

UDRUŽENJE
PULMOLOGA / PNEUMOFTIZIOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

III IZDANJE Klinički vodič za
**NEMIKROCELULARNI
KARCINOM PLUĆA**

Banja Luka, maj 2012.

UDRUŽENJE PULMOLOGA / PNEUMOFTIZIOLOGA
REPUBLIKE SRPSKE

Klinički vodič za

NEMIKROCELULARNI KARCINOM PLUĆA

III IZDANJE

Banja Luka, maj 2012.

Sadržaj:

• Riječ autora i urednika	5
• Dijagnostički algoritam	6
• TNM karakteristike i stadijumi bolesti	7
• Procjena proširenosti bolesti, algoritam 1	10
• Načela patološkog pregleda.....	11
• Stadijum I i II, klinička evaluacija,tretman, algoritam 2.....	13
• Stadijum I, II, IIIA, inicijalni tretman, adjuvantni tretman, algoritam 3	14
• Načela hirurške terapije.....	15
• Stadijum IIB, IIIA, klinička evaluacija, algoritam 4.....	16
• Stadijum IIIA.....	17
• Klinička manifestacija bolesti, T3, T4, inicijalni tretman, adjuvantni tretman, algoritam 5	23
• Stadijum IIB, IIIA, IV, evaluacija, tretman, algoritam 6.....	24
• Nalaz medijastinalne biopsije, inicijalni tretman, adjuvantni tretman, algoritam 7.....	25
• Pulmonalni nodusi, inicijalni tretman, adjuvantni tretman, algoritam 8	26
• Načela radioterapije.....	27
• Stadijum IIIB, evaluacija, inicijalni tretman, algoritam 9.....	31
• Stadijum IIIB, IV, evaluacija, inicijalni tretman, algoritam 10	32
• Hemoterapijski režimi uz radioterapiju.....	33
• Stadijum IV, evaluacija, inicijalni tretman, algoritam 11	34
• Praćenje poslije inicijalnog tretmana, terapija zaostale bolesti, recidiva ili metastatske bolesti, algoritam 12	35
• Terapija zaostale bolesti, recidiva ili metastatske bolesti, prva linija, algoritam 13	36
• Konsenzus za testiranje prisustva mutacija u EGFR tirozin kinaza domenima kod pacijenata oboljelih od nemikrocelularnog karcinoma pluća.....	37
• Adenokarcinom, krupnoćelijski karcinom, NSCLC NOS (bez EGFR ili ALK), prva linija, evaluacija, terapija održavanja/definitivna terapija, algoritam 14.....	46
• Skvamozni karcinom, prva linija,evaluacija, terapija održavanja/definitivna terapija, algoritam 15.....	47
• Druga linija, treća linija, algoritam 16	48
• Hemoterapija	49

Poštovane kolegice i kolege,

Pred Vama se nalazi novo i potpuno prerađeno izdanje vodiča za nemikrocelularni karcinom pluća. Kao i u ranijim izdanjima osnovni cilj izrade vodiča je da se ujednače dijagnostički i terapijski pristupi kod bolesnika sa ovim oboljenjem, koji se provode u različitim medicinskim ustanovama, odnosno da bude praktični vodič za ljekare koji se u svojoj praksi sreću sa ovom bolešću.


Posebno je važno napomenuti da su se od prethodnog izdanja do danas desile značajne promjene u dijagnostici, verifikaciji bolesti, procjeni proširenosti i klasifikaciji bolesti, kao i u terapijskom pristupu. One su ugrađene u ovo izdanje i zbog toga sastavni dio ovog vodiča je konsenzus o testiranju prisustva mutacije domena EGFR tirozin kinaze kod pacijenata oboljelih od nemikrocelularnog karcinoma pluća. Pri tome se nikako ne smije zaboraviti da se u ovom vodiču nalaze samo polazne osnove za detaljnije izučavanje široke oblasti srodnih grana medicine, koje se bave liječenjem bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća.

Ova verzija vodiča za nemikrocelularni karcinom je u najvećem dijelu bazirana na izdanju National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non Small Cell Lung Cancer, verzija 2.2012. Lična iskustva i stavovi su minimalno navedeni, zbog potrebe da bolesnici koji se liječe u našim ustanovama moraju biti

liječeni najsavremenijim pristupom, bez obzira na pojedinačne ili mogućnosti zdravstvene ustanove u kojima se liječe.

U izradi ovog izdanja učestvovala je brojna ekipa saradnika, od specijalizanata do iskusnih kolega različitih grana medicine Centra za patologiju Instituta za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici i Univerzitetskog kliničkog centra Banja Luka. Svi oni su dali svoj puni doprinos. Mnogo važniji je zajednički stav da pulmološka onkologija zahtijeva kontinuiranu edukaciju i maksimalno angažovanje različitih profila zdravstvenih radnika. Savremena pulmološka onkologija počiva na tijesnoj saradnji među ustanovama koje se bave ovom problematikom.

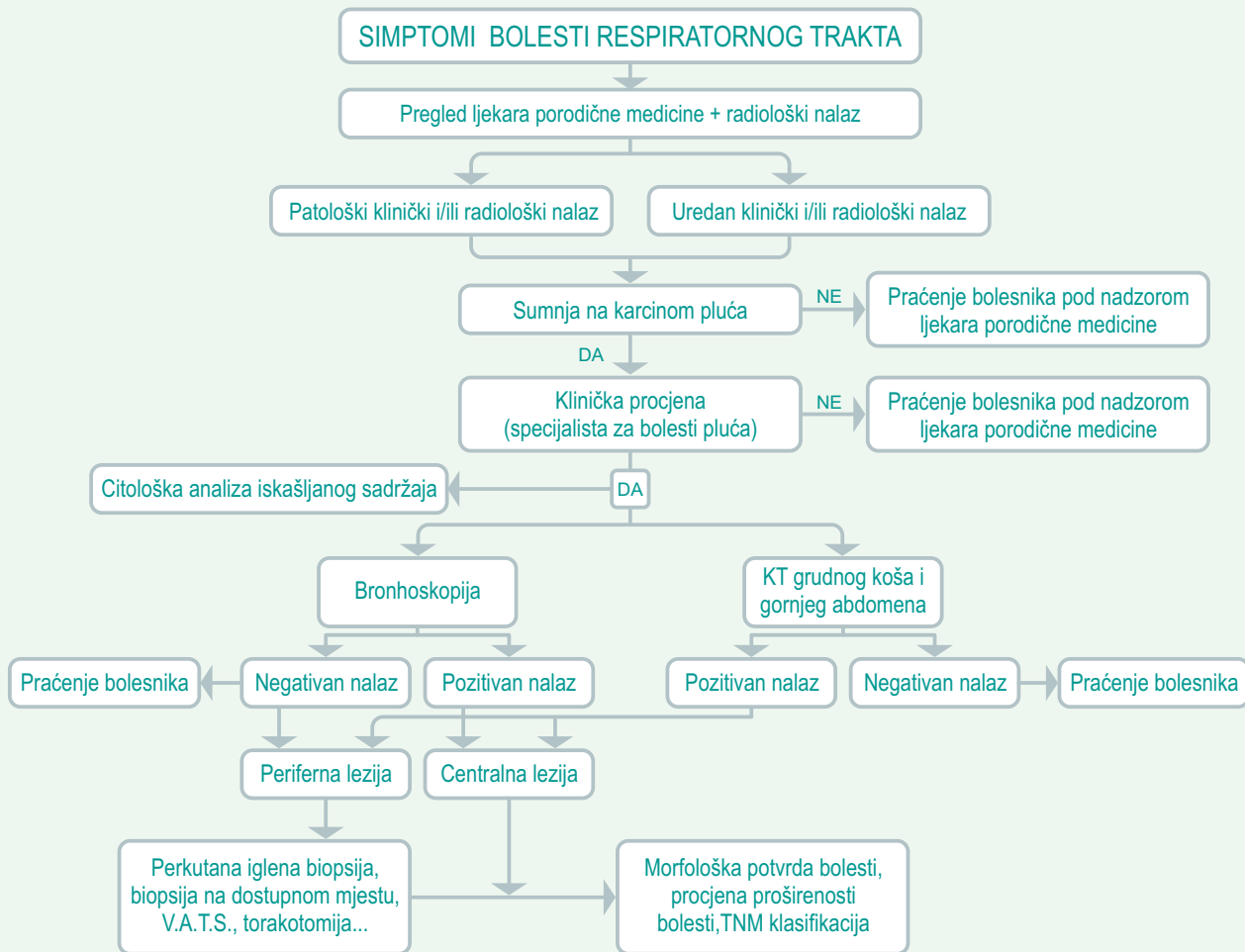
Pored zahvalnosti saradnicima, moram da istaknem pomoć kompanije Roche Ltd, Sarajevo, koji se svakodnevno dokazuje kao istinski partner u pulmološkoj onkologiji.



Dr MIRKO STANETIĆ

*specijalista za bolesti pluća,
redovni profesor, uža naučna oblast interna medicina,
Medicinski fakultet u Banjoj Luci*

Dijagnostički algoritam



TNM KARAKTERISTIKE (7. revizija)

Primarni tumor (T)

Tx	Primarni tumor se ne može odrediti, ili tumor se može dokazati citološki u sputumu ili BAL-u, ali se ne može vidjeti bronhoskopskim i rendgenskim pregledom	
T0	Ne postoji dokaz o primarnom tumoru	
Tis	Carcinoma in situ	
T1	T1	Tumor od 3 cm ili manjih dimenzija koji zahvata pluća ili visceralnu pleuru, bez bronhoskopske potvrde o invaziji proksimalno od lobarnog bronha
	T1a	Tumor od 2 cm ili manjih dimenzija
	T1b	Tumor veći od 2 cm ali ne veći od 3 cm
T2	T2	Tumor od 3cm ali ne veći od 7 cm; ili tumor sa bilo kojom pratećom karakteristikom: <ul style="list-style-type: none"> • smješten u glavnom bronhu, distalno od glavne karine 2 cm i više, • tumor koji zahvataju visceralnu pleuru, • tumor udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom koji se širi do hilusa ali ne zahvata cijelo plućno krilo
	T2a	Tumor veći od 3 cm ali manji od 5 cm
	T2b	Tumor veći od 5 cm ali manji od 7 cm
T3	Tumor veći od 7 cm , ili tumor sa bilo kojom pratećom karakteristikom: <ul style="list-style-type: none"> • koji zahvata bilo koju sljedeću strukturu: grudni zid (uključujući sulcus superior tumor), dijafragmu, nervus frenikus, medijastinalnu pleuru, parijetalni perikard; • tumor u glavnom bronhu udaljen manje od 2cm distalno od centralne karine koji je ne infiltrira; • tumor udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom unutar pluća; • tumor praćen solidnim pojedinačnim nodusima u istom lobusu sa primarnim tumorom. 	
T4	Tumor bilo koje veličine koji zahvata medijastinum, srce, velike krvne sudove, dušnik, rekurentne laringealne nerve jednjak, kičmeni pršljen, centralnu karinu; ili pojedinačni tumorski čvorovi u drugom režnju istostranog plućnog krila.	

Regionalni limfni čvorovi (N)

Nx	Regionalni limfni čvor se ne može procijeniti
N0	Bez metastaza u regionalnim limfnim čvorovima
N1	Metastaze u istostranim peribronhijalnim i/ili istostranim hilarnim limfnim čvorovima i intrapulmonalni čvorovi zahvaćeni direktnom invazijom primarnog tumora
N2	Metastaze u istostranim medijastinalnim i/ili subkarinalnim limfnim čvorovima
N3	Metastaze u kontralateralnim medijastinalnim, kontralateralnim hilarnim limfnim čvorovima, istostranim ili kontralateralnim skalenskim ili supraklavikularnim limfnim čvorovima

Udaljene metastaze (M)

M0	Bez udaljenih metastaza	
M1	M1	Udaljene metastaze postoje
	M1a	Pojedinačni tumorski čvorovi u kontralateralnom režnju; ili tumor sa pleuralnim čvorićima ili ili maligni pleuralni i/ili perikardni izliv
	M1b	Udaljene metastaze

Stadijumi raširenosti nemikrocelularnog karcinoma pluća

Okultni karcinom	Tx,N0,M0
Stadijum 0	Tis, N0, M0
Stadijum IA	T1a, N0, M0 T1b, N0, M0
Stadijum IB	T2a,N0,M0
Stadijum IIA	T1a-b, N1, M T2a-b, N1, M0
Stadijum IIB	T2b, N1, M0 T3, N0, M0
Stadijum IIIA	T1a-b, N2, M0 T2a-b, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0 T4, N0, M0 T4, N1, M0
Stadijum IIIB	T4, N2, M0 Bilo koji T, N3, M0
Stadijum IV	Bilo koji T, bilo koji N, M1a-b

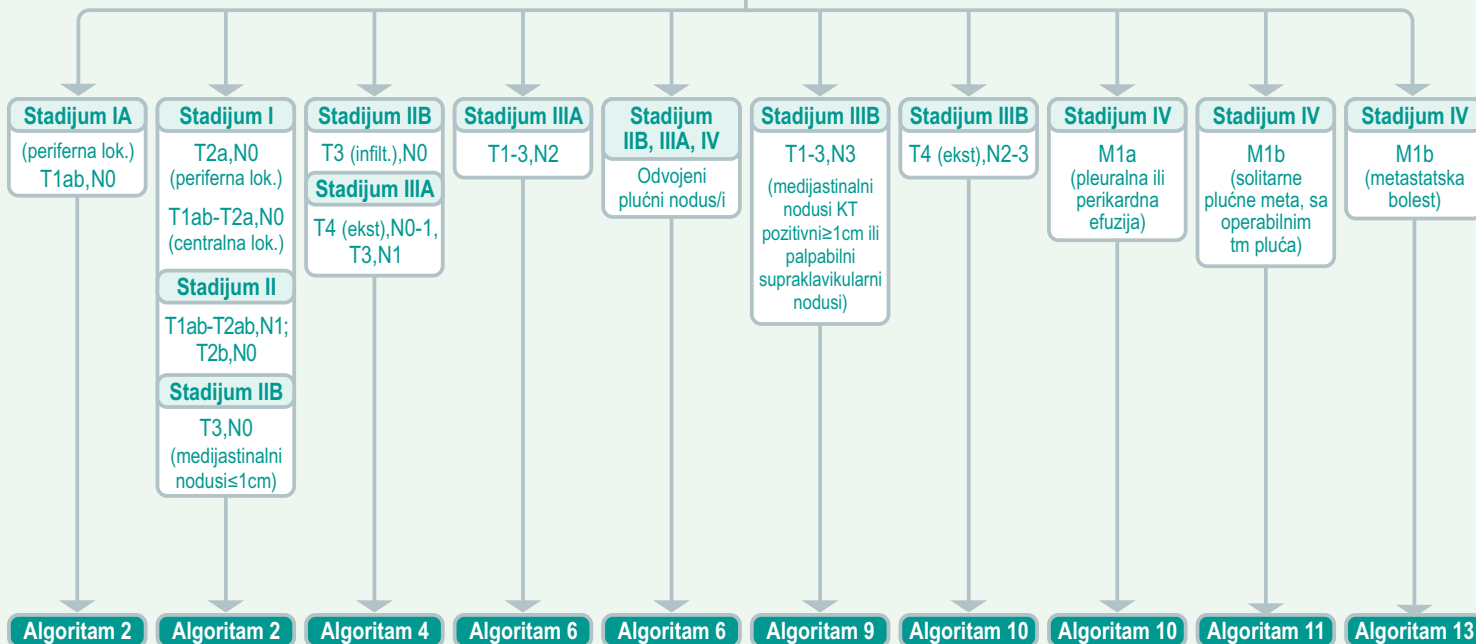
Literatura:

1. Peter Goldstraw. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now? Journal of Thoracic Oncology; 2009; 4 (6) 671-673
2. Edge, S. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition. Springer. New York, NY. 2010
3. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012.

Procjena proširenosti bolesti - ALGORITAM 1

NEMIKROCELULARNI KARCINOM PLUĆA - NSCLC

Klinička procjena, performans status, uključujući gubitak težine,
CT sken grudnog koša, gornjeg abdomena, nadbubrežnih žlijezda (ako nije ranije urađen),
kompletne analize krvi, imunohemijski profil, odvikavanje od pušenja.



Savremene patološke analize obuhvataju patološku evaluaciju, imunohistohemijske i molekularne analize. Bez korištenja svih potrebnih analiza, nije moguće kvalitetno dijagnostikovati, ne samo tip i porijeklo tumora, nego i veoma važne prognostičke faktore uz pomoć kojih je neophodno izabrati način liječenja pogodan za svakog bolesnika individualno.

Patološka evaluacija

Cilj patološke evaluacije je precizna klasifikacija histološkog tipa karcinoma pluća i određivanje parametara za određivanje stadijuma bolesti uključujući veličinu tumora, stepen invazivnosti (pleuralna i bronhijalna), podudarnost hirurških ivica i prisutnost i odsutnost metastaza u limfnim čvorovima. Dalje, određivanje specifičnih molekularnih abnormalnosti tumora je važno za predviđanje senzitivnosti ili rezistencije ciljanih terapija, naročito inhibitorima tirozin kinaze.

Klasifikacioni sistem za tumore SZO obuhvata histološku tipizaciju, kliničke osobine, procjenu stepena proširenosti, molekularne i genetičke aspekte karcinoma pluća. Raniju histološku klasifikaciju je potrebno primjenjivati za karcinome pluća sa skvamoznom morfoloijom, neuroendokrinom diferencijacijom i druge varijante karcinoma. Nedavno izdatu klasifikaciju za adenokarcinome treba koristiti za ovaj podtip tumora. Upotreba termina bronhioloalveolarni karcinom je van upotrebe. Takođe termin "karcinom nemalih ćelija pluća" eng. (NSCLC) treba izbjegavati. U malim biopsijama slabo diferentovanih karcinoma, uz upotrebu imunohistohemije, sljedeći termini

su prihvatljivi: nemikrocelularni karcinom pluća koji teži ka adenokarcinomu i nemikrocelularni karcinom pluća koji teži ka skvamocelularnom karcinomu.

Klasifikacija adenokarcinoma:

- adenokarcinom in situ (AIS; ranije BAC): < 3 cm čvor, rast na mjestu ožiljka ("lepidic growth"), mucinozni, nemucinozni ili miješani tip
- minimalno invazivni adenokarcinom (MIA): < 3cm čvor sa <5mm invazije, rast na mjestu ožiljka ("lepidic growth"), mucinozni, nemucinozni ili miješani tip
- invazivni adenokarcinom, predominantno rastućeg tipa: rast na mjestu ožiljka ("lepidic growth"), > 5mm invazije, acinarni, papilarni, mikropapilarni, ili solidni mucinozni
- varijante invazivnog adenokarcinoma: mucinozni adenokarcinom, koloidne, fetalne i enteričke morfoloije

Imunohistohemija

Ova metoda se koristi za diferenciranje primarnog plućnog adenokarcinoma prema skvamoznom ili krupnoćelijskom karcinomu, metastatskom karcinomu ili malignom mezotelijumu. Takođe može da dokaže neuroendokrinu komponentu tumora.

Nemucinozni adenokarcinom pluća je definisan tiroidnim transkripcionim faktorom-1 (TTF-1), te difrencijalno dijagnostički može predstavljati problem metastatski tumor štitaste žlijezde unutar plućnog parenhima. U takvim slučajevima metastatski tumor štitaste žlijezde se definiše pozitivnim tiroglobulinom. Nepsin A asparat proteinaza, koju luče pneumociti II i renalni tubuli je povišena kod

adenokarcinoma pluća i može diferencijalno dijagnostički biti od koristi uz TTF-1.

Imunohistohemija se koristi za razlikovanje adenokarcinoma od mezotelioma. Markeri senzitivni i specifični za mezoteliom su: WT-1, citokeratin 5/6, HMBE-1.

Za određivanje neuroendokrine aktivnosti tumora imunohistohemijski se detektuje CD56, hromogranin i sinaptofisin.

Molekularna dijagnostika karcinoma pluća EGFR, KRAS, EML4-ALK

"Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors" - EGFR-TKI se nalazi na površini epitelnih ćelija i često je u većoj mjeri izražen kod malignih bolesti.

Prevalenca EGFR mutacija u adenokarcinomu je oko 10% u zapadnoj Evropi i do 50% kod stanovnika Azije, sa povišenom učestalošću EGFR mutacija kod nepušača, žena i nemucinoznih karcinoma. Pojava EGFR aktiviranih mutacija predstavlja kritičnu biološku determinantu za odgovarajući terapijski odabir kod pacijenata sa karcinomom pluća. Postoji značajna povezanost između EGFR mutacija i pozitivnog odgovora na terapiju inhibitorima tirozin kinaze. Mutacije KRAS gena su povezane sa unutarćelijskom rezistencijom na terapiju inhibitorima tirozin kinaze, te je status KRAS gena koristan u odabiru pogodnih za liječenje pacijenata. KRAS mutacije su najčešće kod neazijskih pacijenata, pušača i mucinoznih karcinoma. Otpornost na terapiju inhibitorima tirozin kinaze je povezana sa KRAS mutacijom i sa sekundarno stečenim EGFR mutacijama, kao što je na egzonu 20 T790M.

EML4-ALK NSCLC predstavljaju odvojenu podgrupu pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, iako dijele kliničke karakteristike svih nemikrocelularnih karcinoma pluća. Međutim, najvećim dijelom, EML4-ALK translokacije i

EGFR mutacije su posebne. EML4-ALK translokacija se uglavnom javlja kod mlađih pacijenata i kod onih sa uznapredovalim NSCLC, dok ova povezanost nije opisana kod EGFR mutirajućeg NSCLC. Uzimajući u obzir ALK inhibitori mogu predstavljati veoma efikasnu terapijsku opciju, od kliničkog je značaja detekcija bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom koji imaju preuređen ALK gen. Trenutno standardna metoda za detekciju EML4-ALK NSCLC je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH). Imunohistohemijski testovi su nedovoljni.

Literatura:

1. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012.
2. Rivera MP, Mehta AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. Sep;132(3 Suppl):2007;131S-148S.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. 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):244-85.
4. Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. Am J Surg Pathol. 2010;34(12):1805-11.
5. Rekhman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. Mod Pathol. 2011;24(10):1348-59.
6. Cooper WA, O'toole S, Boyer M, Horvath L, Mahar A. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. Pathology. 2011;43(2):103-15.

ALGORITAM 2

KLINIČKA PROCJENA

Stadium IA
(periferna lok) T1ab,N0

Stadium IB: (periferna lok) T2a,N0;
Stadium I: (centralna lok) T1ab - T2a,N0;
Stadium II: T1ab - 2ab,N1; T2b,N0;
Stadium IIB: T3,N0

NEOPHODNA EVALUACIJA PRIJE TRETMANA

Procjena plućne funkcije,
bronhoskopija,
medijastinoskopija i/ili
EBUS/EUS
PET/CT sken

Negativni
medijastinalni nodusi

Pozitivni
medijastinalni nodusi

Operabilan

Iz drugih
medicinskih razloga
inoperabilan

Procjena plućne funkcije,
bronhoskopija,
medijastinoskopija i/ili
EBUS/EUS,
PET/CT sken,
MRI CNS-a (stadium II, IB)

Negativni
medijastinalni nodusi

Pozitivni
medijastinalni nodusi

Operabilan

Iz drugih
medicinskih razloga
inoperabilan

TRETMAN

Algoritam 3

Definitivna RT

Algoritam 7 ili 9

Algoritam 3

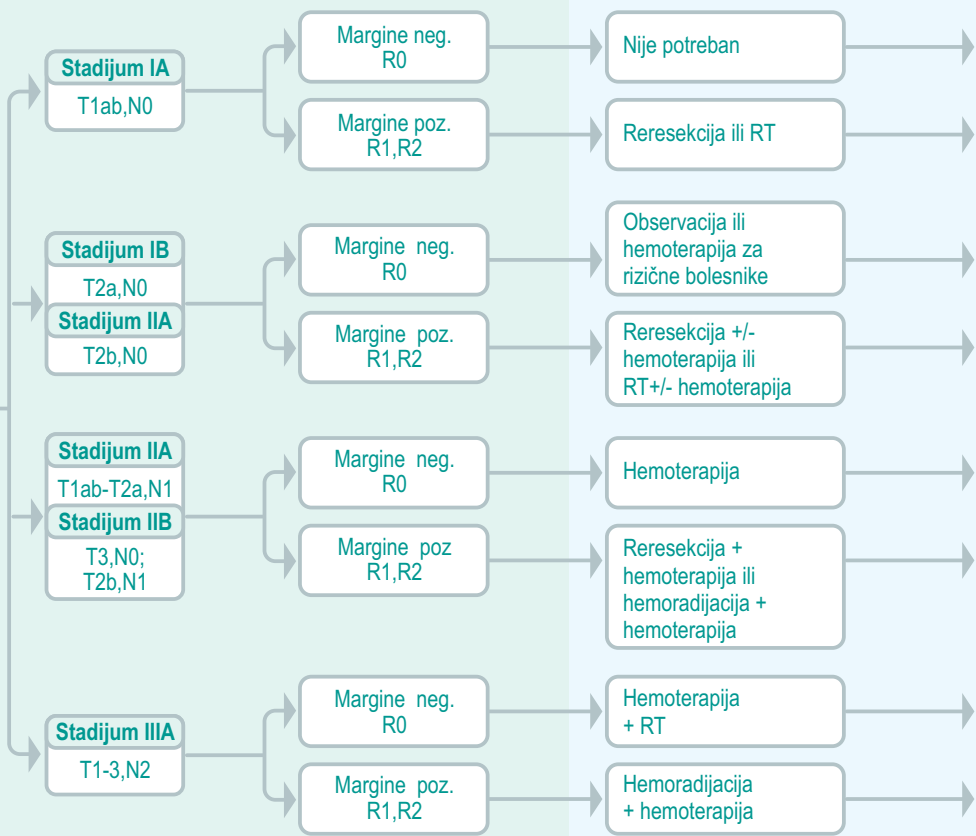
Definitivna RT
+/- hemoterapija

Algoritam 7 ili 9

INICIJALNI TRETMAN

Hirurška eksploracija i resekcija uz disekciju medijastinalnih ili sistemskih pojedinačnih limfnih čvorova

REZULTATI HIRURŠKOG LIJEČENJA



Algoritam 12

ADJUVANTNI TRETMAN

Operacije grudnog koša pod video-nadzorom (VATS) su najprihvatljivije za pacijente koji nemaju anatomskih ili hirurških kontraindikacija. Lobektomije urađene VATS-om imaju značajnu prednost u odnosu na klasične zahvate cijeneći bol, dužinu boravka u bolnici i rezultate rehabilitacije. Ovakav način izvođenja operacija ima prednost u odnosu na klasične, sve dok nije u suprotnosti sa standardnim onkološkim principima disekcije u hirurgiji grudnog koša.

Anatomski rez koji je najmanje invazivan za pluća ("sleeve lobectomy"-postupak u kome se odstranjuje izmjenjeni režanj, sa dijelom glavnog bronha) ima prednost nad pneumonektomijom, ukoliko ga je anatomski moguće izvesti i ako se pri tome postiže na marginama negativne rez (R0).

Lokalno invazivni tumori T3,T4 zahtijevaju "en-bloc" resekciju svih struktura koje su zahvaćene, sa ciljem postizanja negativnih margina. Ako hirurg ili centar nisu sigurni u potencijalnu potpunu resekciju, neophodna je konsultacija i intervencija hirurga iz specijalizovanih velikih centara.

Hirurško-patološka veza je ključna za pristup tokom operativnog zahvata. Rezultat treba da budu negativne margine kod očigledno intraoperativno bliskih struktura. Na taj način margine ne predstavljaju područja sa visokim rizikom za recidiv bolesti (npr.medijalna površina glavnog i/ili intermedijarnog bronha kada se vrši disekcija odvojenog subkarinalnog limfnog čvora, ili pleuralna margina u blizini aorte, kada ne postoji spojenost sa aortom).

Resekcija limfnih čvorova N1, N2 neophodna je prilikom svake intervencije prema ATS mapi limfnih čvorova medijastinuma. Cilj intervencije je uzorkovanje sa najmanje

tri N2 mjesta ili kompletna disekcija limfnih čvorova.

Obavezujuća je disekcija ipsilateralnog medijastinalnog limfnog čvora za pacijente koje se podvrgavaju resekciji kod stadijuma IIIA (N2) bolesti.

Kompletna resekcija tumora zahtijeva, uz slobodan izbor, postizanje negativnih margina, sistematsku disekciju čvorova, bez ekstrakapsularnog nodalnog širenja tumora, uz dokaz o negativnosti "najvišeg" medijastinalnog limfnog čvora. Resekcija se definiše kao nepotpuna kad god su margine pozitivne, kada postoji ekstrakapsularno nodalno širenje, neodstranjeni pozitivni limfni čvorovi ili pozitivni pleuralni ili perikardni izlivi.

Potpuna resekcija se obilježava sa R0, mikroskopski pozitivna resekcija kao R1, a makroskopski ostatak tumora kao R2.

Pacijente sa patološkim stadijumom bolesti IB ili više obavezno je uputiti pulmologu - onkologu radi dalje evaluacije i tretmana.

Literatura:

1. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012.
2. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaisert HA, Harpole DH, Wright CD.Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(2):247-54.
3. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, Stiles BM, Port JL, D'Amico TA.Thoroscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(2):366-78.
4. Darling GE, Allen MS, Ballman K, Malthaner RA, Inculter RI, Jones DR, McKenna RJ, Landreneau RJ, Rusch VW, Putnam JB Jr.Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg.2011;141(3):662-70.
5. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, Hinterberger L, Stoelben E, Hasse J, Passlick B.Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31(3):522-7.
6. Weder W, Collaud S, Eberhardt WE, Hillinger S, Welter S, Stahel R, Stamatis G.Pneumectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg.2010; 139(6):1424-30.

ALGORITAM 4

KLINIČKA PROCJENA

Stadijum IIB

T3 (inf),N0

Stadijum IIIA

T4 (ekst), N0-1;
T3,N1

NEOPHODNA EVALUACIJA PRIJE TRETMANA

Procjena plućne funkcije, bronhoskopija, medijastinoskopija i/ili EBUS/EUS, PET/CT sken, MRI CNS-a, MRI torakalne kičme i torakalnih organa, posebno gornje šuplje vene kod superior sulcus tumor

KLINIČKA EVALUACIJA

Superior sulcus tumor

Algoritam 5

Zahvatanje torakalnog zida

Algoritam 5

Zahvatanje gornjih disajnih puteva ili medijastinuma

Algoritam 5

Metastatska bolest

Algoritam 11 ili 13

Glavne kontroverze vezane za NSCLC se odnose na liječenje IIIA stadijuma bolesti. Multimodalni pristup je osnovni terapijski princip (hemo i radioterapija, ev. hirurgija), a odluka o modalitetu liječenja najviše zavisi od precizno utvrđenog stadijuma bolesti, ne zanemarujući PS, rezultate dobijene ispitivanjem plućne funkcije i komorbiditete. Stručna rasprava je usmjerena na izbor modaliteta liječenja, kao i na njihov redoslijed.

Jedan od najvažnijih faktora koji utiču na liječenje bolesnika u IIIA stadijumu bolesti je zahvaćenost medijastinalnih limfnih žlijezda (N2). Bolesnici sa N2 žlijezdama se nalaze između bolesnika sa resektabilnom i bolesnika sa neresektabilnom bolešću, te samim tim predstavljaju grupu koja zahtijeva najkompleksnije liječenje. Status medijastinalnih limfnih žlijezda (N2) od naročitog je značaja kako sa aspekta zahvaćenosti malignim procesom i to ne samo zavisno od specifične lokalizacije, već i od broja zahvaćenih žlijezda i vremena njihove patohistološke dijagnostike (preoperativno, za vrijeme operacije ili postoperativno).

IIIA - T4,N0

Sedma revizija TNM klasifikacije karcinoma bronha iz 2009. godine je u stadijum IIIA svrstala i bolesnike sa T4 tumorom bez zahvatanja limfnih čvorova (N0). Bolesnici sa T4 tumorom se smatraju primarno neresektabilnim. Rijetko, kod pojedinačnih bolesnika sa T4 tumorom, kompleksnim hirurškim zahvatima se mogu liječiti.

IIIA - T3,N1; T4,N1

Tumori klasifikovani sa T3,N1 bolešću su primarno

resektabilni, za razliku od tumora klasifikovanih sa T4,N1 koji su samo u rijetkim, pojedinačnim slučajevima resektabilni.

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

IIIA - T1a-b,N2; T2a-b,N2; T3,N2

Većini bolesnika u IIIA stadijumu, KT-om se verifikuju uvećane medijastinalne limfne žlijezde (>10mm). U takvim slučajevima mora se patološkom analizom potvrditi da li su tako uvećane limfne žlijezde zahvaćene malignom bolešću. Metod dobijanja uzorka za patološku analizu tradicionalnom transbronhijalnom iglenom punkcijom u novije vrijeme zamijenjen je punkcijom navodjenom ultrazvukom, bilo endobronhijalnim (EBUS) ili endozofagealnim (EUS). Ukoliko se ove metode ne mogu izvesti, ili i poslije njih ostaje sumnja o zahvaćenosti, medijastinoskopija je metoda za dobijanje reprezentativnog uzorka koji najčešće dovodi do rješavanja dileme.

Potvrda širenja bolesti u medijastinum, odnosno N2 statusa, postavlja pitanje opravdanosti primarne primjene hirurškog liječenja kod ovih bolesnika koji su tehnički resektabilni. Iz tih razloga su se vršila brojna ispitivanja

hirurškog liječenja u kombinaciji sa hemo i/ili radioterapijom prije i/ili poslije hirurškog zahvata (neoadjuvantna i adjuvantna terapija).

Neoadjuvantna (indukciona) terapija

Kako je petogodišnje preživljavanje operisanih u III stadijumu bez adjuvantne terapije loše (15% IIIA, <5% IIIB), sredinom devedesetih godina prošlog vijeka se počelo sa primjenom neoadjuvantne, tj. hemo i/ili zračne terapije prije operacije. Cilj ovog vida terapije je poboljšanje preživljavanja putem prevođenja („downstage“) bolesti u niži stadijum i to dejstvom na primarni tumor, medijastinalne limfne žlijezde i eventualno prisutne mikrometastaze.

a) Neoadjuvantna hemoterapija u stadijumu IIIA, N0-1

Entuzijazam za primjenu neoadjuvantne terapije potiče nakon studija, gdje su dobijeni pozitivni rezultati u preživljavanju bolesnika u ranim stadijumima bolesti, uključujući IIIA stadijum, a koji su prije hirurškog zahvata primili hemoterapiju. Ipak novije studije, kao i metaanalize, su pokazale samo marginalnu korist od neoadjuvantne HT, bez statistički značajnog dužeg preživljavanja. Za sada, neoadjuvantna hemoterapija se ne preporučuje kod bolesnika sa resektabilnom bolešću od I do IIIA (N1) stadijuma.

b) Neoadjuvantna hemoterapija u stadijumu IIIA, N2

Dokazano je da se kod 40-60% bolesnika neoadjuvantnom terapijom bolest prevodi u nižu podgrupu stadijuma bolesti („downstage“), te da se kod 5-10% bolesnika postiže kompletan odgovor. Istovremena primjena hemoterapije i radioterapije u neoadjuvantnom tretmanu poboljšava prevođenje bolesnika u niži stadijum bolesti, ali i povećava morbiditet i mortalitet.

Kada je u pitanju primjena hemoterapije kod ovih

bolesnika, komplijansa je bolja pri primjeni neoadjuvantne hemoterapije gde više od 70% bolesnika primi sva 3 planirana ciklusa hemoterapije, dok pri primjeni adjuvantne hemoterapije svega 45-60% bolesnika primi planiranu hemoterapiju. Sa druge strane, još nije jasno da li hemoterapiju primjeniti prije (neoadjuvantno) ili poslije (adjuvantno), obzirom da je metaanalizom utvrđeno da ne postoji razlika u preživljavanju.

U grupi bolesnika koji su inicijalno procijenjeni kao inoperabilni, poslije neoadjuvantne terapije operacija je moguća kod oko 50% bolesnika. Tu se sa hirurškog aspekta postavljaju dva osnovna pitanja:

- pri kojoj vrsti radiografskog odgovora na terapiju indikovati operaciju (rasprostranjen je stav da je hirurško liječenje opravdano samo pri jasnoj regresiji na nivou primarnog tumora i medijastinuma)? Jasan odgovor na terapiju je moguće postići kod 60-75% bolesnika (u mnogim centrima se hirurško liječenje primjenjuje ukoliko se pouzdano utvrdi da nema progresije radiografskog i endoskopskog nalaza na oba nevedena nivoa),
- kako procijeniti obim resekcije (opravdano je uraditi najmanji moguć obim resekcije ukoliko ex tempore nalaz operativnog materijala potvrdi zdrave resekcione rubove)?

Jasno je da je i poslije značajnog broja studija izostao decidan odgovor na pitanje da li je kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorima kategorije T3N2, u pogledu lokalne kontrole i preživljavanja bolje primjeniti indukcionu terapiju, a zatim operaciju, ili samo hemo i/ili zračnu terapiju. Pokušaji da se odgovori na ovo pitanje predstavljaju dva velika, nedavno završena randomizovana trajala (Intergroup 0139 trajal i III faza EORTC 08941 trajal). Na osnovu navedenih trajala, kao i preporuka za liječenje

bolesnika sa preoperativno potvrđenim N2 lezijama, hirurško liječenje dolazi u obzir:

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

Što se tiče procjene učinka indukcione HT, čak i uz korištenje PET scan-a, evidentirano je oko 33% lažno pozitivnih, 15% lažno negativnih nalaza, dok je procjena bila precizna samo kod 52% operisanih. Zbog toga se u mnogim centrima radi medijastinoskopija poslije indukcione terapije, tj. remedijastinoskopija, ukoliko je rađena prije indukcione terapije. Kako je remedijastinoskopija u ovoj situaciji tehnički znatno teža nego prva medijastinoskopija, inicijalna procjena se može izvršiti na osnovu transbronhijalne biopsije navodjene ultrazvukom, a procjena poslije hemoterapije pomoću medijastinoskopije.

c) Neoadjuvantna hemoradioterapija u stadijumu IIIA, N2

Neoadjuvantna hemoradioterapija se koristi u manjem broju ustanova. Izgleda da je procenat preživljavanja sličan kao i kod neoadjuvantne hemoterapije, pod uslovom da se RT daje postoperativno, ako nije data preoperativno. Neoadjuvantna hemoradioterapija je povezana sa većom stopom patološkog potpunog odgovora i negativnim medijastinalnim limfnim čvorovima. Međutim, to se postiže po cijenu veće stope akutne toksičnosti i povećanja troškova. Kada se neoadjuvantna hemoradioterapija koristi u dozama manjim nego one koje se smatraju standardno određenom terapijom, svi napori treba da se usmjere da smanji

vrijeme između radioterapije do hirurške procjene. Prekidi duži od jedne sedmice se smatraju neprihvatljivim. Kada nije moguća pravovremena hirurška procjena, ne bi trebalo koristiti neoadjuvantnu hemoradioterapiju. Druga opcija u individualnim slučajevima, a u saglasnosti sa torakalnim hirurgom, jeste da se u potpunosti završi hemoradioterapija prije ponovne procjene i razmatranja za operaciju.

Podaci (iako osporavani) iz velikih multiinstitucionalnih studija pokazuju da pulmektomija poslije neoadjuvantne hemoradioterapije ima neprihvatljivo veliku stopu obolijevanja i smrtnosti.

Adjuvantna (postoperativna) terapija

Prema najvećem broju objavljenih rezultata petogodišnje preživljavanje operisanih u ovom, IIIA stadijumu, bez adjuvantne terapije, ne prelazi 15%. Shodno tim rezultatima adjuvantna terapija je postala nezaobilazni dio multimodalnog pristupa liječenju IIIA stadijuma NSCLC.

a) Adjuvantna hemoterapija

Ovaj vid liječenja zasniiva se na činjenici da je najčešći vid relapsa bolesti u IIIA stadijumu u vidu sistemske diseminacije, tj. udaljenih metastaza, te je adjuvantna hemoterapija je postala nezaobilazni dio multimodalnog pristupa u liječenju bolesnika sa IIIA stadijumom NSCLC. Kao i kod hirurški liječenog II stadijuma, dubleti bazirani na platini adjuvantne hemoterapije, najčešće se primjenjuju kod operisanih bolesnika u III stadijumu NSCLC.

Stalno aktuelan problem u vezi postoperativne hemoterapije ostaje nemogućnost podnošenja pune planirane doze lijekova, čak ni poslije eliminacije izvesnih lijekova (Doxorubicin) i uvođenja lijekova sa manjom hematološkom toksičnošću. Mjesto novih lijekova, ciljanih

agenasa, kombinacije citostatika i molekularne terapije u adjuvantnom pristupu, procenjuje se u okviru novih multicentričnih, randomizovanih studija.

b) Adjuvantna terapija zračenjem

Istraživanje provedeno od strane LCSG (Lung Cancer Study Group), pokazao je da lokalni recidiv kao prvo mjesto pojave relapsa bolesti nastaje kod 20% operisanih bez adjuvantne terapije, u odnosu na samo 1% lokalnih recidiva u grupi sa postoperativnom zračnom terapijom. Međutim, ni ova, kao ni još nekoliko randomizovanih studija, nije pokazala korist ovog vida terapije u pogledu dužine preživljavanja. Pojedine studije ukazale na štetan efekat zračne terapije poslije operacije, ipak njihove rezultate treba prihvatiti sa rezervom.

Uzimajući u obzir navedeno, postoperativna zračna terapija u ovom stadijumu je opravdana samo kod operisanih sa metastazama u više grupa medijastinalnih žlijezda, ukoliko postoji ekstrakapsularna zahvaćenost žlijezda i zahvaćen resekcioni rub i to samo u cilju smanjenja rizika lokalnog recidiva. Činjenica da postoperativna zračna terapija može dovesti i do teških srčanih komplikacija nameće potrebu da se ovaj vid liječenja primenjuje kod pažljivo odabrane grupe operisanih bolesnika, sa aspekta njihovog opšteg stanja poslije operacije, plućne funkcije i komorbiditeta.

PREPORUKE:

IIIA - N0-1

• Pacijentima sa lezijama koje zahvataju zid grudnog koša, T3-4,N0-1 bolest, a ishod operativnog liječenja (poželjni način) su negativni resekcioni rubovi, trebalo bi nastaviti liječenje hemoterapijom.

• Pacijentima sa lezijama koje zahvataju zid grudnog koša, T3-4,N0-1 bolest, a ishod operativnog liječenja (poželjni način) su pozitivni resekcioni rubovi, liječenje nastaviti kombinovanom hemoradioterapijom, potom hemoterapijom ili re-resekcijom uz adjuvantnu hemoterapiju.

• Sličan pristup se preporučuje za resektabilne tumore proksimalnih disajnih puteva ili medijastinuma (T3-4,N0-1). U slučaju granično resektabilnog superior sulkus tumora (T4,N0-1), ako se lezija prevede u resektabilni status nakon inicijalne terapije, indikovani su hirurški pristup, resekcija i adjuvantna hemoterapija. Ako lezija ne konvertuje (ostaje inoperabilna), liječenje nastaviti kompletnom definitivnom radioterapijom, a zatim hemoterapijom kao adjuvantnim tretmanom.

IIIA, N2

Terapijske opcije prije svega zavise od nalaza patohistološke analize medijastinalnih limfnih žlijezda. U slučaju da su medijastinalne limfne žlijezde zahvaćene, bolest se svrstava u precizan III stadijum i bira najadekvatniji multimodalni pristup liječenja. Pored N statusa, razmatranje resektabilnosti zavisi od procjene T faktora (obzirom da su T4 tumori velikom većinom primarno neresektabilni). Pacijenti sa negativnim nalazima biopsije medijastinalnih žlijezda su kandidati za hirurški pristup. Tokom operacije indikovana je disekcija medijastinalnih žlijezda ili uzorkovanje limfnih žlijezda. Ipak, kod većine operisanih u IIIA stadijumu postoje metastaze u limfnim žlijezdama medijastinuma. Zavisno od načina potvrde N2 lezija, ovi bolesnici se mogu podijeliti u tri podgrupe:

IIIA₁ - podgrupi pripadaju operisani kod kojih na osnovu preoperativne procjene (CT, PET, medijastinoskopija) nisu

utvrđene N2 lezije, kod kojih je ex tempore nalaz medijastinalnih žlijezda bio negativan za vrijeme torakotomije, a postojanje N2 lezija je utvrđeno tek nekoliko dana poslije operacije na osnovu pregleda operativnog materijala.

IIIA₂ - podgrupi pripadaju operisani kod kojih, kao i u prethodnoj podgrupi, na osnovu preoperativne procjene nisu utvrđene N2 lezije, ali je ex tempore nalaz tokom torakotomije potvrdio postojanje N2 lezija.

IIIA₃ - Ovoj podgrupi pripadaju operisani kod kojih su prije operacije citološki ili histološki potvrđene N2 lezije. Kod pacijenata kategorije IIIA3, hirurško liječenje nije opravdano kao prvi terapijski postupak.

Terapijski pristup u IIIA₁ i IIIA₂ stadijumu

- Terapijski pristup kod ove grupe pacijenata zavisi od potpunosti učinjene resekcije.
- Pacijentima sa negativnim resekcionim marginama savjetuje se adjuvantna hemoterapija i potom radioterapija, mada redoslijed terapijskih modaliteta nije sasvim strogo utvrđen.
- Cisplatin u kombinaciji sa vinorelbinom, vinblastinom ili etopozidom kao adjuvantna hemoterapija se nalazi u svim smjernicama. Ostale opcije uključuju cisplatin u kombinaciji sa gemcitabinom, pemetreksedom ili docetakselom. Za pacijente sa komorbiditetima ili one koji ne mogu da tolerišu cisplatin, karboplatina u kombinaciji sa pemetreksedom ili paklitakselom je izbor.
- Pacijente sa T1-3,N2 bolešću (otkrivenoj pri samoj hirurškoj eksploraciji i pri disekciji medijastinalnih limfnih čvorova) i sa pozitivnim resekcionim rubom, koji su u

dobrom opštem stanju, potrebno je liječiti konkurentnom hemoradioterapijom i potom hemoterapijom. Radioterapiju treba započeti što ranije jer je lokalni relaps u ovoj grupi najčešći. Ukoliko se ne može primjeniti konkurentna hemoradioterapija, opravdano je primjeniti sekvencijalnu hemoradioterapiju.

Terapijski pristup u IIIA3 stadijumu

- Samo hirurško liječenje u slučaju preoperativno dokazanih N2 lezija ne pruža skoro nikakve izgleda u pogledu dužeg preživljavanja operisanih. Ukoliko metastaze postoje na nekoliko nivoa medijastinalnih žlijezda, kompletna resekcija najčešće nije moguća. Jedino ako postoji tzv. minimalna“ zahvaćenost medijastinalnih žlijezda (samo jedna žlijezda, bez invazije kapsule), 5-godišnje preživljavanje može dostići 20-25%.
- Kada ne postoji metastatska udaljena diseminacija procesa, preporučuje se da terapijska opcija bude definitivna, konkurentna hemoradioterapija. To svakako važi za pacijente sa dobrim opštim stanjem (PS 0-1), bez značajnih komorbiditeta i sa minimalnim gubitkom tjelesne mase u prethodnom periodu.
- Povoljnija opcija za pacijente sa T1-3,N2 bolešću bila bi indukciona hemo i/ili radioterapija. Kod pacijenata sa stadijumom IIIA bolesti i pozitivnim medijastinalnim čvorovima T1-3,N2, ukoliko nakon inicijalne terapije nema progresije bolesti, već se bolest prevede u operabilni stadijum, indikovano je hirurški pristup uz adjuvantnu hemoterapiju. Postoperativna RT treba da bude primjenjena ako se nije koristila preoperativno.
- Suprotno tome, ako bolest napreduje, pacijenti mogu i

dalje biti tretirani bilo lokalnom radioterapijom (ako nije data ranije) sa ili bez hemoterapije, ili sistemskom terapijom. S obzirom da pacijenti sa III stadijumom bolesti imaju lokalne i udaljene relapse, teoretski, primjena hemoterapije može iskorijeniti mikrometastatsku bolest očigledno prisutnu, ali koja se ne može detektovati u vrijeme dijagnoze. Vrijeme primjene ove hemoterapije varira, bez jasne preporuke. Takva hemoterapija može biti data izolovano, sekvencijalno, ili istovremeno sa RT. Savremena saznanja ukazuju da je konkurentna hemoradioterapija superiornija u odnosu na sekvencijalnu terapiju za pacijente sa neresektabilnim stadijumom bolesti.

Literatura:

1. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012.
2. Lim E, Grace Harris G, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol* 2009;4: 1380-1388
3. Al Jahlali H. Evaluation of the patient with lung cancer. *Ann Thorac Med* 2008; 3: 74-8.
4. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO023--Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl 15): Abstract 7519.
Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/7519
5. Shen KR, Meyers BF, Larner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132: 290-305.
6. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl 18):Abstract 7512.
Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512
7. Robinson LA et al. Treatment of NSCLC - stage IIIA. ACCP evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 243-265S.
8. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-450.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17374834>
9. Burdett S, Stewart L, Ryzewska, et al. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in nonsmall cell lung cancer. *J Thoracic Oncology* 2006; 1:611-621.
10. Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) nonsmall cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599-606.
11. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4397-4404.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983107/pubmed/16983107>
12. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small-cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49:13-23.
13. Billingham LJ and Cullen MH. The benefit of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 12: 1671-1675, 2001.
14. Bueno, R, Richards, W, Swanson, S, et al Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826-1831.
15. Rosell R, Gumez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14
16. Roth JA, Atkinson EN, Fossella T, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21:1-6.
17. Albain, KS, Rusch, VW, Crowley, JT, et al Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery in stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwestern Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892

ALGORITAM 5

KLINIČKA MANIFESTACIJA BOLESTI

INICIJALNI TRETMAN

ADJUVANTNI TRETMAN

Superior sulcus tumor
T3 (inf),N0-1

Preoperativna konkurentna hemoradioterapija

Hirurško liječenje + hemoterapija

Superior sulcus tumor
T4 (ekst),N0-1

Granično resektabilan

Preoperativna konkurentna hemoradioterapija

Hirurška procjena

Resektabilan

Hirurško liječenje + hemoterapija

Neresektabilan

Definitivna konkurentna hemoradioterapija

Neresektabilan

Kompletna RT + hemoterapija

Hemoterapija

Zid grudnog koša, gornji disajni putevi ili medijastinum
T3 (inf),N0-1
T4 (ekst),N0-1

Hirurško liječenje ili konkurentna hemoradioterapija ili hemoterapija

Margine negativne R0

Hemoterapija

Margine pozitivne R1,R2

Reresekcija + hemoterapija ili Hemoradioterapija + hemoterapija

Algoritam 12

ALGORITAM 6

KLINIČKA PROCJENA

Stadijum IIIA
T1-3,N2

NEOPHODNA EVALUACIJA PRIJE TRETMANA

Procjena plućne funkcije, bronhoskopija, morfološka evaluacija medijastinalnih limfnih čvorova, PET/CT sken, MRI CNS-a

N2, N3 negativni

N2 pozitivni

N3 pozitivni

Metastatska bolest

TRETMAN

Algoritam 7

Algoritam 7

Algoritam 9

Algoritam 11 ili 13

Stadijum IIB, IIA, IV

Pojedinačni pulmonalni nodusi

Procjena plućne funkcije, bronhoskopija, medijastinoskopija i/ili EBUS/EUS, PET/CT sken, MRI CNS-a

Pojedinačni pulmonalni nodusi u istom lobusi, T3, N0 ili ipsilateralni ne pulmonarni nodusi, T4, N0

Stadijum IV: N0, M1a
kontralateralni solidni nodus

Stadijum IV: N0, M1a
kontralateralni multipli nodusi

Neresektibilni

Ekstratorakalna diseminacija metastaza

Algoritam 8

Algoritam 8

Algoritam 8

Algoritam 8

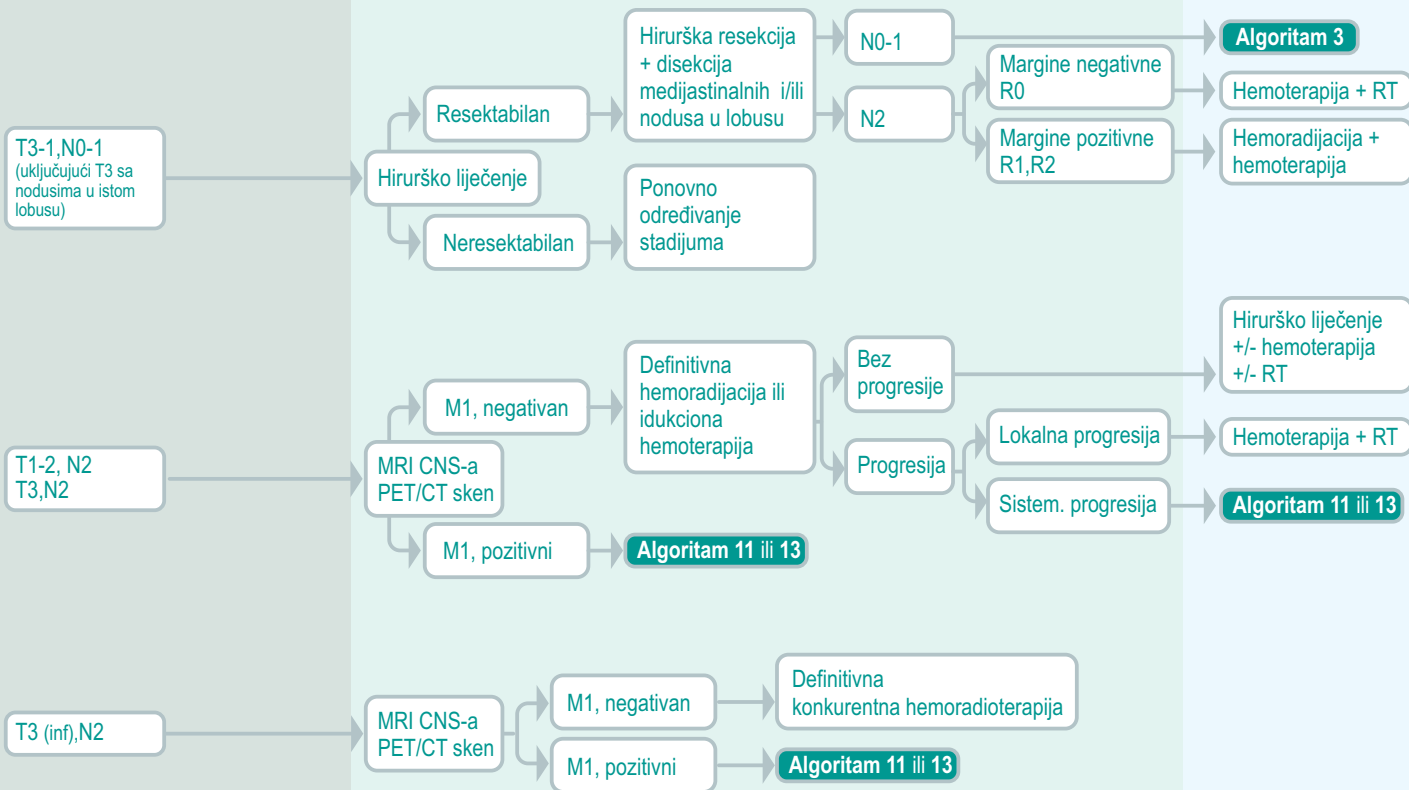
Algoritam 11 ili 13

ALGORITAM 7

NALAZ MEDIJASTINALNE BIOPSIJE

INICIJALNI TRETMAN

ADJUVANTNI TRETMAN



ALGORITAM 8

KLINIČKA PROCJENA

Odvojeni pulmonalni nodusi u istom lobusu T3,N0 ili ipsilateralni nepulmonalni nodusi T4, N0

INICIJALNI TRETMAN

Hirurško liječenje

Margine negativne R0

Margine pozitivne R1,R2

ADJUVANTNI TRETMAN

Hemoterapija

Algoritam 12

Konkurentna hemoradioterapija

Algoritam 12

Stadijum IV

N0, M1a; kontralateralni solidni nodus

Tretirati kao dva primarna tumora pluća, preporučuje se zajedno

Algoritam 1

Stadijum IV

N0, M1a; kontralateralni multipli nodusi

Algoritam 13

Stadijum IIIA

T4,N0-1 neresektabilan

Konkurentna hemoradioterapija

Hemoterapija

Algoritam 12

Opšti principi

Izbor radioterapije (RT) za svakog bolesnika bi trebao donijeti konzilijum stručnih onkologa-radioterapeuta koji provode radioterapiju karcinoma pluća u svojoj praksi. RT ima potencijalnu ulogu u svim stadijima karcinoma pluća, bilo kao definitivna ili kao palijativna terapija. Radioterapiju bi trebalo obezbijediti kao dio multidisciplinarne terapijske opcije svim pacijentima koji mogu imati koristi od definitivne lokalne terapije, posebno onima kod kojih postoje apsolutne ili relativne kontraindikacije za operativni tretman.

Da bi se povećala kontrola tumora i umanjila toksičnost liječenja, kritične komponente radijacijske terapije uključuju odgovarajuću simulaciju, tačnu definiciju mete, planiranje konformalne RT i obezbjeđenje tačnog sprovođenja planiranog tretmana. Minimum standarda je CT-om planirani 3DCRT.

Upotreba naprednije tehnologije je potrebna kada je neophodno primijeniti odgovarajuće doze za tumor uz istovremenu maksimalnu poštedu za normalno tkivo. Takve tehnologije obuhvataju (ali nisu ograničene na) 4DCT simulaciju, IMRT (intensity-modulated radiation therapy)/VMAT (volumetric modulated arc therapy), SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy), strategije upravljanja pokretima i protonsku terapiju. Dnevna IGRT (Image Guided Radiation Therapy) se preporučuje da bi se osigurala tačna isporuka kada se koristi visoko konformalna terapija ili kompleksne tehnike kontrole pokreta. Trebala bi se zahtijevati za povišene doze ili hipofrakcionisanu terapiju, kao što je SABR.

Uznapredovali karcinom pluća (IV stadijum)

RT se preporučuje za lokalnu palijaciju i prevenciju simptoma (kao što su bol, krvarenje ili opstrukcija) porijeklom od primarnog ili metastaskog tumora.

Definitivna lokalna terapija radi izolacije ili ograničenja područja metastaze (pojedinačne metastaze) (uključuje ali nije ograničena samo na mozak, pluća i adrenalne žlijezde) postiže produženje preživljavanja dobro odabranih pacijenata sa dobrim performans statusom, koji su primili radikalnu terapiju za torakalnu bolest. Definitivna RT pojedinačnih metastaza, posebno SABR, je adekvatna opcija kod slučajeva gdje može biti bezbjedno primijenjena.

Ciljni volumeni, propisane doze i ograničenja doza za normalno tkivo

ICRU (International Commission on Radiation Units & Measurement,) izvještava kroz 50 i 62 detalja trenutnih definicija ciljnih količina za 3D RT. GTV (Gross Tumor Volume) obuhvata vidljiv obim bolesti (primarne i nodalne) na snimcima i kliničkim ispitivanjima, CTV (Clinical Target Volume) uključuje područja za koja se pretpostavlja da su zahvaćena mikroskopskim širenjem ili diseminacijom, a PTV obuhvata ITV (koji uključuje polje ciljnog kretanja), uz podešavanje polja za pozicioniranje i mehaničku varijabilnost. Neophodno je dosljedno razgraničenje normalnih struktura od bolesnog tkiva za izradu bezbjedonosnih planova. Atlas stručnog konsenzusa za razgraničenje sačinjen je od nekoliko torakalnih udruženja.

Optimalne preporučene doze i ograničenje doza za normalno tkivo se još uvijek ispituju i pojedinačni standardi ne mogu biti preporučeni.

Najčešće korišteni režimi;

Uobičajene doze za konvencionalnu frakcioniranu i palijativnu radioterapiju

Tip tretmana		Totalna doza	Veličina frakcije	Trajanje tretmana
Definitivna RT sa ili bez hemoterapije		60-74 Gy	2 Gy	6-7,5 sedmica
Preoperativna RT		45-50 Gy	1,8-2 Gy	5 sedmica
Postoperativna RT	Negativne margine	50-54 Gy	1,8-2 Gy	5-6 sedmica
	Ekstrakapsularno limfogeno širenje ili mikroskopski pozitivne margine	54-60 Gy	1,8-2 Gy	6 sedmica
	Rezidualni tumor	60-70 Gy	2 Gy	6-7 sedmica
Palijativna RT	Sindrom gornje šuplje vene ili obstruktivna pneumonija	35-45 Gy	2 Gy	6-7 sedmica
	Koštane metastaze sa tumorskom masom	20-30 Gy	4-3 Gy	1-2 sedmica
	Moždane metastaze	30 Gy	2 Gy	1-2 sedmica
	Simptomi zida grudnog koša ECOG 2 i više	17 Gy	8,5 Gy	1-2 sedmica
	Metastaze ECOG 2 i više	8-20 Gy	8-4 Gy	1dan - 1 sedmica

Rani stadijum bolesti /SABR (Stereotactic Ablative Radiotherapy)

Intenzitet visokih doza i fokusiranost SABR zahtijevaju smanjenje ciljnog volumena. Za tretman centralno lokalizovanih tumora (definisanih unutar 2 cm od proksimalnog bronhalnog stabla) koji koristi najintenzivnije SABR režime (54-60 Gy u 3 frakcije) nije uvijek bezbjedan, ali modifikovani prema riziku prilagođeni SABR režimi izgleda da su efektivni i bezbjedni.

SABR je uobičajeno korišten za tumore veličine do 5 cm, mada i veći izolovani tumori mogu biti tretirani bezbjedno ukoliko se poštuju ograničenja za normalno tkivo. Propisane doze nisu stvarno primijenjene doze na samo tkivo jer zavise od načina propisivanja doze, korištenja korekcija kod heterogenosti tkiva i algoritma za proračun doze.

Najčešće korištene doze za SABR

Totalna doza	Frakcije	Indikacije
25-34 Gy	1	Periferni tumor manji od 2 cm, udaljen više od 1 cm od torakalnog zida
45-60 Gy	3	Periferni tumori, udaljeni više od 1 cm od torakalnog zida
48-50 Gy	4	Centralni ili periferni tumor manji od 4-5 cm, udaljen do torakalnog zida manje od 1 cm
50-55 Gy	5	Centralni ili periferni tumori, udaljeni manje od 1 cm od torakalnog zida
60-70 Gy	8-10	Centralni tumori

Maksimalne doze za primjenu SABR

Organ	1 frakcija	3 frakcija	4 frakcija	5 frakcija
Kičmena moždina	14 Gy	18 Gy 6 Gy/fr	26 Gy 6,5 Gy/fr	30 Gy 6 Gy/fr
Jednjak	15,4 Gy	30 Gy 10 Gy/fr	30 Gy 7,5 Gy/fr	32,5 Gy 6,5 Gy/fr
Pleksus brahijalis	17,5 Gy	21 Gy 7 Gy/fr	27,2 Gy 6,8 Gy/fr	30 Gy 6 Gy/fr
Srce/perikard	22 Gy	30 Gy 10 Gy/fr	34 Gy 8,5 Gy/fr	35 Gy 7 Gy/fr
Krupni krvni sudovi	37 Gy	39 Gy 13 Gy/fr	49 Gy 12,25 Gy/fr	55 Gy 11 Gy/fr
Dušnik i glavni bronhi	20,2 Gy	30 Gy 10 Gy/fr	34,8 Gy 8,7 Gy/fr	32,5 Gy 6,5 Gy/fr
Rebra	30 Gy	30 Gy 10 Gy/fr	34,8 Gy 7,5 Gy/fr	32,5 Gy 6,5 Gy/fr
Koža	26 Gy	30 Gy 10 Gy/fr	36 Gy 9 Gy/fr	40 Gy 8 Gy/fr
Stomak	12,4 Gy	27 Gy 9 Gy/fr	30 Gy 7,5 Gy/fr	35 Gy 7 Gy/fr

Simulacija, planiranje i sprovođenje radioterapije

Simulaciju bi trebalo izvoditi koristeći CT skenove dobijene u poziciji za RT tretman sa adekvatnim uređajima za imobilizaciju. Preporučuje se I.V. kontrast sa ili bez oralnog kontrasta radi boljeg ocrtavanja ciljnog organa kad god je to moguće kod pacijenata s centralnim tumorom ili nodalnom bolešću. S obzirom da I.V. kontrast može uticati na proračun korekcije za heterogenost tkiva, markiranje gustoće ili upotreba prekontrastnog skeniranja potrebna je kada je prisutno intenzivno kontrastno pojačanje.

PET/CT značajno unapređuje tačnost ciljanja, posebno kod pacijenata sa značajnim atelektazama i kada je I.V. CT kontrast kontraindikovano. S obzirom na potencijalnu rapidnu progresiju NSCLC, PET/CT bi trebalo uraditi unutar četiri nedjelje i ne duže od osam nedjelja prije tretmana, ili ga u suprotnom ponoviti. Idealno bi bilo dobiti PET/CT u poziciji za tretman radioterapijom.

Pokreti tumora i organa, naročito zbog disanja, bi trebali biti procijenjeni i uračunati tokom simulacije. Opcije uključuju fluoroskopiju, udisaj/izdisaj ili spori CT sken, ili idealno, 4DCT. Centri koji koriste 4DCT bi trebalo da razumiju kako da riješe potencijalne artefakte, uključujući učenje/trening pacijenta.

Energija fotonskog snopa može biti individualizovana na osnovu anatomske lokacije tumora i putanje snopa. Uopšteno, energije fotona između 4 i 10 MV se preporučuju za zrake koji prolaze kroz tkivo pluća niske gustoće prije ulaska u tumor. Kada ne postoje zračni džepovi prije nego što snop uđe u tumor, kao što je slučaj kod nekih velikih medijastinalnih tumora i tumora vezanih za torakalni zid, veće energije mogu poboljšati distribuciju doze, posebno kada se koristi manji broj fiksiranih uglova snopa. Korekcija za heterogenost tkiva i algoritmi za izračunavanje tačne doze koji su proračunati za nagomilavanje i efekte lateralnog

rasipanja elektrona u tkivima heterogene gustoće se preporučuju za upotrebu.

Respiratornim pokretima bi trebalo upravljati kada su oni izraženi, uključivši (ali ne ograničavati se na) forsirano plitko disanje s abdominalnom kompresijom, ubrzanje snopa u skladu s respiratornim ciklusom, dinamičko praćenje tumora, aktivnu kontrolu disanja (ABC), ili trening/primjena energije tehnike. Ukoliko su pokreti minimalni ili je ITV mali, ciljanje sveobuhvatnih pokreta je adekvatno. Koristan resurs za implementaciju upravljanja respiratornim pokretima je izvještaj AAPM radne grupe.

Literatura:

1. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012.
2. Jeremic B, Brady L.W., Heilmann H.P., Molls M. Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer (Medical Radiology / Radiation Oncology) 2011
3. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, Mehta MP, Ryu S, Steinberg M, Timmerman R, Welsh JS, Rosenthal SA; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(2):326-32.
4. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, D'Souza D. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. Radiother Oncol. 2009;91(3):282-7.
5. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T. 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(5):1352-8.
6. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, Chang JH, Groshko GA, Lattin CJ. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(3):707-15.

ALGORITAM 9

KLINIČKA PROCJENA

Stadium IIIB
T1-3,N3

NEOPHODNA EVALUACIJA PRIJE TRETMANA

Procjena plućne funkcije,
PET/CT sken,
MRI CNS-a,
morfološka potvrda N3
bolesti na uzorku dobijenog:
- medijastinoskopijom,
- supraklavikularnom limfnom
biopsijom,
- torakoskopijom,
- iglenom biopsijom
- medijastinotomijom,
- endoskopskom biopsijom
navođenom UZV (EBUS/ESUS)

N3, negativni

N3, pozitivni

Metastatska bolest

INICIJALNI TRETMAN

Algoritam 2

Konkurentna
hemoradioterapija

Hemoterapija

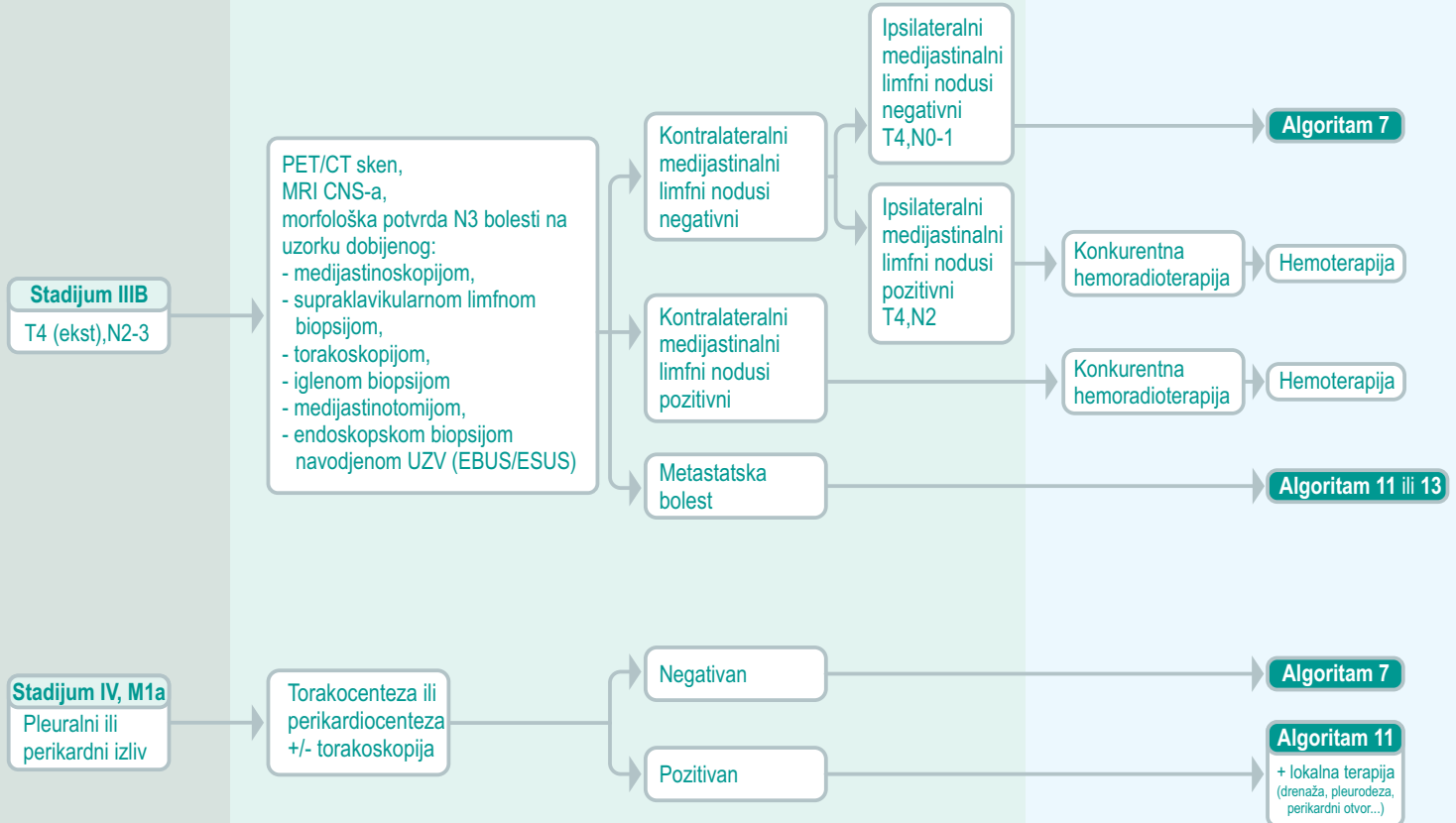
Algoritam 11 ili 13

ALGORITAM 10

KLINIČKA PROCJENA

NEOPHODNA EVALUACIJA PRIJE TRETMANA

INICIJALNI TRETMAN



HEMOTERAPIJSKI REŽIMI UZ RADIOTERAPIJU

Konkurentni (istovremeni) hemoterapijski i radioterapijski režimi:

cisplatin	50 mg/m ²	1.8.29.36. dan	etoposid	50 mg/m ²	1.-5. dan 29.-33. dan	konkurentna RT
cisplatin	100 mg/m ²	1.29. dan	vinblastin	5 mg/m ²	sedmično x 5	konkurentna RT
paclitaxel	45-50 mg/m ²	sedmično	carboplatina	AUC 2 mg/ml/min	sedmično	konkurentna RT

Sekvencijalni hemoterapijski i radioterapijski režimi:

cisplatin	100 mg/m ²	1.29. dan	vinblastin	50 mg/m ²	1.8.15.22.29.dan	dalje RT
paclitaxel	200 mg/m ²	svake tri sedmice / 2ciklusa	carboplatina	AUC 6mg/ml/min 2 ciklusa	svake tri sedmice / 2ciklusa	dalje RT

Konkurentna hemoradioterapija sa nastavkom liječenja hemoterapijom:

cisplatin	50 mg/m ²	1.8.29.36.dan	etoposid	50 mg/m ²	1.-5.dan 29.-33. dan	konkurentna RT	cisplatin 50mg/m ² etoposid 50mg/m ² kroz dodatna 2 ciklusa
paclitaxel	45-50 mg/m ²	sedmično	carboplatina	AUC 2 mg/ml/min	sedmično	konkurentna RT	Paclitaxel 200mg/m ² carboplatina AUC 6 kroz dodatna 2 ciklusa

ALGORITAM 11

KLINIČKA PROCJENA

Stadijum IV
M1b
(slitarna lezija)

NEOPHODNA EVALUACIJA PRIJE TRETMANA

Medijastinoskopija,
bronhoskopija,
MRI CNS-a,
PET/CT sken

Moždana
metastaza

Metastaza u
nedbubrežnoj
žlijezdi

INICIJALNI TRETMAN

Hirurška resekcija
sa RT CNS-a i/ili
stereotaksična
radiohirurgija

T1-2,N0-1;
T3,N0

T1-2,N2;
T3,N1-2;
Bilo koji T,N3;
T4, bilo koji N

Lokalna terapija lezije
nadbubrežne žlijezde
ukoliko je plućna lezija
operabilna
ili
Algoritam 13

Hirurška resekcija
ili stereotaksična
ablaciona
radioterapija
plućne lezije ili
hemoterapija

Hemoterapija

Hirurška resekcija
plućne lezije

Algoritam 13

PRAĆENJE POSLIJE INICIJALNOG LIJEČENJA

Bez dokaza o zaostaloj / povrata bolesti potrebno je provoditi:
 - fizikalni pregled uz radiološku obradu koja uključuje KT toraksa svakih 6-12 mjeseci,
 - odvikavanje od pušenja
 - PET ili MRI CNS-a nisu indikovani u rutinskim pregledima.

Dokazana lokoregionalna bolest

Ebdobronhalna opstrukcija

Laser, stent, hirurško liječenje, brahiterapija, eksterna RT, fotodinamska terapija

Resektabilni

Reresekcija, eksterna RT

Mediastinalni nodusi

Konkurentna hemoradioterapija (ako nije prethodno data)

Sindrom gornje šuplje vene

Konkurentna hemoradioterapija, eksterna RT, stent

Ozbiljne hemoptizija

Eksterna RT, brahiterapija, laser, fotodinamska terapija, embolizacija, hirurško liječenje

Nema dokaza o udaljenim metastazama

Observacija ili hemoterapija

Dokazane udaljene metastaze

Algoritam 13

Metastatska bolest

Lokalizovani simptomi

Palijativna eksterna RT

Difuzme meta CNS-a

Palijativna eksterna RT

Koštane metastaze

Palijativna eksterna RT, ortopedska stabilizacija, bisfosfonati

Solitarne metastaze

Algoritam 11

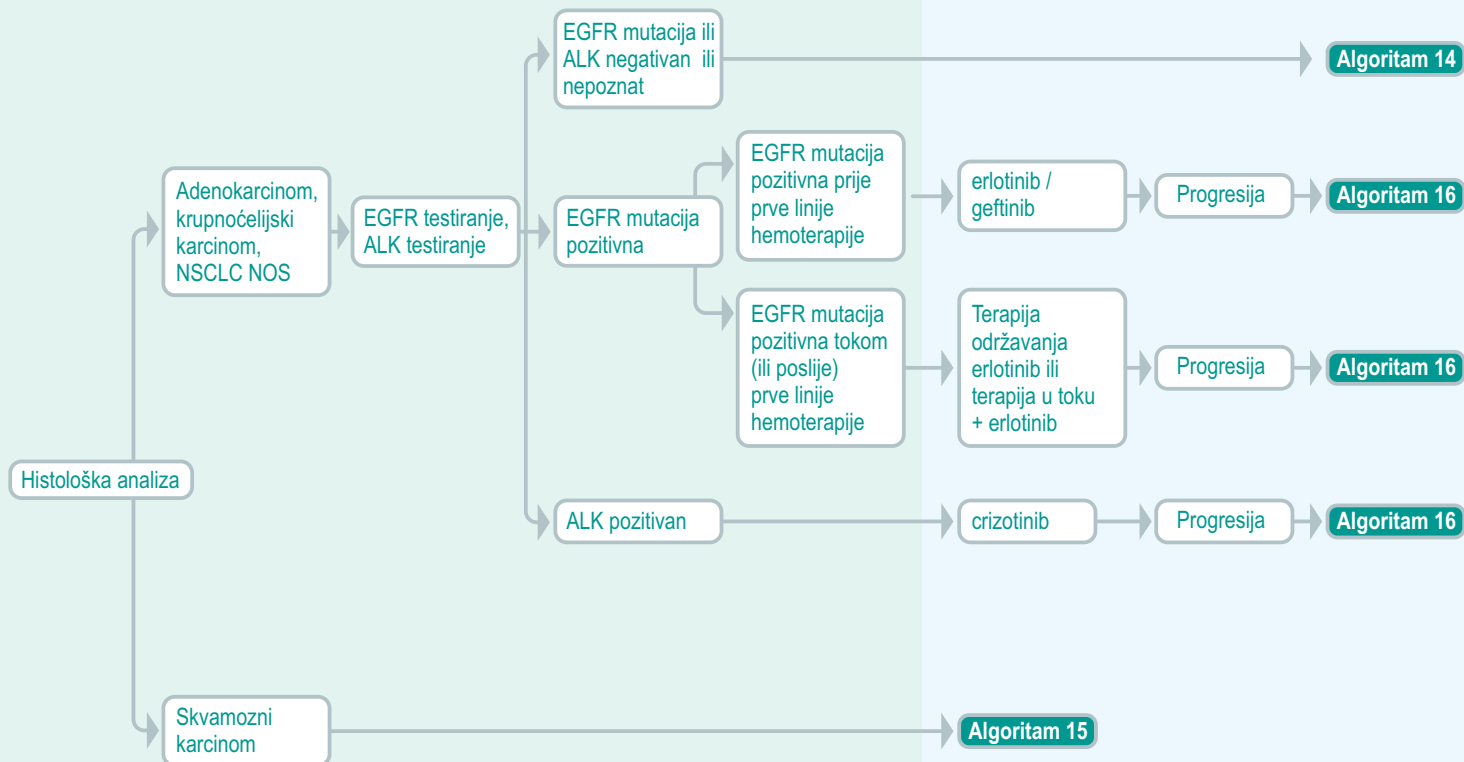
Diseminovane metastaze

Algoritam 13

TERAPIJA ZAOSTALE / POVRATA BOLESTI I METASTATSKE BOLESTI

TERAPIJA ZAOSTALE / POVRATA BOLESTI ILI METASTATSKE BOLESTI

PRVA LINIJA TERAPIJE



KONSENZUS ZA TESTIRANJE PRISUSTVA MUTACIJA U EGFR TIROZIN KINAZA DOMENIMA KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA (Mirko Stanetic, Živka Eri, Radoslav Gajanin, Ljiljana Tadić, Marija Vuković)

Lijekovi koji inhibiraju tirozin kinaze receptora epidermalnog faktora rasta (Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors - EGFR-TKI), su pokazali značajniju efikasnost u tretmanu uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća, posebno adenokarcinoma.1-2 Specifične mutacije na EGFR TK domenu su identifikovane 2004. godine. Primjećeno je da su ove somatske mutacije EGFR gena bile češće prisutne kod pacijenata koji su imali veći benefit od tretmana sa EGFR-TKI.3 Najčešće EGFR mutacije su mikrodelecija na egzonu 19 sa posljedičnim gubitkom oko 5 aminokiselina na EGFR proteinu i L858R mutacija na egzonu 21, gdje dolazi do zamjene citozina guaninom i posljedične zamjene leucina argininom. Zajedno, ova dva tipa mutacija čine 85 do 90% poznatih EGFR mutacija kod nemikrocelularnog karcinoma pluća, koje ujedno pozitivno odgovaraju na terapiju sa EGFR-TKI.4-7 S druge strane, neke mutacije, naročito na egzonu 20, su povezane sa rezistencijom na EGFR-TKI. 6,8

OPTIMAL, klinička studija faze III, poredila je primjenu erlotiniba u odnosu na karboplatin plus gemcitabin, u prvoj liniji terapije uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća kod pacijenata sa EGFR aktivnom mutacijom iz azijske populacije. U studiji je učestvovalo ukupno 549 pacijenata od kojih je 186 (34%) imalo EGFR mutaciju. Od ovoga broja 165 pacijenata je randomizirano, a 154 uključeno u studijsku populaciju. Grupa koja je primala erlotinib imala je 82 pacijenta, dok su 72 pacijenta bila u grupi koja je primala kombinaciju karboplatin/gemcitabin. Vrijeme do progresije bolesti (PFS) bilo je značajno duže u grupi koja je primala erlotinib u poređenju sa karboplatin/gemcitabin grupom:

medijana PFS iznosila je 13,1 naprema 4,6 mjeseci, HR 0,16; $p < 0,0001$.

EURTAC, takođe klinička studija faze III, poredila je primjenu erlotiniba u odnosu na standardnu hemoterapiju u prvoj liniji terapije nemikrocelularnog karcinoma pluća sa EGFR pozitivnim mutacionim statusom. Ovo je ujedno i prva studija rađena sa nekim EGFR-TKI u Evropi. Erlotinib je primalo 77 pacijenata, dok je hemoterapiju primalo 76 pacijenata.10 Stopa odgovora (RR) u grupi koja je primala hemoterapiju iznosila je 10,5% naprema 54,5% u grupi koja je primala erlotinib ($p < 0.0001$). Medijana vremena do progresije bolesti (PFS) kod hemoterapijske grupe iznosila je 5,2 mjeseca (95%CI, 4,4-5,8 m) naprema 9,7 mjeseci (95%CI, 7,9-12,3) kod erlotinib grupe (HR, 0,42; $p < 0.0001$). Medijana ukupnog preživljavanja sa hemoterapijom iznosila 18,8 mjeseci naprema 22,9 mjeseci sa erlotinibom.

Klinička studija faze III pod nazivom IRESSA Pan-Asia poredila je primjenu gefitiniba u odnosu na primjenu karboplatin/paklitaksela u prvoj liniji tretmana pacijenata sa uznapredovalim adenokarcinomom. Ova studija je potvrdila prediktivnu vrijednost EGFR mutacije. Kod pacijenata sa EGFR pozitivnom mutacijom koji su primali gefitinib ($n=261$) zabilježeno je duže vrijeme do progresije bolesti (PFS) uz hazard ratio HR = 0,48; 95%, CI 0,36-0,64; $p < 0,0001$, za razliku od pacijenata kod kojih nije detektovana EGFR mutacija ($n=176$), koji su imali kraće vrijeme do progresije bolesti (PFS) uz hazard ratio HR = 2,85; 95% CI 2,05-3,98; $p < 0,001$.11 Pacijenti sa EGFR pozitivnom mutacijom su takođe imali veći stepen odgovora (RR) sa gefitinibom u

poređenju sa karboplatin/paklitakselom (71,2% naprema 47,3%; $p < 0.001$).

Erlotinib je dobio odobrenje Evropske agencije za lijekove (EMA) za primjenu u prvoj liniji liječenja bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC), sa EGFR mutacijama.12 Iako National Comprehensive Cancer Network (NCCN) vodič za tretman nemikrocelularnog karcinoma pluća13 preporučuje rutinsko EGFR mutacijsko testiranje kod pacijenata sa dijagnostikovanim neskvamoznim nemikrocelularnim karcinomom pluća, ova procedura još nije uspostavljena u BiH i Klinički centar Banja Luka će biti prva institucija u regionu koja će ovaj vid testiranja uvesti u rutinsku kliničku praksu. U tom smislu ukazala se potreba da eksperti iz ove oblasti koji su uključeni u planiranje terapije uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma pluća izrade konsenzus koji će omogućiti implementaciju EGFR mutacionog testiranja u kliničkoj praksi.

Osnovne preporuke za mutacijsko testiranje

Osnovni zaključak je da je neophodna bliska komunikacija i koordinacija između medicinskih odjela koji su uključeni u menadžment karcinoma pluća, kako bi se EGFR testiranje što efikasnije implementiralo u rutinskoj kliničkoj praksi. Ovaj proces uključuje kliničare, patologe, molekularne biologe i radiologe. Veoma je važno da se podigne svjesnost o značaju adekvatnog EGFR testiranja. To je ključni korak koji će omogućiti svim pacijentima sa EGFR mutacijom benefit u tretmanu nemikrocelularnog karcinoma pluća sa EGFR-TKI u prvoj liniji terapije.

Interpretacija uzoraka (citoloških, sitnih bioptičkih i resekata) treba da bude prema CAP (College of American Pathologists)17 protokolu, histološka tipizacija prema WHO klasifikaciji tumora pluća18, a klasifikacija adenokarcinoma

prema novoj internacionalnoj multidisciplinarnoj klasifikaciji adenokarcinoma pluća /Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) European Respiratory Society (ERS)/ 19.

Koji pacijenti trebaju biti testirani?

Odluka da se radi EGFR mutacijski test treba biti donesena od strane pulmologa-onkologa prilikom postavljanja dijagnoze. Budući da ova odluka može zavisi od dostupnosti uzorka tkiva za analizu, veoma je značajno da metod biopsije bude optimiziran, a tkivo adekvatno sačuvano već prilikom postavljanja inicijalne dijagnoze.

Iako se EGFR mutaciono testiranje može sprovesti kod svih pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća, fokus rutinskog testiranja treba biti na pacijentima sa adenokarcinomom (bez obzira na njihov pol ili pušački status), čije opšte stanje i proširenost bolesti dozvoljavaju liječenje. Naime, u istraživanju Rossela i suradnika utvrđeno je da se kod adenokarcinoma EGFR mutacija javlja u 17,3% slučajeva.14 S druge strane, budući da incidenca pozitivnog EGFR nalaza kod skvamoznog karcinoma iznosi samo oko 2,7% rutinsko EGFR mutaciono testiranje ovih pacijenata nije opravdano.15

Neophodno je testirati sve pacijente kojima je dijagnostikovano: 1. adenokarcinom, NSCLC - vjerovatno adenokarcinom, 3. NSCLC - NOS, 4. NSCLC-NOS mogući adenoskvamozni karcinom19. U mnogim institucijama se izvode i druga testiranja (KRAS mutacija, EMLA - ALK translokacija) zbog izdvajanja grupe tumora koji su senzitivni na specifične faktore kao što je crizotinib20.

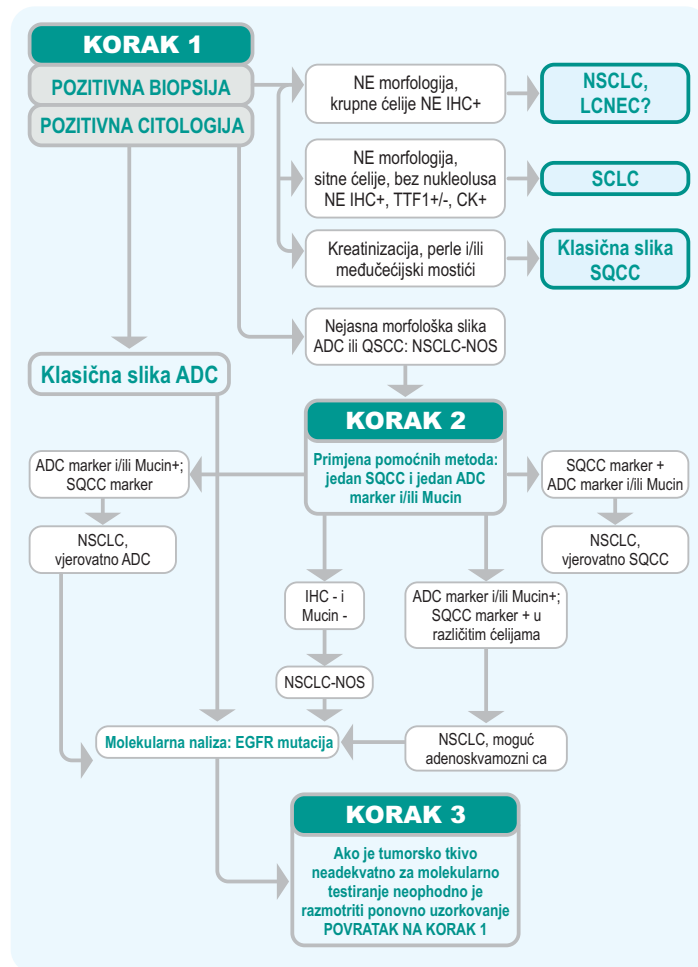
Dijagnostički postupak za dijagnosticiranje adenokarcinoma pluća u malim bioptičkim uzorcima i/ili i citološkim uzorcima

Korak 1: U slučaju pozitivnog nalaza u sitnim bioptičkim uzorcima ili citološkim uzorcima, materijal dobijen četkanjem) gdje su prisutne jasne morfološke karakteristike adenokarcinoma (ADC) ili skvamoznog karcinoma (SQCC) dijagnoza može biti utvrđena. Ako je prisutna morfološka slika neuroendokrinog tumora, potrebno je tumor klasifikovati na osnovu morfologije i imunohistoemijske slike neuroendokrinih markera kao small cell lung carcinoma (SCLC) ili kao non-small cell lung carcinoma (NSCLC), vjerovatno krupnoćelijski neuroendokrini karcinom (LCNEC).

Korak 2: Non-small cell lung carcinoma - not otherwise specified (NSCLC-NOS) može se dalje klasifikovati pomoću:

- Imunohistoemijskih analiza;
- Histoemijskog dokazivanja mucina (diastase-periodic acid Schiff - DPAS, mucikarmin);
- Molekularnih analiza.

Ako rezultati analiza favorizuju ADC: pozitivni markeri za adenokarcinom (TTF1 i/ili mucin pozitivnost) sa negativnim markerima za SQCC, tumor treba klasifikovati kao NSCLC vjerovatno ADC. Ako su markeri za SQCC (p63 i/ili CK5/6) pozitivni a negativnim markeri za ADC, tumor treba klasifikovati kao NSCLC vjerovatno SQCC. Ako su ACD i SQCC markeri intenzivno pozitivni u različitim populacijama tumorskih ćelija tumor treba klasifikovati kao NSCLC-NOS, uz komentar da može predstavljati adenoskvamozni karcinom. Ako su svi markeri negativni tumor se klasifikuje kao NSCLC-NOS (Slika 1).



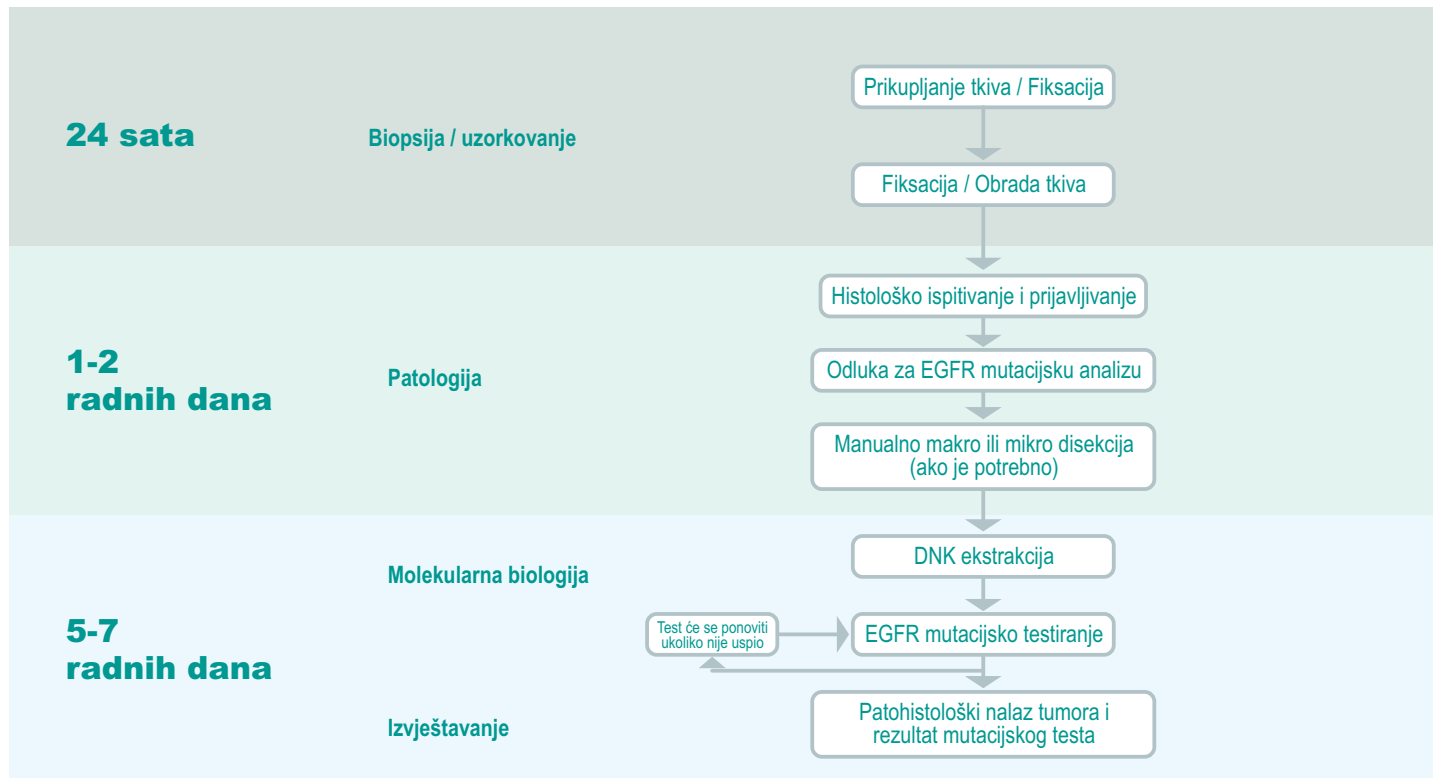
Slika 1. Dijagnostički postupak za adenokarcinom pluća.

Legenda:

- negativan; + pozitivan; **TTF-1** - thyroid transcription factor-1; **IHC** - immunohistochemistry; **NE** - neuroendocrine; **CK** - cytokeratin; **EGFR** - epidermal growth factor receptor.

Koje je prihvatljivo vrijeme za različite faze procesa testiranja EGFR mutacije?

Trajanje procesa od momenta uzimanja uzorka do dobijanja rezultata testa je jedno od najvažnijih pitanja. Rezultat mutacionog testa treba biti dostupan doktoru koji tretira pacijenta što je prije moguće. Nakon biopsije tumora, transport uzorka do patologa treba da traje najduže 24 sata. Poslije prijema uzorka nalaz patologa treba biti gotov za jedan do dva radna dana (ne uključujući nalaz imunohistohemije). EGFR mutacioni test zatim treba biti završen unutar narednih pet do sedam radnih dana. Cijeli proces od uzorkovanja do rezultata mutacionog testa ne bi trebalo da traje duže od 10 dana (Slika 2).



Slika 2. Tok EGFR mutacione analize

Kada treba uzeti uzorak tkiva ?

Uzorci koji se koriste za patohistološku dijagnozu tumora trebaju takođe biti korišteni i za EGFR mutacionu analizu. Rebiopsija radi uzimanja uzorka tkiva, prvenstveno za EGFR mutaciono testiranje, može biti razmatrana u momentu povrata ili progresije bolesti. Prilikom inicijalne obrade pacijenta biopsija se može ponoviti u slučaju da uzorak koji se koristio nije bio adekvatan za mutacionu analizu. Treba naglasiti da je potrebno da se prilikom biopsije uzme što je moguće više tumorskog tkiva, te da je ovo tkivo potrebno adekvatno čuvati i nakon postavljanja inicijalne patološke dijagnoze. Citološki uzorci, a naročito pleuralni izlivi se obrađuju pravljjenjem ćelijskog bloka, koji onda ima formu sitne biopsije, pa prema tome i veće mogućnosti za imunohistohemiju i EGFR testiranja.

Sa kojeg mjesta bioptički uzorak treba biti uzet?

Mjesto biopsije treba odrediti doktor koji će izvršiti biopsiju. Generalno, biopsija treba biti uzeta sa najlakše dostupnog mjesta. Patolozi bi svako mjesto biopsije trebali smatrati jednako važnim bez obzira da li se radi o primarnom tumoru, limfnom čvoru ili dalekoj metastazi, sve dok relevantni dokazi ne pokažu postojanje razlike u mutagenosti između primarnog tumora i metastatskih lezija.

Koje tehnike biopsije treba koristiti da bi se osigurao visoko kvalitetan uzorak tkiva i koji volumen uzorka je potreban?

Nekoliko, dobro razvijenih tehnika biopsije, mogu se koristiti kako bi se dobili uzorci tkiva visokog kvaliteta. Neki od njih su: klasična biopsija iglom, transbronhijalna biopsija, endobronhijalna biopsija, CT vođena biopsija, medijastinoskopija, video-asistirajuća torakalna operacija i toraktomija. Broj potrebnih bioptičkih uzoraka sa odgovarajućim brojem tumorskih ćelija prikupljenih različitim bioptičkim tehnikama sumiran je u tabeli u nastavku.

Vrsta biopsije	21-g iglena biopsija	19-g iglena biopsija	Transbronhijalna biopsija	CT vođena biopsija
Ukupan broj ćelija pri biopsiji / aspiraciji	? 100	? 150	? 300	? 500
Broj potrebnih biopsija	4	4	4-5	2-3

Kako komplikacije mogu biti prevenirane i minimizirane?

Sva predostrožnost treba biti urađena kako bi se prevenirale i minimizirale komplikacije. Dodatne biopsije prilikom istog zahvata imaju malo uticaja na ukupni stepen pojave komplikacija.

Koliki sadržaj tumorskih ćelija treba sitni bioptički materijal imati kako bi imali uspješnu EGFR mutacijsku analizu tumora ?

Prije molekularne analize, potrebno je odrediti obim udjela tumorskih ćelija u tkivnom uzorku kako bi se mogla ocijeniti pouzdanost naknadnih rezultata testa. Postignut je dogovor da je omjer malignih i normalnih ćelija u uzorku vrlo važan za detekciju tumorske mutacije. U vezi sa ovim, preporučuje se određivanje relativnog omjera tumorskih

ćelija u ukupnom broju ćelija uzorka koji se testira. Ovaj omjer se treba prikazati kao procentualna vrijednost.

Minimalni broj tumorskih ćelija potreban za adekvatno mutacijsko testiranje je teško definisati. Konsenzus je da je potrebno dobiti što je moguće više materijala. Idealno, uzorak treba da sadrži najmanje 200 do 400 tumorskih ćelija, ali se ovo teško postiže u rutinskoj praksi. Za DNK sekvenciranje, procenat tumorskih ćelija idealno treba biti najmanje 50%, iako sa dobrom tehničkom procedurom pouzdani rezultati se mogu dobiti i sa puno manjim procentom tumorskih ćelija kao što je 10-20%. Neke metode za visokom senzitivnošću detekcije (poput PCR metoda) omogućavaju detekciju mutacija i pri udjelu tumorskih ćelija manjem od 10%.

Gradus	1, 2, 3	Stepen diferentovanosti tumorskih ćelija, prema WHO kriterijumima: (1) - dobro diferentovan (2) - srednje diferentovan (3) - loše diferentovan
Dimenzije tkiva	milimetri	Dvije najveće dimenzije u svim uzetim isječcima mjerene pomoću mikroskopske Varnier skale (X mm x Y mm)
Dimenzije tumora	milimetri	Dvije najveće dimenzije tumora u isječku mjerene pomoću mikroskopske Varnier skale (a mm x b mm)
Tumor (%)	0-100%	Procenat tumorskih ćelija unutar određenog područja
Zapaljenje	0-100%	Zapaljenje unutar tumorskog tkiva izraženo u procentima
Nekroza	0-100%	Nekroza unutar tumorskog tkiva izražena u procentima
Histopatologija - komentar		Komentar o neadekvatnosti uzorka ili neki drugi značajan komentar

Slika 3. Sadržaj patološkog izvještaja

Kako sitni bioptički materijal treba biti pripremljen za naknadnu histopatološku analizu i EGFR mutaciono testiranje ?

Obrada tumorskog uzorka treba biti standardizovana. Dogovoreno je da se kao sredstvo za fiksaciju koristi isključivo 10% neutralno puferisani formalin. Neophodno je stalno vršiti kontrolu pH vrijednosti formalina, jer najveći problem degradacije DNK i RNK je kisela vrijednost pH formalina. Vrijeme fiksacije treba biti što je moguće kraće, ali dovoljno da bi se uradile potrebne analize. Pokazalo se da se pri vremenu fiksacije od 6 do 12 sati za male uzorke biopsije, te 8 do 18 sati za veće operativne uzorke dobijaju najbolji rezultati. Tokom postupka je potrebno izbjegavati zagrijavanje parafina preko 570C (unakrsno povezivanje DNK proteina). Takođe, budući da se uzorak tkiva fiksira samo jednom, neposredno nakon biopsije, ne bi bilo praktično za različite analitičke tehnike zahtjevati različito vrijeme fiksacije, već je cilj pokušati adaptirati tehnike prema standardizovanom vremenu fiksacije. Rezovi tkiva iz parafinskih blokova predstavljaju najbolji materijal za DNK ekstrakciju. Potrebno je uzeti između jednog i šest rezova debljine između 5- do 10- μ m. Tokom ovog postupka potreban je dodatni oprez budući da fiksacija i obrada uzorka mogu dovesti do denaturacije DNA (posebno kod automatske obrade).

Ključni princip u dijagnostičkom patohistološkom algoritmu je što manje sječenje tkiva, sa minimalnom dijagnostičkom procedurom u smislu HE bojenja i eventualno imunohistohemijske analize sa dva markera: TTF-1 i p 63 ili histohemijskog određivanja sluzi metodama PAS, alcian blau, ukoliko je prvobitno postavljena dijagnoza NSCLC-NOS.

Standardni metodi za EGFR mutacijsko testiranje

Koji metod će se koristiti za testiranje EGFR mutacija?

U cilju ispravne dijagnoze i klasifikacije NSCLC, detekcija mutacija u EGFR TK domenu će se vršiti pomoću Cobas® 4800 mutacionog testa koji je u svojoj osnovi alel specifični PCR. Cobas® 4800 mutacioni test je Real-time PCR test za kvalitativnu detekciju i identifikaciju 41 mutacije u egzonima 18, 19, 20 i 21 EGFR gena. DNK koja se koristi u ovom testu dobija se iz parafinskih kalupa tumorskog tkiva humanog nemikrocelularnog kancera pluća (NSCLC). Ovaj test je izuzetno senzitivn i informacije koje se njime dobiju omogućavaju doktoru kliničaru da u kratkom vremenskom roku donese najbolju odluku o terapijanju pacijenta.

Koja je najbolja metoda ekstrakcije DNK ?

Kao i za detekciju mutacija EGFR-a, postoji nekoliko metoda za ekstrakciju DNK iz uzorka na kojoj se posljedično radi opisana detekcija. Preporuka konsenzusa je da metoda ekstrakcije DNK treba biti u skladu sa preporučenom metodom detekcije EGFR mutacije. U konkretnom slučaju riječ je o manuelnoj metodi ekstrakcije DNK uz pomoć Cobas® DNK kita za pripremu uzoraka.

Kako bi se osigurali kvalitetni rezultati preporučuje se odgovarajuća kontrola kvaliteta (QA - quality assurance) amplifikovanog DNK uzorka. Mutaciono testiranje treba sprovoditi isključivo u slučajevima kada je PCR-om amplifikovana DNK ocijenjena kao dovoljno kvalitetna. U slučaju da uzorak ne odgovara definisanim kriterijumima kvaliteta, a EGFR mutacioni test je ipak urađen, treba da postoji razlika u interpretaciji rezultata pozitivnosti testa. Naime, ako se dobio pozitivan rezultat, isti se može tako i interpretirati budući da je izuzetno rijetka pojava lažno

pozitivnih rezultata. S druge strane, ukoliko se dobio negativan rezultat EGFR mutacionog testa u interpretaciji istog treba navesti da mutacija nije pronađena, ali da zbog slabog kvaliteta uzorka njeno prisustvo ne može biti isključeno.

U kakvim okolnostima je potrebno ponoviti EGFR mutacijsko testiranje ?

Nekoliko je situacija kada je neophodno da se test ponovi. Test se treba ponoviti ako je pronađena nova (neprijavljena) mutacija, a zbog mogućnosti pojave lažno pozitivnog rezultata.¹⁶ Test takođe treba ponoviti u slučaju nedovoljnih podataka sekvenciranja, kao i u slučaju nezadovoljavanja kriterijuma kontrole kvaliteta.

Opcije u slučaju testa koji nije uspio su: ponavljanja PCR-a, ekstrakcija DNK iz novog tkivnog uzorka (ako je moguće) ili druga rješenja na prijedlog patološkog tima. U svim slučajevima, najbolje je početi opet od tkiva, ukoliko je dostupno, te o nejasnim uzorcima dodatno se konsultovati sa doktorom ili timom koji vodi pacijenta.

Kako rezultati trebaju biti raportirani ?

Izvještaj o mutacionom statusu treba biti dostavljen od strane patologa ili molekularnog biologa u saradnji sa patologom. Osim standardnih informacija o pacijentu (ime i prezime, datum i godina rođenja, pol) izvještaj treba da sadrži informacije o: korištenoj metodi biopsije, datumu biopsije, lokaciji sa koje je uzet uzorak, broju bioptičkih uzoraka uz ocjenu njihovog kvaliteta, datum prijema uzorka, procenat tumorskih ćelija u uzorku, način ekstrakcije DNK, način testiranja mutacije EGFR-a, koji su egzoni testirani, datum dobijanja rezultata, koji je rezultat mutacionog testa, te potpis odgovornog patologa. Detalji specifične mutacije

koja je pronađena i njihova važnost s obzirom na očekivani odgovor na EGFR TKI terapiju, takođe trebaju biti dokumentovani, tj. potrebno je naznačiti da li je detektovana mutacija osjetljiva na TKI, TKI rezistentna mutacija ili mutacija kod koje ne znamo kakav će biti odgovor na TKI. Svi ostali relevantni komentari takođe trebaju biti evidentirani kako bi se što bolje interpretirali rezultati.

Zaključak:

Savremena onkologija donosi pristup po kojem svaki pacijent treba dobiti terapiju koja će odgovarati individualnim karakteristikama njegove bolesti. Veliki pomaci koji su u posljednje vrijeme napravljeni u terapiji karcinoma pluća zasnivaju se na pronalasku novih molekula koje su donijele povećanu efikasnost terapije, ali i uspostavljanju novih dijagnostičkih procedura koje omogućavaju individualizaciju tretmana. Jedan od svakako najvažnijih dijagnostičkih iskoraka je otkriće prisustva aktivne EGFR mutacije kod određenog broja osoba oboljelih od nemikrocelularnog karcinoma pluća, dominantno adenokarcinomskog tipa. Studije su pokazale da kod ovih pacijenata tretman sa lijekovima iz grupe EGFR-TKI donosi značajne koristi u poređenju sa hemoterapijom. Upravo zbog toga EGFR TKI tretman kod pacijenata sa potvrđenim prisustvom EGFR mutacije predstavlja primarni standard terapije uznapredovale i metastatske bolesti u svim linijama. Ovaj konsenzus omogućava implementaciju i optimizaciju EGFR mutacionog testiranja u rutinskoj kliničkoj praksi, kako bi pacijenti oboljeli od nemikrocelularnog karcinoma pluća mogli ostvariti najveći benefit od odgovarajuće terapije

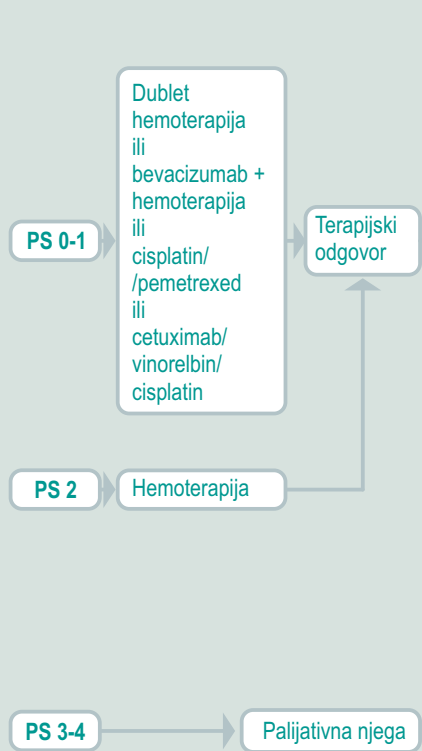
Literatura:

1. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-3247
2. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, 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;21:2237-2246
3. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13306-13311.
4. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339-346
5. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:857-865.
6. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-181
7. Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, et al. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* 2010;126:651-655.
8. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib as associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:73.
9. Zhou C, Wu YL 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(8):735-742.
10. Rosell R, Gervais R. et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7503).
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
12. Tarceva Summary of Product Characteristics. (Accessed January 31, 2012, at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf)
13. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-967
14. Forbes SA, Bhargava G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMOS). *Curr Protoc Hum Genet* 2008; chapter 10:unit 10.11.
15. Marchetti A, Felicioni L, Buttitta F. Assessing EGFR MUTATIONS. *N Engl J Med* 2006;354:526-528; author reply 526-528.
16. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC, 2004.
17. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. The New IASLC/ATS/ ERS International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification. *J Thoracic Oncol* 2011; 6: 244–285.
18. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; (28) 363: 1693–1703.
19. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012.

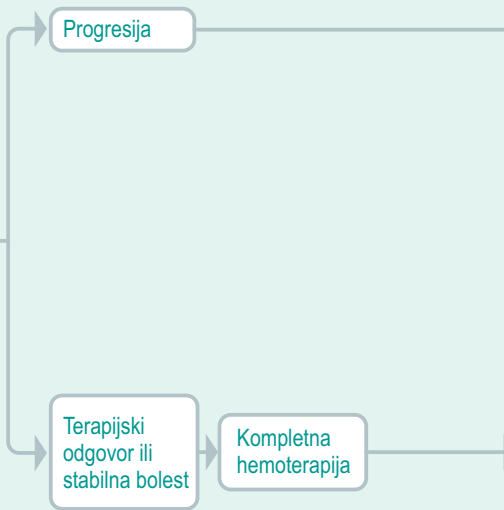
ALGORITAM 14

Adenokarcinom, krupnoćelijski karcinom, NSCLC NOS EGFR mutacija ili ALK negativan ili nepoznat

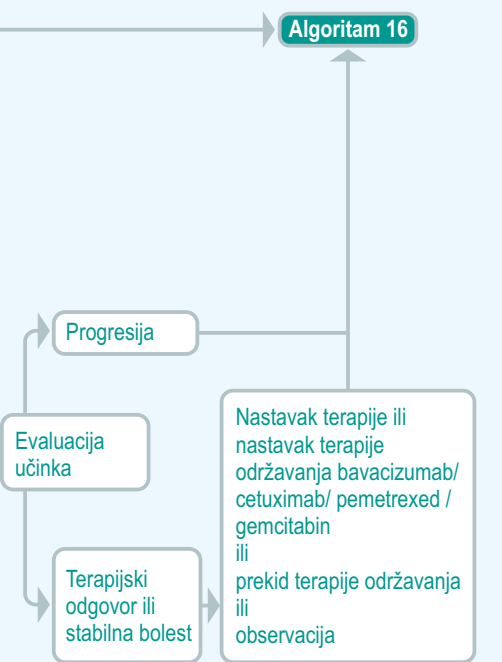
PRVA LINIJA TERAPIJE



EVALUACIJA TERAPIJSKOG ODGOVORA

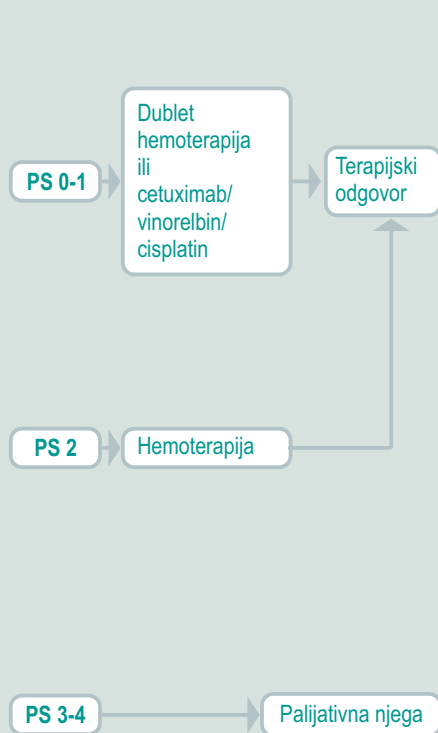


TERAPIJA ODRŽAVANJA ILI DEFINITIVNA TERAPIJA

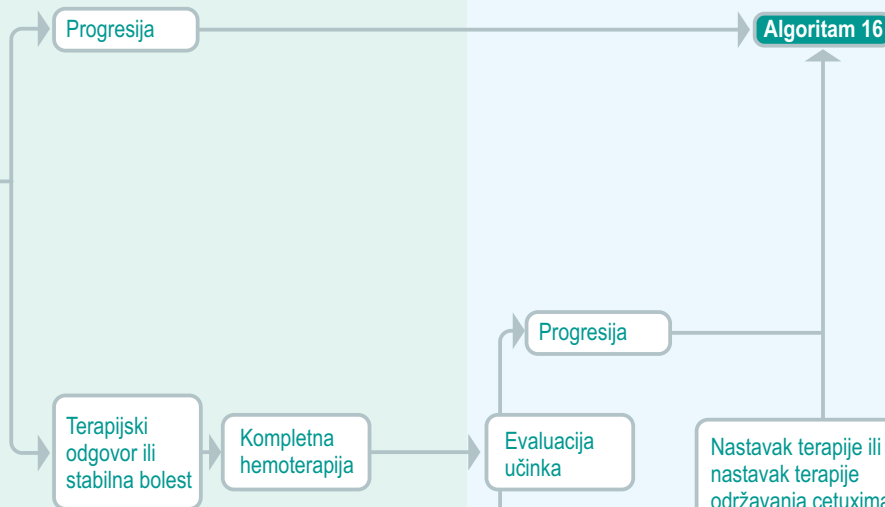


ALGORITAM 15 Skvamozni karcinom

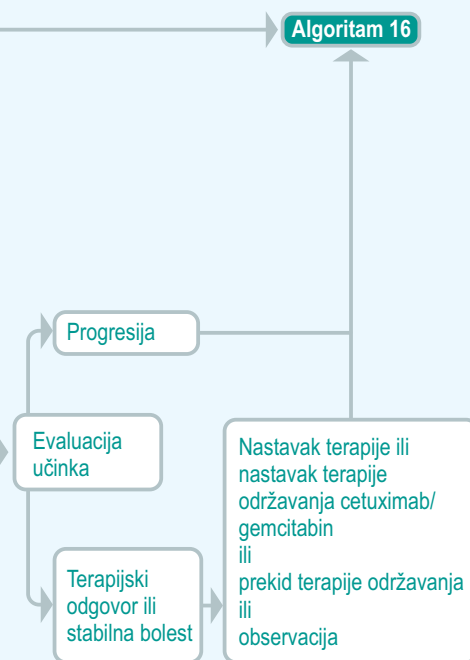
PRVA LINIJA TERAPIJE



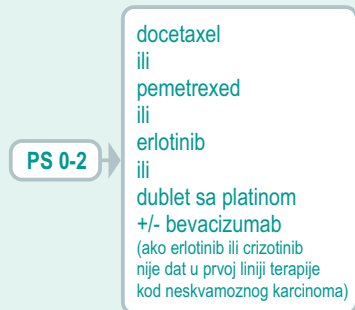
EVALUACIJA TERAPIJSKOG ODGOVORA



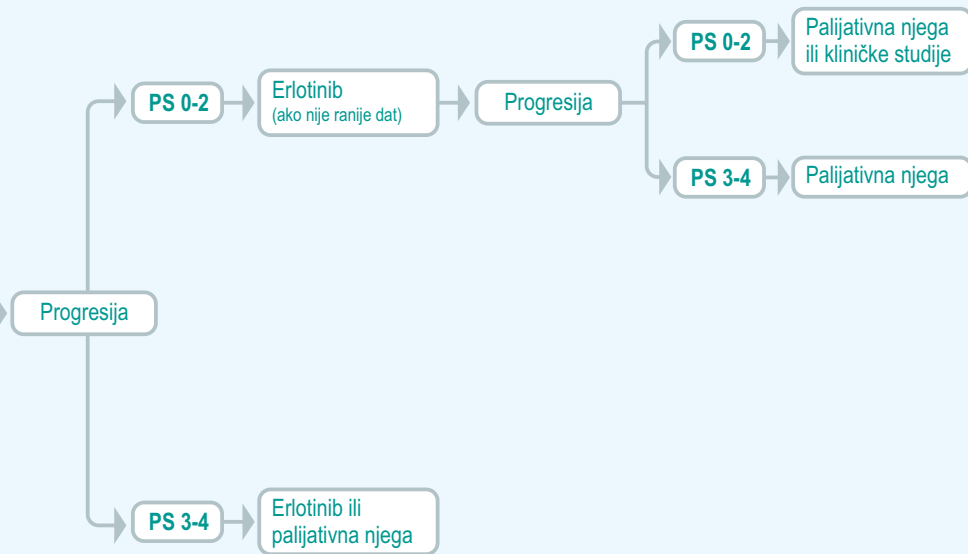
TERAPIJA ODRŽAVANJA ILI DEFINITIVNA TERAPIJA



DRUGA LINIJA TERAPIJE



TREĆA LINIJA TERAPIJE



HEMOTERAPIJA

Hemoterapijski protokoli za adjuvantnu terapiju:

1. Cisplatin 50 mg/m², dani 1,8 ; Vinorelbin 25mg/m²,dani 1,8,15,22,svakih 28 dana, 4 ciklusa
2. Cisplatin 100 mg/m²,dan 1 ; Vinorelbin 30mg/m², dani 1,8,15,22, svakih 28 dana, 4 ciklusa
3. Cisplatin 75-80 mg/m²,dan 1 ; Vinorelbin 25-30mg/m², dani 1+8, svakih 21 dan, 4 ciklusa
4. Cisplatin 100 mg/m²,dan 1; Etoposide 100 mg/m², dani 1-3, svakih 28 dana, 4 ciklusa
5. Cisplatin 80 mg/m², dan 1, 22, 43, 64 ; Vinblastin 4 mg/m², dani 1,8,15,22, svakih 2 sedmice poslije 43.dana, svakih 21 dan, 4 ciklusa

Ostali prihvatljivi na cisplatinu bazirani protokoli:

1. Cisplatin 75 mg/m², dan 1 ; Gemcitabin 1250 mg/m², dani 1,8 , svakih 21 dan
2. Cisplatin 75 mg/m², dan 1 ; Docetaxel 75 mg/m² ,svakih 21 dan
3. Pemetrexed 500 mg/m², na dan 1; Cisplatin 75 mg/m², dan 1, svakih 21 dan,

Hemoterapijski protokoli za pacijente sa komorbiditetima ili pacijente koji ne podnose cisplatinu:

Paclitaxel 200 mg/m², dan 1; Carboplatina AUC 6,dan 1, svakih 21 dan

Hemoterapija u liječenju proširene bolesti:

- Od odabranih hemoterapijskih protokola je potrebno je da pacijent ima korist za pacijenta uprkos toksičnim

efektima terapije,

- Stadijum bolesti,gubitak tjelesne težine,performans status (PS) i pol su prognostički faktori,
- Histologija je važna u odabiru sistemske terapije,
- Na platini bazirana hemoterapija produžava preživljavanje,smanjuje simptome bolesti i poboljšava kvalitet života,
- Novi lijekovi u kombinaciji sa platinom kod većeg broja bolesnika daju bolji opšti odgovor na terapiju,produžavaju vrijeme do progresije bolesti i povećavaju medijanu preživljavanja.

Prva linija terapije

- Bevacizumab + hemoterapija ili hemoterapija sama, indikovana je kod bolesnika sa uznapredovalom ili rekurentnom bolešću sa PS 0-1.Bevacizumab je potrebno ordinirati do progresije bolesti,
- Cetuximab + vinorelbin/cisplatin je terapijska opcija za bolesnike sa PS 0-1,
- Erlotinib je indikovano u prvoj liniji terapije kod bolesnika kojima je testiranjem dokazano prisustvo mutacija u EGFR tirozin kinaza domenima,
- Crizotinib je indikovano u prvoj liniji terapije kod bolesnika kojima je dokazana EML4-ALK translokacija,
- Kod bolesnika sa neskvamoznom histologijom, efikasniji i sa manje toksičnih efekata terapije je protokol cisplatin/pemetrexed, dok je kod bolesnika sa skvamoznom histologijom efikasniji protokol cisplatin/gemcitabin,
- Hemoterapijski protokoli sa dva lijeka se preporučuju.Protokoli sa tri ili više lijekova su više toksični i bez dokazane veće efikasnosti,

- Monoterapija ili na platini bazirana kombinovana terapija je racionalna za bolesnike sa PS 2 i starije životne dobi,
- Kod lokalno uznapredovale bolesti, konkurentna hemoradioterapija ima prednost u odnosu na samu terapiju zračenjem ili podijeljenu hemoterapiju i zračnu terapiju,
- Cisplatin ili karboplatin imaju dokazanu efikasnost u kombinaciji sa paklitaxelom, docetaxelom, gemcitabinom, etoposidom, vinblastinom, vinorelbinom i pemetrexedom

Terapija održavanja

Terapija održavanja podrazumijeva nastavak liječenja do progresije bolesti ili pojave toksičnih efekata sa najmanje jednim lijekom iz prve linije, nakon inicijalnog liječenja od 4-6 ciklusa bez progresije bolesti:

- Bevacizumab nakon 4-6 ciklusa na platini baziranoj hemoterapiji + bevacizumab,
- Cetuximab nakon 4-6 sedmica cisplatine, vinorelbina + cetuximab,
- Pemetrexed nakon 4-6 ciklusa cisplatine + pemetrexed hemioterapije, za pacijente sa histološkim nalazom koji nije skvamocelularni karcinom,
- Gemcitabin nakon 4-6 ciklusa na platini baziranoj hemoterapiji.

Najnovija istraživanja su pokazale određene benefite u vremenu bez progresije bolesti i ukupnom preživljavanju sa nastavkom liječenja u obliku izmjenjene terapije održavanja sa pemetrexedom, erlotinibom ili docetaxelom nakon inicijalnog liječenja od 4-6 ciklusa, sa na platini baziranoj hemoterapijom bez progresije bolesti:

- Pemetrexeda ili erlotiniba za pacijente sa histološkim nalazom koji nije skvamocelularni karcinom,
- Docetaxela, kod pacijenata sa skvamocelularnim karcinomom,
- Stalno praćenje pacijenata bez terapije je razumna alternativa izmjenjenoj terapiji održavanja

Druga linija terapije:

- Kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti za vrijeme ili poslije prve linije terapije, preporučuje se monoterapija docetaxelom, pemetrexedom ili erlotinibom,
- Docetaxel je superorniji od vinorelbina ili ifosfamida,
- Pemetrexed se smatra ekvivalentom docetaxelu sa manjom toksičnošću kod pacijenata sa adenokarcinomom i krupnoćelijskim karcinomom,
- Erlotinib je efikasniji od najbolje palijativne terapije.

Treća linija terapije

- Erlotinib je efikasniji od najbolje palijativne terapije

Nastavak liječenja nakon progresije bolesti

- Sa izuzetkom erlotiniba kod pacijenata sa EGFR mutacijama kod kojih je došlo do objektivne regresije sa erlotinibom, potrebno je prestati sa davanjem lijeka (nikakav lijek se ne treba nastaviti) nakon što je dokumentovana progresija bolesti.

Literatura:

1. NCCN Guidelines Version 2.2012. Non-Small Cell Lung Cancer. February 2012
2. Pass H, Carbone D, MD, Johnson D, Minna J, Scagliotti G, Turrisi A. Principles and Practice of Lung Cancer, The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Edition: Fourth, Lippincott Williams and Wilkins, 2010
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. 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):3543-51.
4. C. Gridelli, F. Ciardiello, R. Feld, C. A. Butts, V. Gebbia, G. Genestreti, A. G. Favaretto, R. Wierzbicki, C. Gallo, F. Perrone on behalf of the TORCH Investigators International multicenter randomized phase III study of first-line erlotinib (E) followed by second-line cisplatin plus gemcitabine (CG) versus first-line CG followed by second-line E in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): The TORCH trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.
5. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, Schiller J, Johnson DH. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;(9):1416-23.

**Klinički vodič za
NEMIKROCELULARNI KARCINOM PLUĆA**

III Izdanje, maj 2012. god.

Izdavač:

UDRUŽENJE PULMOLGA / PNEUMOFTIZIOLOGA REPUBLIKE SRPSKE

Urednik izdanja:

Prof.dr sc.med. MIRKO STANETIĆ

Priprema i štampa:

cgmdesign

www.cgmdesign.com

Tiraž:

500 primjeraka



**UDRUŽENJE
PULMOLOGA / PNEUMOFTIZIOLOGA REPUBLIKE SRPSKE**

Zdrave Korde 1, 78000 Banja Luka (Klinika za plućne bolesti)
Tel: (051) 216 506, 343 201; fax: 051 343 208

Predsjednik udruženja
pulmolga / pneumoftiziologa Republike Srpske
Prof.dr sc med. MIRKO STANETIĆ

www.lungclinic-banjaluka.com
e-mail: branislava.jeremic@kc-bl.com