, трябва да се намали според медикаментозния ефект, установен чрез позитронноемисионна томография с компютър-томография (редуциран обем на бял дроб), но медиастиналният обем не трябва се коригира.

## ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Guidelines Version 2.2013 Panel Members Small Cell Lung Cancer
2. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supplement 5): v120-v125
3. Pignon JR, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small – cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-1624
4. 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
5. 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.
6. 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
7. De Ruyscher D, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057-1063
8. 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
9. Van Loon J, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 329-336
10. EORTC 08072 [CONVERT <http://www.eortc.org/research-groups/lung-cancer-group/recent-achievements>]
11. CALGB 30610/RTOG 0538 <http://www.rtog.org>
12. Jeremic B, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2092-2099
13. Yee D, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102: 234-238
14. RTOG 0937; <http://www.rtog.org/clinicaltrials/protocoltable>
15. Dutch CREST trial NTR1527; <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview>
16. Park K, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy (TRT) with either the first cycle or the third cycle of cisplatin and etoposide chemotherapy to determine the optimal timing of TRT for limited-disease small cell lung cancer. *ASCO* 2012; Abstract 7004

8

## Ендобронхиална и съдова терапия



### 8.1. ЕНДОБРОНХИАЛНО ЛЕЧЕНИЕ: МЕХАНИЧНА ДЕЗОБСТРУКЦИЯ, ЕНДОБРОНХИАЛЕН ЛАЗЕР, КРИОТЕРАПИЯ, ЕЛЕКТРОКАУТЕРИЗАЦИЯ И АРГОН-ПЛАЗМА КООГУЛАЦИЯ, ЕНДОЛУМИНАЛНА БРАХИТЕРАПИЯ

*Милена Енчева, Димитър Костадинов*

Обструкция на централни дихателни пътища (ЦДП) се установява в над 50% от новооткрити пациенти с белодробен карцином (БК) в авансирал стадий.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup>

*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.<sup>1</sup>

*Ендобронхиален лазер.* Използва се светлинен лъч, предаван чрез оптични фибри – Nd:YAG (итрий алуминий гарнет), Nd:YAP (итрий алуминий перовскит), KTP, аргон или

диоден. Биологичните 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.<sup>1,2</sup>

*Криотерапия.* Използва се сонда, охладена от течен азот ( $-196^{\circ}\text{C}$ ) или азотен окис ( $-80^{\circ}\text{C}$ ), 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 неколкостепенни процедури.<sup>3</sup>

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

*Ендолуминална брахитерапия.* Използва се радиоактивен материал (иридий-192), който освобождава високодозова радиация (HDR) от разстояние или в контакт с таргетната лезия, съхранявайки околната тъкан.<sup>4</sup> 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 лечебен период.<sup>1,4</sup>

Всеки метод за ендобронхиално лечение се прилага самостоятелно при обструкция на ЦДП (трахея, главни бронхи и интермедиерен бронх) от авансирал БК.<sup>5,6</sup> Възстано-

вяване на лумена на ЦДП се осъществява в 77-93% от случаите (лазер – 83-93%, електрокаутеризация – 88-89%, аргон-плазма коагулация – 91%, криотерапия – 77-79%)<sup>5</sup>. 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%)<sup>5</sup>, като успехът зависи от локализацията на тумора (38% при дялова дезобструкция срещу 90-100% при обструкция на трахея)<sup>6</sup>. Терапевтичният ефект на различните ендоскопски методи е сходен, без доказани предимства на от-

делни техники в рандомизирани проучвания. Предимство на електрокаутеризация и аргон-плазма коагулация пред лазер-терапия са ниска цена и по-благоприятен профил на безопасност.<sup>5</sup> Всеки метод може да се прилага за дефинитивно лечение на преинвазивни лезии (тежка дисплазия) и БК в ранен стадий (CIS).<sup>5,7</sup> Доказателствата, потвърждаващи терапевтичния ефект на различните ендоскопски методи, са недостатъчни, основават се предимно на ретроспективни проучвания, с малко сравнителни или рандомизирани клинични изпитвания.

**С**

- При ендобронхиална обструкция се препоръчват следните процедури: (i) ендобронхиален лазер (или друг вид) резекция, стентирание; (ii) перкутанно лъчелечение или брахитерапия; (iii) фотодинамична терапия.
- При тежка хемоптиза се препоръчват следните процедури: (i) перкутанно лъчелечение или брахитерапия; (ii) ендобронхиален лазер или фотодинамична терапия или емболизация; (iii) хирургия.
- При повърхностен плоскоклетъчен карцином, неоперабилен по медицински причини, се препоръчват електрокаутеризация, криотерапия, брахитерапия и лазер-терапия.
- При наличие на малигна обтурация на централни дихателни пътища ендоскопските интервенционални процедури се препоръчват като първи избор.



- *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, ендобронхиален 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 интервенционален метод за дефинитивно лечение на белодробен карцином (БК) 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 материи чрез бронохоскопия.<sup>1</sup>

*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.<sup>2</sup> Често-

тата на терапевтичен отговор е между 31% и 85%.<sup>3</sup> Петгодишната преживяемост варира от 43% (при пациенти с пропивопоказания 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.<sup>3</sup>

*Локално авансирал белодробен карцином.* Три рандомизирани контролирани и четири неконтролирани проучвания демонстрират ефекти в палиативно лечение на авансирал БК. 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.<sup>3</sup>

**С**

- Фотодинамична терапия се препоръчва като лечебна възможност за белодробен карцином в ранен стадий при пациенти, които са иноперабилни по медицински причини.
- Фотодинамична терапия се препоръчва за контрол на белодробни симптоми при пациенти с локалноавансирал белодробен карцином.



- 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 СТЕНТИРАНЕ

*Милена Енчева*

Трахеобронхиално 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 избор<sup>1-3</sup>, а при ендолуминална обтурация се прилага след други ендоскопски методи – лазер, електрокаутеризация 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, форматът и размерът на стента се обсъждат индивидуално при всеки пациент в зависимост от локализация на тумора, вид на обструкция (ендобронхиална или външна компресия) и размери на засегната площ.<sup>3</sup> 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%).<sup>2</sup> Необходими са рандомизирани проучвания, за да се стратифицират пациенти с малигнена обтурация на ЦДП, при които стентирането би било от най-голяма полза.<sup>3</sup>

**C**

- При пациенти с малигнена трахеоезофагеална или бронхоезофагеална фистула се препоръчва обсъждане на 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).
- При пациенти с белодробен карцином и външна трахеобронхиална компресия се препоръчва обсъждане за палиативно лечение със стент.
- Обсъждане на трахеобронхиално стентирание (самостоятелно или в комбинация с други ендобронхиални техники) се препоръчва за облекчаване на симптоми при малигнена ендобронхиална обтурация.



- 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; 132:1S-19S
2. Wahidi M, et al. 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: 1S-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 третата 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.<sup>1</sup> Валидиран предсказващ модел стратифицира амбулаторни пациенти в три рискови групи с помощта на точкуване на пет променливи: локализация на карцином, стойност на тромбоцити преди лечение  $\geq 350$  G/L, ниво на хемоглобин  $< 100$  g/L, левкоцитен брой  $> 11$  G/L и индекс на телесна маса (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Белодробният карцином се определя като *висок риск* и заедно с останалите четири променливи се маркира с една точка.<sup>2</sup> Режими с *cisplatin* и антиангиогенни лекарства повишават риска от ВТЕ.<sup>3</sup> 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 сцинтиграфия (V-Q scan) (при алергия към контрастни вещества) и ехокардиография.<sup>4</sup> 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 проучвания доказва, че антикоагу-

лантна профилактика при хоспитализирани пациенти достоверно снижава честотата на белодробен емболизъм, фатален белодробен емболизъм и симптоматична ДВТ.<sup>5</sup> След торакална хирургия се препоръчва десетдневно приложение на нискомолекулярен хепарин (НМХ) (*enoxaparin* 40 mg дневно или *dalteparin* 5000 IU дневно) или нефракциониран хепарин (НФХ) (3 x 5000 IU подкожно дневно).<sup>1</sup> По време на адювантна или първа линия химиотерапия рутинна профилактика не се препоръчва.<sup>1</sup> При клинични и образни критерии за ВТЕ лечението започва с подкожен НМХ (*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.<sup>1,6</sup> Приложение на ВКА започва 24 часа след началото на НФХ и продължава паралелно с него още пет дни. Рандомизирани клинични проучвания доказват предимство на продължително лечение с НМХ пред ВКА.<sup>7</sup>

**В**

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



*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](http://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
7. 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





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 протичане на болестта, включително до смъртта. Те помагат на пациента да увеличи ползите от лечението и да живее възможно най-добре със симптомите.<sup>1</sup>

*Палиативни грижи.* Дефинират се като активни грижи за пациенти с авансирала 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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3-6, 8, 9, 11</sup> Допълнително докладвани ползи са редуция на брой на леглодни, увеличен престой на пациенти в дома, нарастване на удовлетвореността на пациенти и близки, намалени разходите за обществото.<sup>7, 10</sup> Липсват доказателства за предимства на различни модели за провеждане на палиативни грижи: домашно базирани, хосписи, болнични заведения.

Мултидисциплинарните екипи по палиативни грижи включват: (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 възникналият медицински проблем.<sup>7, 10, 11, 12</sup>

**В**

Препоръчва се най-добри поддържащи и палиативни грижи да се осъществяват от сертифициран мултидисциплинарен екип, осигуряващ подобро качество на живот, контрол на симптоми, психологическа, социална и духовна подкрепа и адаптация на пациента и неговите близки.

**Д**

Най-добри поддържащи и палиативни грижи трябва да се осъществяват от общи и специализирани медицински структури.



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

## 9.2. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

*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.<sup>1</sup> Ранна оценка на тежест на симптоми позволява индивидуализиране на интервенции за повлияването им.<sup>2</sup> По-голяма тежест на симптоми е свързана с по-голямо психологическо страдание и влошено качество на живот.<sup>3</sup> 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.<sup>4-7</sup>

*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 стъба за аналгезия).<sup>8,9</sup>

*Карциномна умора.* Карциномът и лечението му могат да причинят значителна умора и отпадналост, влияещи върху качеството на живот.<sup>10</sup> Важен компонент за повлияване

на умората е нейното разпознаване и корекция на известни причинни фактори – безсъние, анемия, лекарствени реакции, депресия и др.<sup>11</sup> В рандомизирано плацебо-контролирано проучване прилагане на два пъти по 4 mg *dexamethasone* перорално дневно достоверно редуцира умората, свързана с карцином, спрямо плацебо.<sup>22</sup>

*Карциномен дистрес.* При 43% от пациентите се наблюдава значим психологически дистрес.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup>


*Кашлица и кръвохрак.* При 75% от пациентите е налице кашлица, а в 35% от тях е придружена с кръвохрак.<sup>8,14</sup>

*Диспнея.* Около 75% от пациентите имат задух и той нараства до 90% с авансиране на болестта. Симптомът има различна патогенеза и е стресиращ, а понякога и животно-заплашващ<sup>19-21</sup>, а лечението му може да бъде от голяма полза за пациента.<sup>14-16,18</sup>

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

**A**

- За лекарствено обезболяване и контрол на болката се препоръчва тристъпковият алгоритъм за аналгезия на Световна здравна организация (WHO).
- При компресия на гръбначен мозък се препоръчва незабавна спинална хирургия или декомпресивно лечение с кортикостероиди, палиативно лъчелечение; след декомпресия се препоръчва рехабилитация.

<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Палиативно лъчелечение се препоръчва за облекчаване на задух, кашлица, кръвохрак, гръдна и метастатична костна болка.</li> <li>■ При анорексия и загуба на тегло се препоръчва приложение на <i>megestrol acetate</i>.</li> <li>■ При умора, свързана с карцином, се препоръчва петнадесетдневен курс с <i>dexamethasone</i>.</li> <li>■ Опиоиди (<i>codeine</i>) се препоръчват за контрол на кашлица.</li> <li>■ При пациенти със синдром на горна празна вена се препоръчва химиотерапия и палиативно лъчелечение според стадий на болеста и пърформанс статус.</li> <li>■ Плеврален дренаж се препоръчва за облекчаване на симптоми при метастатичен плеврален излив (обсъжда се химическа плевродеза).</li> </ul>
<b>C</b>	<p>За контрол на симптоми се препоръчва използване на нелекарствени интервенции, основани на психосоциална подкрепа, контрол на дишане и стратегии за справяне със задуха.</p>
<b>D</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Препоръчва се периодична оценка на симптоми и нужди на пациента и своевременна намеса на екип по палиативни грижи за осигуряване на по-добър пърформанс статус и по-добро качество на живот.</li> <li>■ Реканализиращи бронхоскопски процедури се препоръчват за дезобструкция и контрол на кървене в големи дихателни пътища.</li> <li>■ При пациенти с външна компресия на дихателни пътища се препоръчва обсъждане за лечение със стент.</li> <li>■ За симптоматично лечение на мозъчни метастази се препоръчва приложение на кортикостероиди и палиативно лъчелечение.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Мултидисциплинарен екип по палиативни грижи трябва периодично да отчита тежестта на симптомите и да предприема съответни лечебни действия.</li> <li>■ Всички пациенти трябва да имат достъп до адекватни психосоциални и духовни грижи.</li> </ul>

## 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 special 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
22. Yennurajalingam S, et al. Dexamethasone (DM) for cancer-related fatigue: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl; Abstr 9002)

### 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.<sup>1,2</sup> В 46% скелет-свързани събития (ССС) от солидни тумори се наблюдават при пациенти с недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК): патологични фрактури, компресия на гръбначен мозък и др.<sup>3</sup> Метастатичната костна болест подлежи на превенция и контрол чрез спомагателно лечение с бифосфонати.<sup>4</sup> В рандомизирано фаза III проучване 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 лъчелечение.<sup>3,5</sup> *Zoledronic acid* достоверно снижава риска от СССР при пациенти с анамнеза за предхождащи та-

кива.<sup>4</sup> 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).<sup>6</sup> Препоръчвана продължителност на лечение е над две години.<sup>2</sup> Остеонекроза на челюст е рядко усложнение (под 1%) от 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.<sup>8</sup> Друг възможен избор за превенция и контрол на МКБ е моноклоналното антитяло, инхибитор на RANKL, *denosumab* (120 mg през 28 дни).<sup>9</sup> Всяко приложение на бифосфонати или *denosumab* задължително се предшества от изследване на креатининов клирънс (само при бифосфонати), серумен калций и фосфор и се придружава от ежедневна добавъчна терапия с 1000 mg калций и 400 IU витамин D.

**A**

При пациенти с костни метастази от недребноклетъчен белодробен карцином се препоръчва приложение на *denosumab* или бифосфонати (*zoledronic acid* или *ramidronate*).



- При всеки пациент с метастатична костна болест от недребноклетъчен белодробен карцином се обсъжда превенция и контрол на скелет-свързани събития чрез приложение на бифосфонати или *denosumab*.
- Приложение на бифосфонати или *denosumab* задължително се предшества от изследване на креатининов клирънс (само при бифосфонати), серумен калций и фосфор и се придружава от ежедневна добавъчна терапия с 1000 mg калций и 400 IU витамин D.

## 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 non small 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 Thor 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](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf). Accessed September 5, 2007
9. Henry DH, et al. Randomized, double-blind study of Denosumab versus Zoledronic Acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *JCO* 2011; 29 (9): 1125-1132





10

Последващо наблюдение





МОРЕ  
2013

национален  
експертен борд

10

ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ

**10.1. АЛГОРИТЪМ ПРИ ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ**

*Владимир Канарев*

Оптималният подход за проследяване на пациентите с белодробен карцином след лечение (follow-up), както и ролята на образните изследвания, са противоречиви. Поради етични съображения липсват достатъчно доказателства от рандомизирани контроли-

рани проучвания за продължителност и ритмичност на период на проследяване. Липсват категорични данни за предимство на периодично провеждано проследяване срещу проследяване при поява на симптоми. Известни са две кохорти проучвания: едните отчитат значение на мултидисциплинарен екип за наблюдение на пациенти, а другите отчитат значение на сестрински екипи в тази област.<sup>1-3</sup> Мултидисциплинарният екип се дефинира като група от здравни професионалисти от различни специалности, които осъществяват редовно наблюдение и грижи за пациенти с белодробен карцином.<sup>4,5</sup> Екипът включва следните специалисти: медицински онколог, лъчетерапевт, гръден хирург, пулмолог, бронхолог, патолог, специалист по образна диагностика и специалист по палиативни грижи.

C

- 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.
- Позитронноемисионна томография с компютър-томография може да се обсъжда 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 скинтиграфия.



*Всички пациенти с белодробен карцином трябва да имат своевременен 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

© 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, Милка Георгиева, Петър Учиков, Радослав Радев, Румен Лазаров, Савелина Поповска, Светлана Ганчева, Татяна Хаджиева, Явор Иванов, Янина Славова – автори, 2013

© Димитър Калев – редактор, 2013

© Арт Трейсър ООД – издател, 2013

© www.more-conference.com – официален сайт, МОРЕ 2013

ISBN 978-619-7094-03-9



## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ версия 2.2013

клинично ръководство, основано на доказателства

Редактор: *Димитър Калев*  
Стилистична редакция: *Ася Консулова*  
Графично оформление и компютърен дизайн: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД  
Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2013





# Pfizer



Bayer



NOVARTIS

caring and curing

