



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Nacionalni vodič  
dobre kliničke prakse

# Karcinom pluća

**Klinički vodič 6/11**  
**Beograd, 2012.**

Izradila Republička stručna  
komisija za izradu i implementaciju  
vodiča dobre kliničke  
prakse



| **AZUS**



Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ  
DOBRE KLINIČKE PRAKSE  
ZA DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE  
KARCINOMA PLUĆA**

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

**Izdavač:** Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

**Urednik:** Prof. dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

**Lektor:** Dr Dejan Vukićević

**Tehnička priprema i štampa:** Agencija Format

**Tiraž:** 1000 komada

ISBN 978-86-6235-003-9

CIP – Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

616.24-006.6 (083.1)

**NACIONALNI vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća**

/ [izradila] Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; [rukovodilac Dragana Jovanović; urednik Goran Milašinović]. – Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova, 2012 (Beograd: Agencija Format). – 54 str.: tabele; 30 cm. – (Klinički vodič; 6, 2011)

Tiraž 1.000. – Str. 3: Uvodna reč / Zoran Stanković. – Uvodna reč urednika: str. 4. – Bibliografija: str. 49-54.

ISBN 978-86-6235-003-9

1. Србија. Министарство здравља. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе  
а) Плућа – Рак – Упутства  
COBISS. SR-ID 189040140

## UVODNA REČ:

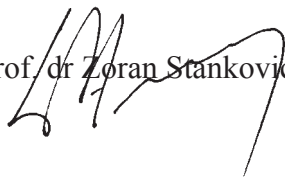
Istorija vodiča dobre kliničke prakse u Srbiji započeta je pre deset godina, zajedno sa uvođenjem principa reforme sistema zdravstvene zaštite. Do sada su realizovana tri projekta finansirana od strane Evropske unije, koja su podržala izradu vodiča dobre kliničke prakse.

Kroz projekat Ministarstva zdravlja Republike Srbije, „Razvoj zdravstva Srbije“ (2003–2008), koji se finansira iz kredita Svetske banke, prepoznata je nedostajuća karika i sačinjeno je Uputstvo za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, bazirano na principima medicine zasnovane na dokazima. Republička stručna komisija za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse prihvatila je ovo Uputstvo kao osnovnu smernicu svoga rada i tokom 2011. godine, kroz projekat „Razvoj zdravstva Srbije – dodatno finansiranje“, i sačinila novu seriju od 8 vodiča. Osnovni cilj bio je da se motivišu zdravstveni radnici svih nivoa pružanja zdravstvene zaštite da u svojoj svakodnevnoj praksi koriste preporuke zasnovane na dokazima i na taj način daju doprinos aktivnostima za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite i bezbednosti pacijenata, koji se nalaze u fokusu sistema zdravstvene zaštite Srbije.

Prihvatanje vodiča dobre kliničke prakse kao okosnice za rad u svakodnevnoj praksi predstavlja osnovu za dalji rad na razvoju i implementaciji kliničkih puteva, što će dalje doprineti povećanju delotvornosti sistema pružanja zdravstvenih usluga, na šta imaju pravo svi korisnici tog sistema.

MINISTAR ZDRAVLJA

Prof. dr Zoran Stanković



## UVODNA REČ UREDNIKA:

NACIONALNI VODIČI DOBRE KLINIČKE PRAKSE delo su radnih grupa i recenzenata, sastavljenih od eminentnih domaćih stručnjaka, a imenovanih od strane Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, kojoj je stručnu, tehničku i organizacionu podršku u radu pružala Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije.

Ovakvi tipovi Nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse već postoje u mnogim drugim zemljama (npr. NICE u Engleskoj), a cilj im je racionalna primena i dodatna analiza rezultata velikih, multicentričnih naučnih studija, koje su osnov globalnih preporuka za dobru kliničku praksu, kako bi se, inače, veoma veliki izdaci za savremenu medicinu doveli do nivoa korisnog i isplativog.

Prilikom izbora prioriteta tema u prvoj godini rada komisija se rukovodila istraživanjem „Opterećenje bolestima u Srbiji“ iz 2000. godine, koje je koristilo metodu „Globalna opterećenost bolestima“ (Murray & Lopez, 1996). Međutim, već na prvom sastanku, komisija je zauzela stav da se rad na vodičima nastavi i kontinuirano odvija u narednim godinama kako bi se obuhvatila sva polja medicine i zdravstvene zaštite.

Osnovni zadatak koji su imale radne grupe bio je da tokom izrade vodiča ujedine sopstvenu stručnost, podatke dobijene pretragom literature i poznavanje domaćih posebnosti zdravstvene zaštite, kako bi obezbedili da se u vodičima nađu vrhunski dometi svetske medicine koji su, istovremeno, primenjivi na našu trenutnu socioekonomsku stvarnost i zdravstveni sistem.

Prilikom rada, radne grupe imale su na raspolaganju „Uputstva za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse“, da bi se postigla istovetnost u formi, kao i obavezujuću preporuku Republičke komisije da pojedinačni vodič obuhvati ne samo sve vidove dijagnostike i lečenja, nego i sve nivoe zdravstvene zaštite, od primarne do tercijarne, kako bi vodič sveobuhvatno primenjivali svi akteri i faktori, uključeni u sistem domaćeg zdravstva. Radi što boljeg i efikasnijeg pristupa tekstu pojedinačnog vodiča, Republička komisija donela je odluku da se najpotpunija i najšira verzija vodiča, koja uključuje sve reference koje je radna grupa koristila prilikom rada, postavi na internet stranicu Agencije za akreditaciju, a da se, takođe, posebno prilagođena verzija vodiča objavi u domaćem naučnom časopisu „Srpski arhiv“, kakav je slučaj i u svetu.

Nacionalni vodiči dobre kliničke prakse nisu obavezujući ni za jednog lekara u Srbiji. Ali moralna obaveza svakog jeste da u procesu dijagnostike i lečenja primenjuje sva raspoloživa dostignuća i znanja savremene medicine, a ona se od sredine XX veka oslanjaju gotovo isključivo na činjenice i dokaze dobijene iz velikih naučnih studija, što je, upravo, glavna teorijska osnovica za izradu ovih nacionalnih vodiča. Zbog toga Republička komisija misli da će uvažavanje i puna primena nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse voditi ujednačenom i usaglašenom pristupu oboleloj osobi od strane svih aktera u lancu našeg zdravstvenog sistema, čime će se obezbediti bolja domaća medicina i efikasnije lečenje, te predlaže svima u zdravstvu na koje se pojedinačni vodiči odnose da ga uvrste u obaveznu medicinsku literaturu, a njegovu primenu svrstaju u budući moralni kodeks.

Onima koji budu postupili drugačije, preostaje da odgovaraju sopstvenoj savesti.

Beograd, 7. septembar 2011

Prof. dr Goran Milašinović

# **RADNA GRUPA ZA IZRADU VODIČA**

## **Rukovodilac**

Prof. dr Dragana Jovanović, Klinički centar Srbije, Klinika za pulmologiju

## **Sekretar**

Prof. dr Branislav Perin, Institut za plućne bolesti Sremska Kamenica

## **Članovi**

Prof. dr Ilija Tomić, Vojnomedicinska akademija

Prof. dr Dragan Subotić, Klinički centar Srbije, Klinika za grudnu hirurgiju

Prof. dr Milan Rančić, Klinika za plućne bolesti, Knez Selo

Dr. sc. med Davorin Radosavljević, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Prim. dr Nataša Jovanović Korda, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Mr sc. med. Dragan Miljuš, Institut za javno zdravlje Institut za javno zdravlje Srbije  
"Dr Milan Jovanovic Batut"

Dr Snežana Janković, Dom zdravlja Obrenovac.

## **Recenzenti**

1. Prof. dr Milan Antonić, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica
2. Prof. dr Dragan Mandarić, Klinika za grudnu hirurgiju, Klinički centar Srbije
3. Prof. dr Nebojša Lalić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, potpredsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse





# SADRŽAJ

Epidemiološka situacija raka pluća .....	9
Patohistološka klasifikacija karcinoma pluća .....	11
Klinička slika kod tumora pluća .....	12
Dijagnostički postupci kod tumora pluća .....	15
Dijagnostika i TNM sistem nesitnoćelijskog karcinoma pluća .....	20
Terapija nemikrocelularnog karcinoma pluća .....	24
Stadijum I i II .....	25
Stadijum III .....	26
Stadijum IV .....	34
Terapija mikrocelularnog karcinoma pluća .....	41
Palijativno lečenje i zbrinjavanje .....	45
Literatura .....	49



---

## EPIDEMIOLOŠKA SITUACIJA RAKA PLUĆA

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

U pogledu vodećih lokalizacija raka, Srbija se ne razlikuje umnogome od ostalih zemalja u razvoju. Od raka bronhija i pluća u proseku godišnje u Srbiji oboli 5.200 i umre 4.600 osoba. Maligni tumori pluća i bronhija vodeća su maligna lokalizacija i u obolevanju (21,3%) i u umiranju (31,3%) među našim muškarcima. Posle raka dojke i kolona i rektuma, rak pluća je treći (8,1%) po učestalosti uzrok obolevanja i posle raka dojke, drugi (12,1%) uzrok umiranja među ženama sa dijagnozom raka u Srbiji. Uz izvesne varijacije u vrednostima standardizovanih stopa incidencije, u periodu od 1999. do 2008. godine, u Srbiji je zabeležen porast u obolevanju od raka pluća za 27,4% (od 54,0/100.000 do 42,4/100.000 stanovnika). Ovaj porast bio je više nego duplo veći kod žena nego kod muškaraca. U navedenom periodu među našim stanovnicima standardizovane stope mortaliteta od raka pluća porasle su za 27,6% (od 39,9/100.000 do 50,9/100.000), skoro duplo više kod žena (za 50,7%, od 14,8/100.000 do 22,3/100.000) nego kod muškaraca (za 22,2%, od 69,9/100.000 do 85,4/100.000 stanovnika).

Sa standardizovanim stopama incidencije od raka pluća (50,0/100.000) i mortaliteta od malignih tumora pluća (50,9/100.000), Srbija se u 2008. godini nalazila u grupi zemalja Evrope sa visokim stopama obolevanja i smrtnosti od raka pluća [32, 49].

Pušenje duvana glavni je rizik za nastanak raka pluća. Pušači imaju 20 puta veću verovatnoću da obole od raka pluća u odnosu na nepušače. Pušenje je odgovorno za nastanak raka pluća kod približno 90% muškaraca i 80% žena. Rizik za pojavu raka pluća raste sa brojem popušanih cigareta, dužinom pušenja i koncentracijom katrana i nikotina koji se udahne. Takođe, dokazana je uzročno-posledična veza između pasivnog pušenja i pojave raka pluća. Nakon prestanka pušenja, rizik od raka pluća se polako s vremenom smanjuje i 30 godina nakon prestanka opada na polovinu. Veruje se da među polovima postoje razlike u osetljivosti na kancerogene efekte duvanskog dima. Radon se smatra drugim najvažnijim uzrokom raka pluća. Procenjeno je da je radon odgovoran za 2–9% pojava raka pluća u zemljama Evrope. Kancerogeni učinak radona multiplicira se kod pušača. Nekoliko industrijskih karcinogena, kao što su arsen, policiklični ugljovodonici, azotni oksidi, azbest, herbicidi, insekticidi i drugi povećavaju rizik za nastanak raka pluća [31].

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

Radioterapija i druge vrste zračenja grudnog koša povećavaju rizik pojave raka pluća. Oboljenja izazvana chlamydijom pneumoniae, HIV-om, sistemski lupus erythematosus, Klinefelterov sindrom i druga povećavaju rizik za nastanak raka pluća.

## PREVENCIJA KARCINOMA PLUĆA

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

**Primarna prevencija karcinoma pluća.** Obilje je dokaza koji ukazuju na uzročnu vezu između pušenja i izloženosti duvanskom dimu i nastanka karcinoma pluća. Za preko 85% karcinoma pluća smatra se da su posledica voljnog ili pasivnog pušenja. Rizik za nastanak karcinoma pluća kod pasivnih pušača koji žive sa pušačem povećan je za čak 20–30%. Povećano izlaganje radonu smatra se odgovornim za nastanak 10–15% slučajeva karcinoma pluća. Primarna prevencija obuhvata sve mere

koje se preduzimaju, a mogu sprečiti nastanak ove, potencijalno preventabilne, maligne bolesti u opštoj populaciji. Mere koje se mogu preduzeti su uticaj na smanjenje ili eliminaciju faktora rizika za nastanak karcinoma pluća, kao i prihvatanje zdravih stilova života što većeg broja pojedinaca.

***Preporuka***

***Savetovati pušače da prestanu da puše i ukazivati na pušenje kao najznačajniji faktor rizika za obolevanje od karcinoma pluća.***

Rano otkrivanje ili **skrining karcinoma pluća predstavlja sekundarnu prevenciju**. Skrining je kod karcinoma pluća kontroverzno pitanje. Za sada ne postoji ustanovljen standard kao skrining test za karcinom pluća. Preporuka je da se kod pacijenata sa visokim rizikom za karcinom pluća, primenjuje skrining i to poželjno u sklopu dobro dizajniranih kliničkih studija [66].

Tabela 1.

## **PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA PLUĆA**

Klasifikacija WHO iz 2004. g.

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

#### **Varijante:**

1. sitnoćelijski,
2. svetloćelijski,
3. papilarni,
4. bazaloidni.

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

#### **Varijanta:**

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

### **3. Adenkarcinom pluća:**

1. mešoviti,
2. acinarni,
3. papilarni,
4. bronhioloalveolarni:
  - a) nemucinozni,
  - b) mucinozni,
5. mešoviti, nemucinozni i mucinozni ili nedeterminisani,
6. solidni.

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

#### **Varijante:**

1. neuroendokrini tip,
2. kombinovan i sa drugim krupnoćelijskim karcinomima,
3. bazaloidni,
4. limfoepiteliomu sličan,
5. svetloćelijski tip,
6. sa rabdoidnim fenotipom.

### **5. Adenoskvamoznikarcinom**

### **6. Sarkomatoidni karcinom**

#### **Varijante:**

1. pleomorfni,
2. vretenastoćelijski,
3. gigantocelularni,
4. karcinosarkom,
5. plućni blastom.

### **7. Karcinoid tumor**

#### **Varijante:**

1. tipični,
2. atipični.

### **8. Karcinomi pljuvačnih žlezda**

#### **Varijante:**

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

### **9. Premaligne lezije**

1. displazija epitela i intraepitelijalni karcinom („in situ“),
2. atipična adenomatozna hiperplazija,
3. difuzna idiopatska plućna neuroendokrina hiperplazija.

## KLINIČKA SLIKA KOD TUMORA PLUĆA

### Simptomi i znaci bolesti

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

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

Simptomi i znaci bolesti [4, 84, 91] mogu biti:

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

### Lokalni simptomi i intratorakalno širenje

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

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

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

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

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

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

Invazija u rebro ili kičmeni pršljen izaziva kontinuirani lokalizovani bol. Bol pod lopaticom koji se širi duž gornjeg ekstremiteta može biti uzrokovan tumorom plućnog vrha ili gornjeg sulkusa, Pancoast tumor [84]. Simptomatologija zavisi od lokalizacije tumora:

ODELJAK	GRANICE	ANATOMSKE STRUKTURE	Tumori gornje aperture toraksa – ZNACI I SIMPTOMI
Prednji	Između sternuma i prednje ivice prednjeg skalenskog mišića	Platzima, sternocleidomastoidni i omohyoidni mišić, jugularna i potključna vena, skalensko masno tkivo	Bol koji zrači ka prednje gornjem delu grudnog koša, venska tromboza
Srednji	Između prednjeg i srednjeg skalenskog mišića	Prednji i srednji skalenski mišić, potključna arterija, n. phrenicus, stablo pl. brachialis	Bol i parestezije koje zrače u rame i nadlakticu, arterijska tromboza, paraliza dijafragme
Zadnji	Iza srednjeg skalenskog mišića	Zadnji skalenski mišić, zadnja skapularna arterija, zadnja strana potključne i vertebralne arterije, paravertebralni simpatički lanac, ganglion stellatum, nervni koreni pl. brachialis, n. thoracicus latus i akcesorni spinalni nervi, pršljenska tela i prevertebralni mišići	Bol u aksili i unutrašnjoj strani nadlaktice, Hornerov sindrom

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

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

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

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

### **Ekstratorakalne metastaze**

U momentu otkrivanja karcinoma pluća, metastatsku bolest ima više od 1/2 bolesnika, multiple lokalizacije u 43% slučajeva [4, 84]. Simptomatologija je određena lokalizacijom metastatske bolesti, oštećenjem zahvaćenog organa, veličinom i brojnošću metastaza. U približno 1/3 bolesnika simptomi bolesti su posledica udaljenih metastaza.

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

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

Bol u kostima se javlja u 6–13% slučajeva, metastaze u kostima ima 24–41% bolesnika [91] i može biti zahvaćen bilo koji deo skeleta.

### **Paraneoplazijski sindrom**

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

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

### **Procena opšteg stanja**

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

Najčešći skor sistemi za ocenu opšteg stanja bolesnika obolelog od maligne bolesti su Karnofsky sistem i ECOG/WHO/Zubrod skor [91]. Prikazani su uporedno u Tabeli 4.

### **Preporuke**

- *Ukoliko pacijent ima neki od sledećih simptoma i znakova – kašalj, dispneja, bol u grudima, hemoptizije ili opštih simptoma (slabost, anoreksija, gubitak na telesnoj masi), promuklost,*

*disfagija, stridor, sindrom kompresije gornje šuplje vene, Pancoast tumor, Hornerov sindrom) – indikovano ispitivanje zbog sumnje na mogući karcinom pluća.*

- *Dijagnostički pristup pri primarnim zdravstvenim ustanovama obuhvata anamnezu, fizički pregled, laboratorijske analize i osnovnu radiološku obradu (PA i profilna radiografija).*

**Tabela 2. Simptomi i znaci karcinoma pluća**

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

**Tabela 3. Klasifikacija paraneoplazijskog sindroma**

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



**Tabela 4. Procena opšteg stanja bolesnika**

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

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI KOD TUMORA PLUĆA

### Dijagnostički postupci

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

#### *Dijagnostički postupak obuhvata:*

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

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

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

**Histopatološka dijagnoza.** Histopatološku dijagnozu bolesti treba učiniti prema WHO klasifikaciji. Uopšteno, radi potvrde bolesti, treba se koristiti manje invazivnim postupcima, ali kvalitet i kvantitet uzoraka treba da bude takav da omogućava razlikovanje histoloških subtipova i u određenim okolnostima analizu mutacija receptora epidermnog faktora rasta (*epidermal growth factor receptor – EGFR*). Uzorci

za histološku ili citološku analizu mogu se dobiti iz primarnog tumora, limfne žlezde, udaljene metastaze ili malignog izliva. Prednost imaju uzorci za histološku analizu.

### **Neinvazivni dijagnostički postupci**

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

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

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

Prema CT kriterijumima limfne žlezde veće od 1 cm u najmanjen dijametru su patološki uvećane i nalaz je sugestivan na metastatsku bolest. Odsustvo uvećanih limfnih žlezda ne isključuje postojanje metastaza, a dodatni invazivni postupci utvrđuju ih u 20% slučajeva. U proceni maligno izmenjenih limfnih žlezda medijastinuma CT je od ograničene koristi, senzitivnost je 51–57%, specifičnost 82–85%, pozitivna prediktivna vrednost 56% i negativna prediktivna vrednost 83% [48, 97].

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

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

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

Tačnost PET skena za medijastinalne metastaze je 74% [97], senzitivnost 74–84%, specifičnost 73–89%, ima negativnu prediktivnu vrednost 93% i pozitivnu prediktivnu vrednost 79% [25, 58]. Kada je nalaz PET skena pozitivan ili su limfne žlezde medijastinuma uvećane, bez obzira na nalaz PET skena, neophodna je histološka potvrda bolesti. U slučaju negativnog PET skena i uvećanih limfnih žlezda u medijastinumu 16 mm i više (CT nalaz), metastatska bolest se može utvrditi u 21% slučajeva [25].

PET sken ima veliku tačnost (89–96%) za istraživanje ekstratorakalnih metastaza. Udaljene metastaze, nepotvrđene konvencionalnim tehnikama, mogu se utvrditi u 4–14% slučajeva. Najveću vrednost ima za istraživanje metastaza u nadbubrezima i kostnom sistemu [100]. Lažno negativni rezultati se javljaju kada su tumorske promene manje 5–7 mm, a lažno pozitivni u infekciji i zapaljenskim bolestima. Nije od koristi za detekciju metastaza u CNS-u, zbog velike metaboličke aktivnosti glukoze u normalnom moždanom tkivu.

Kombinacija pozitron emisione tomografije i kompjuterizovane tomografije, PET/CT sken je superiornija u poređenju sa PET skenom i standardnim CT skenom u proceni T i N bolesti kod karcinoma pluća [52]. U bolesnika sa limfnim žlezdama medijastinuma manjim od 1 cm ima 14,4% lažno negativnih nalaza [41].

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

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

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

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

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

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

### **Minimalno invazivna dijagnostika**

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

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

Minimalno invazivni postupci za dobijanje materijala za citološku analizu su:

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

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

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

**Bronhoskopija.** To je u najvećem broju slučajeva prva i jedina metoda za dokazivanje lokalno uznapredovalog karcinoma pluća. Savremeno, u više od 90% slučajeva, izvodi se korišćenjem savitljivog bronhoskopa u lokalnoj anesteziji, zbog jednostavnosti metode i minimalno potrebnih uslova za njeno izvođenje. Kada postoji rizik od nekontrolisanog krvarenja ili postoji potreba za adekvatnim održavanjem

prohodnosti disajnih puteva i dobijanje većih uzoraka, indikovana je rigidna bronhoskopija [48]. Nije neophodna kod bolesnika lošeg opšteg stanja i/ili u raširenoj bolesti kada je tumor već utvrđen, posebno kada je indikovano simptomatsko lečenje.

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

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

**Autofluorescentna bronhoskopija (AFB).** Od pomoći je u utvrđivanju malignih i premalignih lezija sluzokože disajnih puteva koje se ne mogu utvrditi standardnom bronhoskopijom. Odlikuje se velikom senzitivnošću, ali je male specifičnosti [59, 87]. Indikacije za AFB su: radiološka i klinička sumnja na bronhogeni karcinom, pozitivan ili suspektan citološki nalaz sputuma na karcinom sa normalnom radiografijom pluća, određivanje resekcionih margina kada je poznat karcinom, praćenje nakon hirurške resekcije i ocene terapijskog rezultata.

**Endobronhijalni i endoezofagealni ultrazvuk.** Endobronhijalni ultrazvuk (EBUS), endobronhijalni ultrazvuk uz korišćenje bioptičkih igala (EBUS-TBNA, *Real time endoscopy*) i endoezofagealni ultrazvuk (EUS) od koristi su u ispitivanju regionalne raširenosti karcinoma pluća i u preciznijem određivanju stadijuma bolesti. EBUS-om se može odrediti dubina prodora tumora u strukture bronhijalnog zida i zahvatanje peribronhijalnih struktura. Mini sonda je primenjiva u istraživanju malih, perifernih promena u parenhimu pluća [86]. Kada su promene u plućima solitarne, periferne i manje od 2 cm, EBUS je od veće dijagnostičke vrednosti nego standardna bronhoskopija, a kod promena većih od 3 cm sličnih su vrednosti [21].

U proceni hilarne i medijastinalne limfadenopatije, izuzev subkarinalne lokalizacije, EBUS-TBNA je veće dijagnostičke vrednosti od TBNA. U ispitivanju paraezofagealnih žlezda od koristi je EUS. Senzitivnost EBUS-TBNA i EUS metode u utvrđivanju maligno izmenjenih medijastinalnih limfnih žlezda je 85–94%, zavisno od lokalizacije i veličine žlezda. U slučaju negativnog nalaza neophodna su dodatna ispitivanja [20]. Ovim tehnikama se ne mogu istraživati subaortne medijastinalne limfne žlezde.

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

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

### **Invazivni hirurški dijagnostički postupci**

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

**Cervikalna medijastinoskopija** ostaje zlatni standard za procenu medijastinuma kod potencijalno operabilnog karcinoma pluća. Senzitivnost metode je 72–89%, bolja za više a manja za subkarinalne regije, specifičnost 100%, negativna prediktivna vrednost 91%, pozitivna prediktivna vrednost 100%. Pojedini nivoi limfnih žlezda nisu pristupačni cervikalnoj medijastinoskopiji (nivo 5 i 6, posteriorni 7, te nivo 8 i 9). Nema internacionalno prihvaćenih preporuka koliko pozicija limfnih žlezda treba eksplorisati [88]. Idealno je učiniti biopsiju desne i leve gornje paratrahealne (nivo 2 D i L), desne i leve donje

paratrahealne (nivo 4 D i L) i subkarinalne (nivo 7). Za kliničku praksu može biti prihvatljiv i manji standard, nivoi 4 D, 4 L i 7 [26]. Medijastinoskopija se može učiniti i upotrebom video medijastinoskopa, čime se poboljšava vizualizacija operativnog polja, ostvaruje veća tačnost i bolja standardizacija tehnike. Videoasistirana limfadenektomija kroz cervikalni pristup (*VAMLA*) [88] i proširena limfadenektomija kroz cervikalni pristup (*TEMLA*) [104].

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

**Videoasistirana torakoskopska hirurgija** i kombinacija VATS+VAMLA [104] omogućava direktan pregled pleuralnog prostora i strogo perifernih tumora. Primenjuje se i u ispitivanju uvećanih limfnih žlezda plućnog ligamenta, paraezofagealne i aortopulmonalne lokalizacije.

### ***Solitarni plućni noduli***

Sa kliničkog aspekta, dijagnostički i terapijski pristup zasniva se na proceni verovatnoće maligniteta, koja se zasniva na veličini nodula, podacima o pušenju, uzrastu pacijenta i karakteristikama nodula na CT. Ako je verovatnoća maligniteta niska, preporučuje se praćenje pomoću skenera visoke rezolucije. Standardni protokol predstavlja skener u intervalu od tri meseca tokom prve godine, uz interval od šest meseci tokom naredne godine. Ako je verovatnoća maligniteta visoka, indikovana je torakotomija, ukoliko to dozvoljava procena operativnog rizika.

Ako je verovatnoća maligniteta 10–60%, tj. umerena, neophodna su dopunska ispitivanja. U obzir dolaze PET (ako je prečnik > 1 cm), FNAB ako je promena periferno lokalizovana, ili VATS u slučaju da je rub „spikuliran“ (što ukazuje na malignitet), a operativni rizik to dozvoljava.

Generalno, ako je PET negativan u smislu maligniteta, opravdano je praćenje pomoću skenera visoke rezolucije. Ako je PET pozitivan, indikovana je torakotomija ili VATS. U prisustvu relativno visokog rizika maligniteta i bez pridruženih oboljenja, VATS je isto tako prihvatljiva opcija.

### ***Preporuke***

- ***Kod sumnje na karcinom pluća radi potvrde bolesti, treba se koristiti manje invazivnim postupcima, ali kvalitet i kvantitet uzoraka treba da bude takav da omogućava razlikovanje histoloških subtipova.***
- ***Radiografska obrada je inicijalna neinvazivna dijagnostička metoda (retko i dovoljna), a CT toraksa i gornjeg abdomena predstavlja osnovnu imidžing metodu u dijagnostici i određivanju stadijuma karcinoma pluća.***
- ***Magnetna rezonanca grudnog koša (MRI) značajna je za utvrđivanje invazije tumora u medijastinum, aortu, torakalni zid i kičmu – preporučuje se za tumore gornjeg sulkusa.***
- ***Pacijenti koji su kandidati za lečenje sa kurativnim ciljem (hirurgija ili radioterapija sa hemioterapijom) trebalo bi da urade PET-CT.***

### **Preoperativna procena respiratorne funkcije i operativnog rizika**

Parametri disajne funkcije direktno uslovljavaju obim resekcije, nezavisno od indikacije za operaciju. Pre operacije karcinoma pluća, pored procene respiratorne funkcije, neophodna je i procena neposrednog perioperativnog rizika, kao i odloženog rizika nastanka respiratorne insuficijencije. Resekcije čiji obim nije veći od jednog režnja praćene su ranim funkcionalnim deficitom posle kojeg sledi oporavak, pri čemu je permanentan gubitak plućne funkcije mali – oko 10%. Kod operisanih sa ovim obimom resekcije tolerancija napora je očuvana ili lako smanjena. Posle pneumonektomije postoji rani permanentan gubitak oko 33% plućne funkcije, dok je tolerancija napora smanjena za oko 20%. Preoperativna procena respiratorne funkcije obuhvata: a) standardnu procenu i b) dopunsku procenu.

**A. Standardna procena respiratorne funkcije**

Spirometrijski kriterijumi za resekciju pluća su:

Spirometrijski parametri	Operabilan	Potrebno dopunsko ispitivanje
forsirani vialni kapacitet (FVC)	> 60% predviđenog	< 60% predviđenog
forsirani eksp. vol. u 1. sek. (FEV <sub>1</sub> )	> 60% predviđenog	< 60% predviđenog
Tiffeneau index. (100FEV <sub>1</sub> /VC)	> 50%	< 50%
maksimalna voljna ventilacija (MVV)	> 50% predviđenog	< 50% predviđenog
difuzioni kapacitet za CO (Dlco)	> 60% predviđenog	< 60% predviđenog
parc. pritisak CO <sub>2</sub> u art. krvi (pCO <sub>2</sub> )	< 45 mmHg	> 45 mmHg

**B. Dopunska procena respiratorne funkcije**

- Perfuziona scintigrafija pluća tehnecijumom (TTC99),
- procena postoperativne funkcije na osnovu broja segmenata pluća koji se gube resekcijom,
- emphysema index,
- procena funkcije dijafragme.

**Procena operativnog rizika**

Operacije grudnog koša uopšte praćene su znatno većim procentom komplikacija (20–40%) u odnosu na druge regije uz operativni mortalitet 4–10% (58). Odstranjenje jednog, dva režnja ili čitavog pluća ima određene patofiziološke posledice koje treba poznavati, kako bi se adekvatnije procenio ukupan rizik hirurškog lečenja. Osnovne patofiziološke posledice resekcije pluća su: a) redukcija plućnog kapilarnog korita i b) smanjenje ventilatornog kapaciteta.

Procena operativnog rizika se danas najjednostavnije i najpouzdanije vrši putem izračunavanja potrošnje kiseonika na ergometar biciklu uz dozirani napor.

**Pouzdanost pojedinih dopunskih testova plućne funkcije.** Iskustva iz prakse pokazala su da predviđene postoperativne vrednosti FEV1 koje se dobijaju pomoću ranije opisanih metoda, nisu uvek identične vrednostima koje se izmere posle operacije. Odstupanje je najčešće 200–400 ml, ali ako se to ima u vidu pre planiranja operacije, ipak su dobijeni podaci od velikog značaja pri odluci za operaciju. Izbor metode zavisi od mogućnosti ustanove, ali i primena različitih metoda kod istog bolesnika može biti od koristi.

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

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

**Dijagnoza**

Patohistološku dijagnozu bolesti treba uskladiti sa WHO klasifikacijom [98]. Uzorci za histološku ili citološku analizu mogu se dobiti iz primarnog tumora, limfne žlezde, udaljene metastaze ili malignog izliva. Uopšteno, radi potvrde bolesti, treba koristiti manje invazivne postupke, ali prednost imaju postupci koji obezbeđuju histološku analizu.

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

Određivanje bioloških prognostičkih faktora, aktivacija proto-onkogena, tumor supresor gena ili faktora rasta može biti od koristi u odabiru terapije, predviđanju odgovora na primenjeno lečenje i vremena do progresije bolesti. Analiza mutacija receptora epidermnog faktora rasta, ekson 19, 21, (*epidermal growth factor receptor – EGFR*) od koristi je kada se u lečenju primenjuju inhibitori tirozin kinaza receptora (EGFR-TKIs), gefitinib i erlotinib. Prisustvo K-ras mutacija je pokazatelj kraćeg preživljavanja bez obzira na datu citotoksičnu terapiju ili EGFR-TKI terapiju. Viši nivo regulatora ribonukleotid reduktaze, (RRM1) povezan je sa dužim preživljavanjem [105] i slabim odgovorom na terapiju gemcitabinom [64].

### **Preporuke**

#### **Dijagnostički postupci**

**Inicijalni postupci u proceni raširenosti bolesti kod bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom pluća obuhvataju [23, 64]:**

- *anamnezu i klinički pregled,*
- *radiografiju pluća,*
- *laboratorijske analize (kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, testove funkcije jetre i bubrega, alkalnu fosfatazu, laktat dehidrogenazu, koncentraciju natrijuma u serumu),*
- *kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša proširenu na gornji abdomen do nivoa nadbubrega (CT sken).*
- *Dodatna ispitivanja u sklopu raširenosti bolesti (CT ili MRI glave, scintigrafija kostiju i dr.) usmeravaju se samo prema simptomima i sugestivnim laboratorijskim testovima.*
- *Kada rezultati inicijalno učinjenih kliničkih ispitivanja nameću mogućnost hirurškog lečenja, ispitivanja treba dopuniti:*
- *PET/CT skenom, ako je dostupan. U slučaju pozitivnog nalaza u medijastinalnim limfnim žlezdama, potrebna je biopsija žlezde radi potvrde metastatske bolesti;*
- *ako je PET sken nedostupan ili rezultati ne dovode do zaključka, potrebno je učiniti biopsiju limfnih žlezda većih od 1 cm. Citološki/histološki uzorci se mogu dobiti iglenom aspiracijom pod kontrolom endobronhijalnog i endozofagealnog ultrazvuka, ili medijastinoskopijom [23, 64];*
- *CT/MRI mozga i scintigrafiju skeleta, ako PET sken nije učinjen, a klinički je određen III stadijum TNM klasifikacije.*
- *Dodatno, ako je moguće kurativno lečenje (hirurško ili radikalna zračna terapija) treba učiniti:*
- *biopsiju solitarne metastaze, da bi se dobio dokaz metastatske bolesti. Preporuka se ne odnosi za CNS,*
- *utvrditi citološki/histološki etiologiju pleuralnog i perikardnog izliva.*

### **TNM sistem**

Po utvrđenoj dijagnozi i preciznoj proceni raširenosti bolesti, bolesnici se raspoređuju u određene grupe, stadijume bolesti, korišćenjem TNM sistema zasnovanog na veličini tumora (T 1–4), zahvaćenosti limfnih žlezda (N 1–3) i prisustvu metastaza (M 0–1), čime se istovremeno određuju terapijski postupci i od koristi je za prognozu bolesti [40].

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

**Tabela 5. TNM sistem, 7. edicija**

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

**Tabela 6. T komponenta TNM sistema**

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



**Tabela 7. N komponenta TNM sistema**

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

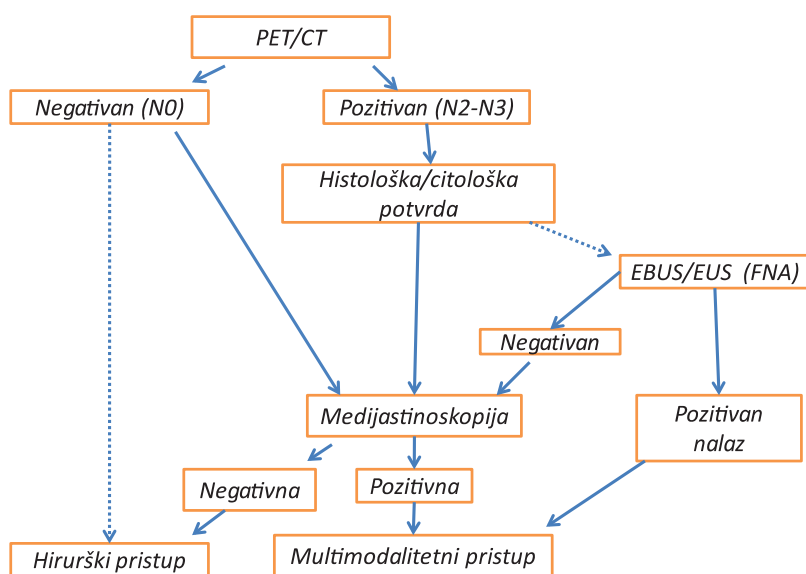
**Tabela 8. M komponenta TNM sistema**

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

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

**Preoperativni „staging“ i „restaging“ u obolelih od NSCLC**

Adekvatan preoperativni „staging“ i „restaging“ medijastinalnih limfnih žlezda kod obolelih od NSCLC je od ogromnog značaja, jer od toga zavisi izbor terapijskog postupka, a samim tim prognoza i ishod lečenja. U cilju primarnog stejdžinga, medijastinoskopija ostaje zlatni standard za sagledavanje stanja žlezda gornjeg medijastinuma. Invazivne procedure nisu neophodne kod pacijenata sa perifernim tumorima i negativnim nalazom PET-CTa. U slučaju centralno lokalizovanih tumora, PET pozitivnog nalaza u nivou hilarnih (N1) žlezda, oskudnog preuzimanja FDG od strane primarnog tumora, kao i u prisustvu žlezda  $\geq 16$  mm na CT, invazivni stejdžing je neophodan. Pozitivan nalaz PET uvek treba da bude i citološki/histološki potvrđen. U tom cilju može se koristiti i EBUS-FNA, kao i EUS-FNA, tehnike koje su manje invazivne od medijastinoskopije. Njihova specifičnost je visoka, ali je negativna prediktivna vrednost niska. Zbog toga, u slučaju negativnog nalaza dobijenog ovim postupcima, indikovani su invazivniji hirurški postupci. Što se tiče restejdžinga, invazivne tehnike, bilo hirurške, bilo endoskopske su poželjne, uprkos ohrabrujućim rezultatima PET/CT. Ako se dobije pozitivan nalaz, hirurško lečenje kod najvećeg broja bolesnika nije indikovano:

**TERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA**

Hirurška terapija, tj. resekcija rezervisana je pre svega za rane stadijume NSCLC, I i II, ukoliko su zadovoljeni svi potrebni uslovi, bilo kao jedini vid lečenja bilo kao deo multimodalitetnog pristupa, s adjuvantnom (postoperativnom) terapijom u određenim indikacijama. Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u subpopulaciji pacijenata sa ranim stadijumom bolesti [7, 29, 103].

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

Savremena saznanja ukazuju na to da je konkurentna hemoradioterapija superiorna u odnosu na sekvencijalnu terapiju za pacijente sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC [36, 89]. Hirurgija se veoma retko primenjuje u pacijenata u IV stadijumu bolesti. Za obolele u IV stadijumu bolesti koji imaju dobar PS, od koristi je primena hemioterapije na bazi platine [9, 22, 68].

## **Stadijum I i II**

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

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

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

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

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

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

► *Adjuvantna hemioterapija.* Kod kompletno reseciranog NSCLC, dokazano je da adjuvantna hemioterapija poboljšava preživljavanje u populaciji pacijenata sa ranim, II stadijumom bolesti jer su nekoliko važnih studija, na prvom mestu meta-analiza LACE, kao i ANITA i NCIC-CTG JBR.10 potvrdile korist u pogledu ukupnog preživljavanja [7, 29, 103]. Dakle, posle kompletne resekcije tumora u II stadijumu NSCLC, indikovana je primena adjuvantne hemioterapije.

► *Adjuvantna radioterapija.* Što se tiče adjuvantne zračne terapije, nije indikovana posle kompletne resekcije u ovom stadijumu. Pivotalna PORT meta analiza je pokazala jasno nepovoljan efekat ovog vida terapije na preživljavanje. Ovako značajno pogoršanje preživljavanja nije potvrđeno, pak, nekim drugim studijama.

*Tumori kategorije T3N0 (zahvaćen zid grudnog koša).* Iako ne postoje randomizovane studije primene **postoperativne zračne terapije u slučaju T3 tumora (zid grudnog koša) u ovom stadijumu (T3N0)**, na osnovu dostupnih podataka izgleda da postoperativna zračna terapija ne dovodi do značajnog poboljšanja preživljavanja posle kompletne resekcije T3 tumora sa zahvatanjem zida (22). Postoperativna zračna terapija ima opravdanja u slučaju inkompletne resekcije T3 tumora.

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

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

**Preporuke**

- **Hirurško lečenje karcinoma pluća indicovano je kao prvi terapijski postupak u I i II stadijumu, pod uslovom da su ispunjeni standardni kriterijumi u pogledu operativnog rizika u odnosu na planirani obim resekcije.**
- **Adjuvantna hemioterapija indicovana je kod kompletno reseciranog II stadijuma nemikrocelularnog karcinoma pluća.**
- **Postoperativna radioterapija se ne preporučuje kod radikalne resekcije u I i II stadijumu.**
- **Radikalna radioterapija se sprovodi kao osnovni vid lečenja u resektabilnom nemikrocelularnom karcinomu pluća kliničkog stadijuma I–II kada pacijent zbog stanja komorbiditeta nije podoban za hirurško lečenje ili odbija ovaj vid lečenja.**
- **Kod perifernih lezija manjih od 6 cm, stadijum I, može se primeniti stereotaksična radioterapija (SBRT) i kod starijih pacijenata  $\geq 75$  godina bez rizika od toksičnosti ukoliko pacijenti nemaju veći komorbiditet.**

**Stadijum III**

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

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

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

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

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

**Stadijum IIIA**

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

---

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

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

#### IIIA-N0

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

#### IIIA-N1

U ovu grupu bolesnika spadaju tumori klasifikovani kao T3N1 i T4 N1. Bolesnici sa T3 N1 bolešću su primarno resektabilni bolesnici (i samo retki, pojedinačni slučajevi T4 N1).

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

#### IIIA-N2 stadijum

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

### **Adjuvantna terapija**

*Adjuvantna (postoperativna) hemioterapija.* Ovaj vid lečenja zasniva se na činjenici da je najčešći vid relapsa bolesti u IIIA stadijumu u vidu sistemske diseminacije, tj. udaljenih metastaza. Kako je već ranije rečeno, shodno rezultatima najvažnijih velikih kliničkih studija, adjuvantna hemioterapija je postala nezaobilazni deo multimodalitnog pristupa lečenju IIIA stadijuma NSCLC. Kao i kod hirurški lečenog II stadijuma, dublet adjuvantne hemioterapije na bazi platine se najčešće primenjuje i u operisanih stadijuma III NSCLC.

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

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

Iako su pojedine studije ukazale na štetan efekat zračne terapije posle operacije, njihove rezultate treba prihvatiti s rezervom. Uzimajući u obzir navedeno, postoperativna zračna terapija u ovom stadijumu

opravdana je samo kod operisanih sa metastazama u više grupa medijastinalnih žlezda, ukoliko postoji ekstrakapsularna zahvaćenost žlezda i zahvaćen resekcioni rub, i to samo u cilju smanjenja rizika lokalnog recidiva. Dakle, **postoperativna radioterapija primenjuje se u: pN2, kao i kod rezidualne mikroskopske bolesti na resekcionim marginama (u cilju smanjenja lokalnog relapsa) kod pažljivo odabranih pacijenata sa očuvanim PS, bez većeg komorbiditeta nakon hirurgije, kao i očuvane plućne funkcije i obavezno se mora sprovoditi 3D konformalnom tehnikom u cilju smanjenja toksičnosti tretmana.**

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

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

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

### IIIA-N2 stadijum – terapijski pristup

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

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

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

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

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

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

Jasno je da potvrda N2 lezija kod operisanih u IIIA<sub>1</sub> i IIIA<sub>2</sub> stadijumu ne utiče na planiranu operaciju – kod prvih se N2 lezije utvrde tek posle operacije, a kod drugih, ukoliko je tumor resektabilan, i pored

pozitivnog *ex tempore* nalaza neće se odustati od operacije. Jedino kod pacijenata kategorije IIIA3 hirurško lečenje nije opravdano kao prvi terapijski postupak.

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

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

Svakako da terapijski pristup ovoj grupi pacijenata uveliko zavisi i od kompletnosti učinjene resekcije. Pacijente sa T1-3 N2 bolešću (otkrivenoj pri samoj hirurškoj eksploraciji i pri disekciji medijastinalnih limfnih čvorova) i sa pozitivnim resekcionim rubom, koji su u dobrom stanju, treba lečiti po mogućstvu konkurentnom hemioradioterapijom i potom hemioterapijom. Pritom, smatra se da radioterapiju treba započeti što ranije jer je lokalni tip relapsa u ovoj grupi najčešći <sup>6 principles RT</sup> [50]. Ukoliko se ne može primeniti konkurentna, opravdano je primeniti sekvencijalnu hemioradioterapiju. Pacijentima sa negativnim resekcionim marginama savetuje se adjuvantna hemioterapija i potom radioterapija, mada redosled terapijskih modaliteta nije sasvim strogo utvrđen <sup>1-3 principles of RT</sup>.

Na osnovu kliničkih istraživanja adjuvantne hemioterapije za NSCLC [7, 29, 103], razmatrane su različite kombinacije, pa se tako cisplatin u kombinaciji sa vinorelbinom, vinblastinom, ili etopozidom kao adjuvantna hemioterapija nalazi u svim smernicama, vodičima. Ostale opcije uključuju cisplatin u kombinaciji sa gemcitabinom, pemetreksedom ili docetakselom [34, 70, 82]. Za pacijente sa komorbiditetima ili one koji ne mogu da tolerišu cisplatin, karboplatin u kombinaciji sa pemetreksedom ili paklitakselom može da se koristi [70].

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

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

Pacijente kod kojih se utvrdi neresektabilna bolest u III stadijumu, treba lečiti u zavisnosti od patološkog stadijuma prema smernicama za tu situaciju. To znači da kod pacijenata sa (T1-2 ili T3) pozitivnom nodalnom bolešću, treba uraditi dodatni MRI mozga ili PET/CT sken (ako prethodno nije rađen) u cilju utvrđivanja postojanja eventualno udaljenih metastaza. Kada ne postoji metastatska udaljena diseminacija procesa, preporuka je da terapijska opcija bude po mogućstvu definitivna konkurentna hemioradioterapija. To svakako važi za pacijente s odličnim opštim stanjem (PS 0-1), bez značajnih komorbiditeta i s minimalnim gubitkom telesne mase u prethodnom periodu. Kada se govori o konkurentnoj hemioradioterapiji, treba imati u vidu i tehničke mogućnosti pojedinih centara. Druga opcija za pacijente sa T1-3, N2 bolešću bi bila indukciona hemioterapija sa ili bez radioterapije [101].

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

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

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

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

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

Entuzijazam za primenu neoadjuvantne (indukcione) terapije potiče nakon studija sprovedenih krajem prošlog veka gde su dobijeni pozitivni rezultati u preživljavanju bolesnika u ranim stadijumima, uključujući i IIIA stadijum, koji su pre hirurškog zahvata primili hemioterapiju [79, 80]. Novije studije, kao i metaanalize, pokazale su samo marginalnu korist neoadjuvantne HT, bez statistički značajnog dužeg preživljavanja pri primeni neoadjuvantne terapije [12, 18]. Mada je nekoliko studija pokazalo određenu korist u primeni neoadjuvantne HT, ta korist nije na planu dužeg preživljavanja, te usled toga, za sada se neoadjuvantna terapija kod resektabilnih bolesnika od I do IIIA(N1) stadijuma ne preporučuje.

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

Rezultati brojnih studija faze III, kao i meta-analiza ipak nisu konzistentni s očekivanim boljim preživljavanjem pri primeni neoadjuvantne terapije. Međutim, evidentno je da se u 40–60% bolesnika njome bolest prevodi u nižu podgrupu stadijuma bolesti („downstaging“) i da se postiže kompletan odgovor u 5–10% bolesnika. Istovremena primena hemioterapije i radioterapije u neoadjuvantnom smislu poboljšava prevođenje bolesnika u niži stadijum bolesti, ali i povećava morbiditet i mortalitet tretmana. Kada je u pitanju primena hemioterapije kod ovih bolesnika, komplikansa je bolja prilikom primene neoadjuvantne hemioterapije, gde više od 70% bolesnika primi sva tri planirana ciklusa hemioterapije, dok pri primeni adjuvantne hemioterapije svega 45–60% bolesnika primi planiranu hemioterapiju. Sa druge strane, nije još jasno da li hemioterapiju primeniti pre (neoadjuvantno) ili posle (adjuvantno), s obzirom na to da je meta-analizom utvrđeno da ne postoji razlika u preživljavanju [55].

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

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

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

U pomenutom trajalu SWOG patološki kompletan odgovor na reseciranom materijalu konstatovan je kod 22% bolesnika uz 3-godišnje preživljavanje od 27%. Pritom je srednje preživljavanje operisanih sa kompletnim patološkim odgovorom na indukcioni HT bilo 30 meseci u odnosu na 10 meseci kod operisanih sa tumorski zahvaćenim limfnim žlezdama [3]. U drugoj studiji, kod 28% bolesnika kod kojih je indukcijom HT postignut kompletan odgovor na nivou žlezda (N0), 5-godišnje preživljavanje je bilo 35,8%, u odnosu na 9% kod operisanih sa rezidualnim tumorom u žlezdama posle indukcione HT [16].

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

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

Jasno je da je i posle značajnog broja trajala izostao decidan odgovor na pitanje da li je kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorima kategorije T3N2, u pogledu lokalne kontrole i preživljavanja, bolje primeniti indukcioni terapiju, a zatim operaciju, ili samo hemio/zračnu terapiju. Pokušaj da se odgovori na ovo pitanje predstavljaju dva velika, nedavno završena randomizovana trajala, prethodno već



navedena. Prvi je Intergroup 0139 trajal, a drugi EORTC 08941 trajal (III faza). Na osnovu navedenih trajala, kao i preporuka za lečenje bolesnika sa preoperativno potvrđenim N2 lezijama [78], hirurško lečenje dolazi u obzir:

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

Što se tiče restejdžinga posle indukcionog HT, čak i uz korišćenje PET scana, konstatovano je oko 33% lažno pozitivnih, 15% lažno negativnih nalaza, dok je procena bila precizna samo kod 52% operisanih [1]. Zbog toga se u mnogim centrima radi medijastinoskopija, tj. remediastinoskopija, ukoliko je rađena i pre indukcionog terapije. Kako je remediastinoskopija u ovoj situaciji tehnički znatno teža nego prva medijastinoskopija, inicijalna procena se može izvršiti na osnovu transbronhijalne biopsije pod ultra zvukom, a procena posle hemioterapije pomoću medijastinoskopije.

Specifičan je i slučaj **duplog primarnog karcinoma pluća**. Naime, stav je da solitarne lezije u kontralateralnom delu pluća treba smatrati drugim primarnim tumorom i tretirati sa kurativnim ciljem (i hirurški) ako su oba tumora potencijalno kurabilna.

### **Preporuke**

#### **1. Operacija je indikovana u sledećim slučajevima cIIIA stadijuma:**

- a) *cT3 N0-1 M, gde se T odnosi na invaziju torakalnog zida, dijafragme, medijastinumskih struktura, satelita u istom lobusu ili (potencijalno) resektabilni tumor gornjeg sulkusa.*
- b) *cT4 N0-1 M0, gde T reflektuje invaziju resektabilnih medijastinumskih struktura (npr. karine, gornje šuplje vene), kičme ili u susednom plućnom lobusu.*

#### **2. Kod pacijenata sa incidentalnom N2 bolešću (IIIA2) nađenom pri operaciji, ako je tehnički izvodljiva kompletna resekcija, preporučuje se planirana operacija sa medijastinalnom limfadenektomijom.**

#### **3. Postoperativno, ukoliko je PS dobar (0,1), indikovana je primena adjuvantne hemioterapije na bazi platine i potom eventualno radioterapije.**

#### **4. Kod pacijenata sa preoperativno utvrđenom N2 bolešću (IIIA3) preporučuje se kombinacija hemioterapije na bazi platine i radioterapije.**

#### **5. 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, preporučuje se hirurški pristup.**

#### **6. Solitarnu leziju u kontralateralnom delu pluća treba smatrati drugim primarnim tumorom i tretirati sa kurativnim ciljem (i hirurški), ako su oba tumora potencijalno kurabilna.**

### **Stadijum IIIB**

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

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

Za pacijente sa neresektabilnim stadijumom IIIA ili IIIB kombinovani modalitet lečenja (hemoradioterapija) je superioran u odnosu na samo radioterapiju. No, ipak, konkurentna hemoradioterapija se

pokazuje superiornom u odnosu na sekvencijalnu terapiju [36, 89]. Konkurentna hemoradioterapija ima veću stopu ezofagitisa gradus 3 ili 4 nego sekvencijalna. Za pacijente sa negativnim resekcionim rubom, najveći broj institucija bi primenio sekvencijalnu hemioterapiju praćenu zatim radioterapijom; za pacijente sa pozitivnim resekcionim rubom najveći broj centara primenio bi konkurentnu hemoradioterapiju sa (ili bez) hemioterapije nakon toga. Selekcija pacijenata utiče ne samo na odgovor na terapiju, već i na to kako dobro pacijent toleriše terapiju.

Konkurentni hemoradioterapijski režimi u inicijalnoj terapiji uključuju cisplatin/etopozid (preferirani režim zbog manje ezofagealne toksičnosti), cisplatin/vinblastin (preferirani režim), i karboplatin/paklitaksel eventualno [2, 11, 89]. Drugi konkurentni režimi mogu biti takođe primenjivani, poput cisplatina sa gemcitabinom, ili sa paklitakselom, ili sa vinorelbinom.

Studija faze II SWOG (9504) procenjivala je konkurentnu hemoradioterapiju (koristeći cisplatin/etopozid) nakon koje je sledio konsolidacioni docetaksel kod 83 pacijenta sa neresektabilnim IIIB NSCLC [37]. Rezultati su bili srednje preživljavanje od 26 meseci i 5-godišnja stopa preživljavanja 29% [38]. Ipak, rezultati studije faze III u pacijenata sa neresektabilnim stadijumom III NSCLC koja je procenjivala konsolidacioni docetaksel nakon cisplatin/etopozid režima u okviru konkurentne hemoradioterapije, ukazali su da nije poboljšano preživljavanje sa docetakselom, ali je bilo povećane toksičnosti [45, 60]. Randomizovana studija upoređivala je kod 203 neresektabilna pacijenta u IIIA ili IIIB stadijumu NSCLC, indukcionu hemioterapiju praćenu ili samo radioterapijom ili hemoradioterapijom u sklopu koje je davan paklitaksel; srednje vreme preživljavanja je bilo 14,1 meseci vs. 18,7 meseci (P=.091) u prilog hemoradioterapije, nakon indukcione [47].

Opšta saglasnost vezana za terapijske preporuke ipak postoji za IIIB stadijum bolesti.

### **Preporuke**

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

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

- Uloga postoperativne radioterapije u pN2 još uvek nije precizno definisana, postoji trend da, uz primenu novih radioterapijskih 3D tehnika doprinosi poboljšanju u ukupnom preživljavanju.
- U neresektabilnom nemikrocelularnom karcinomu pluća ona predstavlja standard lečenja i sprovodi se uz hemioterapiju kod pacijenata s očuvanim opštim stanjem (ECOG-PS 0,1) bez ili sa minimalnim gubitkom telesne težine  $TT \leq 5\%$ .
- Radikalna radioterapija se sprovodi 3D konformalnom radioterapijom.
- Precizno pozicioniranje pacijenta se mora obezbediti u toku sprovođenja imaging procedura i tretmana (imobilizacioni sistemi – Vac Loc bag, wingboard i T bar).
- Planiranje radioterapije obavlja se na osnovu CT-a. O crtavanje ciljnih volumena i normalnih tkiva koje je potrebno zaštititi - organi pod rizikom toksičnih efekata zračenja, vrši se na svakom preseku CT-a (preseki na 2–3 mm od krikoidne hrskavice do L2). Intravenski kontrast se preporučuje radi boljeg određivanja ciljnih volumena, posebno centralno lociranih tumora i limfonodusa. 4D CT i sistemi za praćenje respiratornih pokreta koriste se kako bi se omogućila preciznost tretmana i sprečile greške nastale pomeranjem ciljnih volumena pri respiracijama. FDG-PETCT se preporučuje radi boljeg crtavanja vidljivog tumora kada postoji atelektaza ili nedektabilni limfonodusi.
- Određivanje ciljnih volumena (GTV, CTV, PTV) i OR vrši se po preporukama ICRU 50 i 62.
- Selektivna nodalna iradijacija bazirana na CT-u ili FDG PET CT-u preporučuje se zbog mogućnosti

primene veće terapijske doze sa prihvatljivom toksičnošću i niskih rizikom za nodalni relaps, iako još uvek nije prihvaćeno kao standard.

- Doza se prenosi na ciljne volumene na osnovu internacionalnih standarda ICRU 50, 62.
- Analiza dozno volumnog histograma (DVH) je neophodna za ciljne volumene i OR u cilju prevencije toksičnosti većeg stepena, pre svega na pluća, srce, jednjak i kičmenu moždinu.
- Volumen normalnog plućnog parenhima koji prima terapijsku dozu 20Gy(V20) treba da bude u granicama V20 35–37% i srednja doza na pluća MLD 20–23Gy. MLD kod postoperativne radioterapije nakon pneumonektomije treba da bude  $\leq 8,5$  Gy.
- Respiratorna pomeranja u toku tretmana mogu se meriti uz pomoć sistema za praćenje i kontrolu respiratornih pokreta.
- Intenzitet modulirana radioterapija (IMRT) se preporučuje kod pacijenata sa tumorima blizu kritičnih zdravih struktura, pružajući bolju zaštitu organa od rizika jer redukuje dozu na okolne zdrave strukture, a poboljšava dozu na ciljnim volumenima.
- Stereotaksična radioterapija (SBRT) primenjuje se kod perifernih lezija manjih od 6 cm u najvećem prečniku u CS i kod pacijenata koji odbijaju hirurško lečenje, ili su medikalno inoperabilni. Nema jasnih preporuka o terapijskoj dozi i frakcionisanom režimu. Najčešće se primenjuju terapijske doze 3x20 Gy ili 5x12 Gy a za centralne tumore 60 Gy u 8 frakcija.
- Preporučuje se terapijska doza (TD) koja odgovara biološki ekvivalentnoj dozi od TD 60–70 Gy konvencionog režima frakcionisanja na planirani ciljni volumen.
- Za sada nema dovoljno dokaza o prednosti alternativnih režima frakcionisanja u odnosu na standardni režim, ali pokazuje se trend uticanja na poboljšanje ukupnog preživljavanja u odnosu na standardne režime, uz pojavu većeg rizika za akutnu toksičnost.
- Nema jasnih preporuka o maksimalno bezbednoj terapijskoj dozi primenjenoj u visoko preciznim radioterapijskim tehnikama. Za volumene  $< 25\%$  može se primeniti TD 83,8 Gy, sa dnevnom frakcijom 1,8–2 Gy.
- Najčešće se u SBRT-u primenjuju terapijske doze 3 x 20 Gy ili 5 x 12 Gy, a za centralne tumore 60 Gy u 8 frakcija.
- Konkomitantna hemioradioterapija daje bolje rezultate u preživljavanju uz veći rizik od pojave akutnog ezofagitisa u odnosu na sekvencioni režim.
- Alternativni režimi frakcionisanja u konkomitantnom pristupu ne utiču na poboljšanje u preživljavanju, uz povećan rizik za pojavu ezofagitisa gradusa 3.

## PALIJATIVNA BRONHOSKOPSKA TERAPIJA

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

- ***Kod bolesnika sa centralnom opstrukcijom vazdušnih puteva treba uraditi bronhoskopiju da bi se odredio tip opstrukcije: ekstraluminalna kompresija disajnih puteva tumorom, intraluminalni tumorski rast, ili i jedno i drugo.***
- ***Kod bolesnika sa centralnom opstrukcijom vazdušnih puteva brzo olakšanje dispneje može se postići interventnom bronhoskopijom sa uklanjanjem intraluminalnog tumora (LASER resekcija, elektrokauterizacija, argon plazma koagulacija) i/ili plasiranjem stenta. Druge metode***

*(krioterapija, brahiterapija) takođe su efikasne, ali se olakšanje dispneje ne postiže trenutno.*

- *Kod bolesnika sa masivnim hemoptizijama potrebna je bronhoskopija da bi se identifikovao izvor krvarenja.*
- *Kod bolesnika sa masivnim hemoptizijama spektar endobronhijalnih opcija započinje tamponadom. Efikasne dodatne potporne metode su APC, Nd-YAG laser i elektrokauterizacija.*

## Stadijum IV

### Hemioterapija

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

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

Korist od platinske hemioterapije u odnosu na suportivnu terapiju (BSC) je davno pokazana, a odlučujući dokaz bila je velika britansko-francuska meta-analiza 52 randomizovana trajala, kojom su analizirani individualni podaci za 9.387 pacijenata, objavljena 1995. godine [93]: analizirani su podaci o efektu citotoksične hemioterapije na preživljavanje, u praktično svim stadijumima bolesti. Najčešće je citiran upravo rezultat koji poredi cisplatinu hemioterapiju, plus BSC, prema samo BSC u odmakloj bolesti, i ovde je HR bio 0,73, odnosno rizik od smrti redukovao je za 27%, što popravlja jednogodišnje preživljavanje za 10%, a srednje preživljavanje za oko šest nedelja. Za alkilirajuće režime pokazano je da imaju tendenciju ka skraćenom preživljavanju (HR 1,26). Doprinos hemioterapije tada bio je u popravljavanju medijane preživljavanja na 6–8 meseci, i jednogodišnjeg preživljavanja 20–30%.

Autori meta-analize iz 1995. godine ponovili su 2008. godine meta-analizu, u novijim studijama, na individualnim podacima o pacijentima, sada na 16 studija i 2.714 pacijenata, i dobili praktično iste rezultate: prednost hemioterapije nad BSC bila je signifikantna, smanjujući rizik od smrti za 23% (HR 0,77), a u jednogodišnjem praćenju povećavajući preživljavanje sa 20% na 29%. Nije bilo razlike u koristi za pacijente prema tome da li je korišćen jedan lek ili kombinacija, kao ni koristi za samo određene podgrupe pacijenata [69].

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

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

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

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

Od novih citotoksičnih agenasa, sa različitim mehanizmima dejstva i profilom toksičnosti, u praksi su najčešće korišćeni taksani paklitaksel i docetaksel, antimetabolit gemcitabin, vinka alkaloid vinorelbin i ređe, kamptotecinski analog irinotekan. U pet randomizovanih trajala novi agens je poređen sa dubletom

---

druge generacije i postizao terapijski odgovor i preživljavanje kao „stari“ dublet, ali sa manje toksičnosti. Sve ovo usmeravalo je nove agense i za upotrebu u tzv. „specijalnim populacijama“ pacijenata – starijim, i onim sa lošim performans statusom. „Novi“ dublet upoređivan je i sa „starim“ mono agensom, cisplatinom u tri randomizovane studije i pokazao prednost u terapijskom odgovoru, vremenu do progresije i u dve od tri studije i poboljšano preživljavanje. Poređenjem novih agenasa sa platinskim dubletima u pet randomizovanih studija, rezultati su redovno favorizovali kombinaciju, kako u terapijskom odgovoru, tako i u vremenu do progresije ili ukupnom preživljavanju, prosečno za dva meseca.

Verovatno ključni za današnju praksu su rezultati poređenja dubleta druge i treće generacije: ove randomizovane studije, publikovane do 2000. godine, generalno su pokazale prednost za novu generaciju, i u pogledu efikasnosti, i profila toksičnosti, i kvaliteta života, ali sve ove prednosti su često bile veoma skromne, a pogotovo je nekonzistentna bila prednost u preživljavanju. Danas se široko primenjuju dubleti treće generacije u odmaklom NSCLC-u. U ASCO preporukama iz 2009. godine nema, doduše, navođenja preferencija kada je reč o platinskom dubletu [5], čak je ovo formulisano kao „režim od dva leka“, a neplatinski režim može biti upotrebljen kao alternativa; u ESMO preporukama iz 2010. godine [30] navodi se da platinska hemioterapija koja sadrži vinorelbin, gemcitabin, taksane, irinotekan ili pemetreksed (samo za ne-skvamocelularne tipove tumora) produžava preživljavanje, popravljajući kvalitet života i kontrolu simptoma u pacijenata sa dobrim performans statusom i stadijumom IV bolesti. Na ASCO 2002. godine Paul Bunn Jr zaključio je [17] da režimi treće generacije nude prednosti u profilu toksičnosti, kvalitetu života, pogodnosti ordiniranja ili kombinaciji ovih razloga. Prednost u preživljavanju kod odmaklog NSCLC-a je pokazana i retrospektivnom analizom 33 randomizovana trajala sprovedena 1974–1994. u SAD-u: samo 5/33 trajala pokazalo je veliko poboljšanje u preživljavanju, a medijana ovog produženja bila je oko dva meseca [14]. Od sredine devedesetih učinjeni su mnogi napor da se unapredi hemioterapija, i pacijentima ponudi više od jedne linije sistemskog lečenja. I meta-analiza Baggstrom i sar. [10] rađena na osnovu rezultata samo režima treće generacije, potvrdila je da su režimi od dva leka najbolji. Studija ECOG 1594 iz 2002. [83] na 1.207 pacijenata upoređuje četiri najčešće korišćena režima: standardna grana paklitaksel/cisplatin koja se poredi sa tri druga dubleta treće generacije – gemcitabin/cisplatin, docetaksel/cisplatin, paklitaksel/karboplatin. Na praktično slepljenim krivuljama vremena do progresije i ukupnog preživljavanja prvi put je zaključeno da je postignut plato efikasnosti hemioterapije u odmaklom NSCLC-u. Efikasnost gemcitabin/platin kombinacija upoređena je s efikasnošću drugih platinskih kombinacija, i u meta-analizi Le Chevaliera i sar. [54] iz 2005. godine, koristeći rezultate preživljavanja iz 13 trajala sa 4.556 pacijenata: HR je bio u korist gemcitabina 0,90, s apsolutnom korišću u jednogodišnjem preživljavanju od 3,9%; medijana preživljavanja za gemcitabinske režime bila je 9,0 meseci a za ostale 8,2 meseca; ukoliko se analiziraju samo režimi treće generacije HR i razlika u preživljavanju nije bila statistički značajna.

Docetaksel je u kombinaciji sa cisplatinom ili karboplatinom bio superiorniji u preživljavanju od kombinacije vinorelbin-cisplatin, u velikoj (1.218 pacijenata) TAX 326 studiji.

Docetaksel/karboplatin bio je po efikasnosti približan vinorelbin/cisplatinu. Kvalitet života bio je popravljen u obe grane sa docetakselom, u poređenju sa vinorelbin/cisplatin kombinacijom. Douillard je 2007. godine publikovao meta-analizu sedam randomizovanih trajala [28] u kojima su poređene kombinacije zasnovane na docetakselu, odnosno vinorelbinu, i pokazao, u puliranoj analizi, na 2.867 pacijenata, 11% popravljajući medijane preživljavanja (HR 0,89, p=0,004), kao i značajno smanjenje toksičnosti (neutropenije gr  $\frac{3}{4}$  i SAE), u korist docetaksela.

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

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

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

Meta-analiza Ardizzoni i sar. [6] publikovana 2007. godine, koristila je individualne podatke o pacijentima (2.968 pacijenata iz devet randomizovanih studija): cisplatin je bio superioran u terapijskom odgovoru – 30 vs. 24%; iako nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju, zapažen je trend u korist cisplatiniskih režima, HR=1,07, što je dostizalo značajnost kad je cisplatin davan kod neplanocelularnih karcinoma, ili kad je kombinovan sa taksanima ili gemcitabinom. U cisplatinskoj grani bile su, očekivano, više izražene emeza i bubrežna toksičnost, a u karboplatinskoj grani trombocitopenija. Današnje doze cisplatina 75–80 mg/m<sup>2</sup> na tri nedelje, a ne više 100 mg/m<sup>2</sup> ili veće, kao i nove klase antiemetika, čine ovaj problem znatno manjim nego ranije. Ipak i dalje ne mogu svi da tolerišu cisplatin, pogotovo ne oni sa prethodnim oštećenjem bubrega, sluha, perifernom neuropatijom, kao i pacijenti s lošim performans statusom.

Danas je prihvatljiva i hemioterapija treće generacije bez cisplatina ili karboplatina kao efikasna u odmaklom NSCLC-u. Objavljeno je mnogo randomizovanih studija, čak i meta-analiza o neplatinskim režimima. Mono paklitaksel je u randomizovanoj studiji [76] prema BSC imao HR 0,68, što je bolje od rezultata starih cisplatiniskih dubleta, gde je HR bio 0,73. Georgoulas je u mnogocitiranoj studiji [39] iz 2001. poredio cisplatin/docetaksel sa gemcitabin/docetaksel kombinacijom, na 441 pacijentu, i nije bilo razlike ni u jednom parametru ishoda, a neplatinska kombinacija imala je bolji profil toksičnosti. D'Adario je 2005. godine publikovao [24] rezultate meta-analize (37 trajala s ukupno 7.633 pacijenata): nađena razlika u preživljavanju se gubi kad se analiziraju samo režimi treće generacije. Meta-analiza francuskih autora iz 2006. godine obuhvatila je 11 kliničkih studija faze III sa oko 6.600 pacijenata [75]: pokazan je manji rizik od smrti u prvoj godini za platinske režime. ***Preporuke većine vodiča su da prva linija hemioterapije za pacijente s odmaklim NSCLC-om treba da bude režim kombinovan na bazi platine sa nekim od lekova treće generacije.*** Platinski dubleti se preporučuju jer imaju bolji terapijski odgovor i marginalno bolje ukupno preživljavanje. Neplatinski režimi mogu se upotrebiti kao alternativa platinskim režimima, u prvoj liniji, u slučaju kontraindikacija za primenu platinskih derivata [5].

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

Ciljevi lečenja odmaklog NSCLC-a su produženje života i palijacija simptoma, a terapijski standard je platinski dublet. ASCO je u vodiču iz 2009. godine [5], kao što je i u većini drugih vodiča savetovao da terapiju treba prekinuti posle četiri ciklusa ukoliko nema terapijskog odgovora, a da ne treba ordinirati više od šest ciklusa hemioterapije koja se sastoji od dva citotoksična leka.

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

Konsolidacija ili terapija održavanja može biti sprovedena aktivnim agensom iz induktionog režima (continuation-maintenance) ili novim agensom (switch-maintenance) za sve veći broj pacijenata koji ostvare kontrolu bolesti posle standardne prve linije. U 2009. godini objavljene su dve studije koje doprinose opštem utisku da je switch-maintenance strategija uspešnija i, tako, primenljivija, u održavanju kod pacijenata koji nisu progredirali posle četiri ciklusa primarne hemioterapije: značajnu prednost i u PFS i u ukupnom preživljavanju za pacijente sa ne-skvamocelularnom histologijom koji su primali pemetreksed posle prve linije hemioterapije prema onima koji su dobijali samo BSC; takođe, prednost ima erlotinib prema BSC u studiji na 889 pacijenata, ali ona je i u PFS i u ukupnom preživljavanju skromnija. Obe studije su tako omogućile registraciju pemetrekseda I erlotiniba za ovu indikaciju kod FDA I EMEA.

Dakle, po dosadašnjim dokazima, prednost u preživljavanju je na strani promene leka (switch), i tako su docetaksel i pemetreksed pokazali početne uspehe u primeni terapije održavanja.

## VII Klinički parametri prognoze bolesti i predikcije odgovora.

Klinički prognostički faktori mogu se podeliti na faktore koji potiču od karakteristika pacijenta (performans status, starost i pol pacijenta), karakteristika tumora (stadijum bolesti, histološki podtip), kao i terapijskih faktora, kojima se određuje uticaj primenjenog lečenja na ishod bolesti.

U odmaklom NSCLC, loš performans status (PS 2-4) ima prognostički značaj, jer je udružen sa kraćim preživljavanjem [13, 90]. Zato se danas preporučuje mono-hemioterapija agensom treće generacije za pacijente sa PS2, dok se kod onih sa PS3 i PS4 ne preporučuje citotoksična hemioterapija [44].

Stariji pacijenti su takođe populacija od posebnog interesa, ali se ne savetuje njeno mešanje sa PS2 pacijentima (pokušaj formiranja „populacije sa specijalnim potrebama“), pre svega zato što i među starijima ima onih koji mogu dobro tolerisati platinski dublet, i imati od njega koristi [42]. Za većinu starih pacijenata (preko 65/70 godina) s odmaklim NSCLC-om preporučuje se, ipak, mono-hemioterapija agensom treće generacije (vinorelbin, gemcitabin, docetaksel ili paklitaksel).

Histološki podtip NSCLC-a samo je na početku ere hemioterapije ispitivan kao mogući faktor prognoze. Poslednjih godina lek pemetreksed se na osnovu prethodno predviđene analize u randomizovanoj studiji treće faze preporučuje za prvu liniju hemioterapije kod adenokarcinoma i krupnoćelijskih karcinoma, dok je gemcitabin bolji izbor za skvamocelularne karcinome.

## VIII Sekundarna hemioterapija u odmaklom NSCLC-u – terapija druge linije

Uprkos progresiji bolesti, bilo posle terapijskog odgovora, stabilizacije ili ubrzo po započinjanju terapije, mnogi pacijenti i dalje su, međutim, u dobrom PS, i kandidati za nastavak lečenja.

**Praktično od 2007. godine preporuka za hemioterapiju druge linije je da su lekovi izbora za neselektovane pacijente sa PS 0-2, posle progresije na platinske dublete docetaksel ili pemetreksed kao monoterapija** [43]. Sekundarna hemioterapija ima skroman uticaj na prirodni tok bolesti, sa prosečnim RR u 19 studija faze III od 6,8% i medijanom preživljavanja od 6,6 meseci [46], a PS ima značajan uticaj na preživljavanje ovih pacijenata. Selekcija pacijenata je ključna – kako odmeriti optimalno lečenje za pojedinačnog pacijenta.

## IX Molekularno ciljana terapija u odmaklom NSCLC-u

Novo polje istraživanja, razvoj molekularno ciljanih agenasa za lečenje malignih bolesti, našlo je svoje puno opravdanje i u odmaklom NSCLC-u. Za manje od deset godina kliničkog istraživanja dve klase lekova postigle su značajne rezultate u odmaklom NSCLC-u: prvi su inhibitori tirozin-kinaze (TKI) receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) [51, 85], a drugi su monoklonska antitela, i to protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) i protiv epidermalnog faktora rasta [81].

Ekspresija receptora epidermalnog faktora rasta je česta u NSCLC-u (40–80% pacijenata); erlotinib i gefitinib su mali molekuli koji inhibiraju aktivnost tirozin-kinaze EGFR, i vrlo su široko ispitivani u NSCLC-u. IPASS studija, 2009. godine [61], na dalekoazijskoj populaciji od 1.217 pacijenata, klinički selekcionisanoj (žene, adenokarcinomi, nepušači) pokazala je ne samo neinferiornost gefitiniba prema kombinaciji paklitaksel/karboplatin u prvoj hemioterapijskoj liniji, već i superiornost u preživljavanju bez progresije posle 12 meseci (24,9% vs. 6,7%). Mutacija gena za EGFR bila je u studiji snažan prediktor boljeg ishoda, HR 0,48, dok su pacijenti sa wild-type tumorom imali daleko bolji ishod ukoliko su primali hemioterapiju, HR 2,85. Gefitinib je stoga registrovan za novu indikaciju 2009. godine: lokalno odmakli ili metastatski NSCLC sa aktiviranim mutacijama tirozin-kinaze EGFR, u svim terapijskim linijama. Time je gefitinib postao prvi agens u lečenju NSCLC-a koji je registrovan na osnovu molekularnog markera, mutacije gena za EGFR. I dalje su značajni podaci o kliničkoj selekciji pacijenata, pa je tako više puta pokazano da su ženski pol, histologija adenokarcinoma, daleko-azijski etnicitet i istorija nepušenja povezani s većim terapijskim odgovorom na erlotinib, dok su ženski pol i adenokarcinom povezani s odgovorom na gefitinib. Danas je **gefitinib prva linija terapije adenokarcinoma i krupnoćelijskog karcinoma pluća, ukoliko je pozitivan mutacioni EGFR status. Takođe, inhibitori TK se mogu primeniti i u drugoj i u trećoj terapijskoj liniji.**

Primena bevacizumaba, monoklonskog antitela protiv vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (2005. godine) uspešno kombinovanog sa platinskim dubletom paklitaksel/karboplatin u prvoj liniji hemioterapije, tako da je medijana preživljavanja bila veća od 12 meseci. Ovaj uspeh studije ECOG 4599 [81] postignut je po cenu znatnih ograničenja u selekciji pacijenata: na osnovu podataka o neprihvatljivoj toksičnosti (krvarenja) kod planocelularnih karcinoma, pacijenata sa značajnim hemoptizijama, metastazama u mozgu, nekontrolisanom hipertenzijom i na terapiji antikoagulansima ovi pacijenti nisu uključivani. Postignuta je značajna razlika u terapijskom odgovoru (35% vs. 15%), kao i preživljavanju (12,3 vs. 10,3 meseci). Naredna, AVAiL studija faze III je poredila dve doze bevacizumaba dodate kombinaciji gemcitabin/cisplatin sa primarnim ciljem produženja vremena do progresije, što je dostignuto (za oko 25%) [77].

Drugo monoklonsko antitelo, cetuksimab, koje blokira ligande na EGFR, takođe se s uspehom kombinuje sa citotoksičnom hemioterapijom; u FLEX studiji dodavanjem ovog antitela vinorelbin/cisplatin hemioterapiji, pokazana je značajna prednost u preživljavanju [74].

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

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

Već je bilo govora o selekciji pacijenata na osnovu kliničkih, patohistoloških i molekularnih karakteristika. Do ostvarenja ovog koncepta, moramo govoriti na osnovu poznatih kockica iz mozaika: izgleda da bevacizumab nije terapija izbora za starije od 70 godina zbog povećane toksičnosti, ostaje pitanje njegove primene kod žena; i pemetreksed i bavacizumab su, izgleda, efikasniji kod neplanocelularnih karcinoma; visok nivo enzima timidilat-sintetaze je udružen s lošijim odgovorom na antifolate (pemetreksed); najzanimljivije su farmakogenomske studije, jer nam na osnovu ekspresije određenih značajnih gena predikuju ishod lečenja i osetljivost na pojedine citotoksične agense, koji su i dalje oslonac lečenja: najbolje je istražen primer reparatornih gena ERCC1 i RRM1 koji repariraju ekscizije nukleotida, oštećenja koja stvara cisplatin, ali i drugi citotoksični agensi – u studiji Ceppi i sar. iz 2006. godine [19] na 61 pacijentu koji su primali gemcitabin ili gemcitabin + cisplatin pokazano je da je nizak nivo ovih reparatornih enzima povezan sa boljim preživljavanjem, i to za nizak ERCC1 i kombinovani režim čak 23 prema 12,4 meseca. To čini ERCC1 negativne pacijente dobrim kandidatima za primenu cisplatina i gemcitabina. ERCC1 status je i u multivarijantnoj analizi, zajedno sa PS, terapijskim odgovorom i gubitkom u težini značajno uticao na preživljavanje. Na ovom mestu može se spomenuti i prediktivni značaj ERCC1 u operabilnom NSCLC-u, jer ERCC1 negativni pacijenti imaju veću korist od adjuvantne hemioterapije, kao prognostički lošija grupa pacijenata [71]. Prognostički, u ranom NSCLC-u visok nivo ERCC1 udružen je sa boljim preživljavanjem operisanih pacijenata.

Principi lečenja IV stadijuma NSCLC-a sumarno prikazani su:

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

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

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

Pacijenti sa performans statusom 2 i lošijim najčešće nemaju koristi od platinskih dubleta, a i toksičnost je kod ovih pacijenata izraženija, pa se za pacijente sa PS2 preporučuje terapija jednim agensom, najčešće treće generacije. Zbog heterogenosti ove populacije, kao i subjektivnosti u merenju



PS-a, ima u ovoj kategoriji pacijenata koji ni mono hemioterapiju ne mogu podneti, kao što ima i onih koji mogu dobro podneti i imati koristi od platinskog dubleta.

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

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

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

Klasična druga linija hemioterapije odmaklog NSCLC-a posle progresije na platinski dublet koristi upravo spomenute lekove, docetaxel i pemetreksed, i to kao monoterapiju, kod pacijenata sa PS 0-2. Sekundarna hemioterapija ima skroman uticaj na tok bolesti, pre svega na ukupno preživljavanje. U obzir svakako dolazi i biološka terapija.

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

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

Režim	Doze	Vremenski intervali primene režima
<b>Cisplatin</b> <b>Gemcitabin</b>	75–80 mg/m <sup>2</sup> 1. dan 1.250 mg/m <sup>2</sup> 1. i 8. dan	Na 21 dan
<b>Cisplatin</b> <b>Paclitaxel</b>	75–80 mg/m <sup>2</sup> 1. dan 135 mg/m <sup>2</sup> / 24h 1. dan ili 175 mg/m <sup>2</sup> / 3h 1. dan	Na 21 dan
<b>Carboplatin</b> <b>Paclitaxel</b>	AUC-6 1. dan 225 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	Na 21 dan
<b>Cisplatin</b> <b>Docetaxel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> 1. dan 75 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	Na 21 dan

<b>Cisplatin</b>	70–80 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	Na 28 dana
<b>Vinorelbin</b>	25 mg/m <sup>2</sup> nedeljno	
<b>Cisplatin</b>	75 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	Na 21 dan
<b>Pemetrexed</b>	500 mg/m <sup>2</sup> 1. dan	

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

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

### Hirurgija u IV stadijumu NSCLC

Kod slučajeva solitarne metastaze u mozgu resekcija ili stereotaksična hirurgija mogu biti primarni terapijski pristup. Posle resekcije se primenjuje radioterapija mozga.

Ako je primarni tumor resektabilan (T1-3 N0-1) uz dobar PS (0,1), hirurgija sa ili bez hemioterapije predstavlja opciju lečenja. Alternativno, radioterapija ili hemioradioterapija su opcije u odabranih bolesnika sa lokalizovanom toraksnom bolesti.

U odabranih slučajeva resektabilnog plućnog tumora sa solitarnom metastazom u nadbubregu treba razmotriti hirurški pristup uz adrenalektomiju.

### Palijativna radioterapija

Palijativna radioterapija se preporučuje pacijentima s odmaklom i/ili metastatskom bolešću i sa prisutnim simptomima jer poboljšava kvalitet života. Pokazalo se da je transkutana radioterapija veoma efikasna u palijaciji torakalnih simptoma (hemoptizije, torakalni bol, dispnea, kašalj).

Pacijentima s očuvanim opštim stanjem PS 0,1 preporučuje se palijativna radioterapija sa višim terapijskim dozama, dok se pacijentima sa PS  $\geq 2$  preporučuju kratkotrajni režimi frakcionisanja uz pažljivu zaštitu okolnih normalnih organa zbog visokog rizika od toksičnosti tretmana.

### Preporuke

- **Standardni pristup prvoj liniji hemioterapije kod pacijenata s odmaklim NSCLC-om stadijuma IV, u dobrom performans statusu (PS 0,1) trebalo bi da bude režim na bazi platine kombinovan sa nekim od lekova treće generacije. Neplatinski režimi mogu se upotrebiti kao alternativa platinskim režimima, u prvoj liniji, u slučaju kontraindikacija za primenu platinskih derivata.**
- **Gefitinib je prva linija terapije adenokarcinoma i krupnoćelijskog karcinoma pluća, ukoliko je pozitivan mutacioni EGFR status.**
- **Za pacijente sa PS2 preporučuje se terapija jednim agensom, najčešće treće generacije.**
- **Selektovani stariji pacijenti, dobrog PS-a i bez komorbiditeta mogu imati koristi od platinskog dubleta kao i mlađi pacijenti, uz rizik povećane toksičnosti.**
- **Prva linija hemioterapije treba da traje do maksimalnog efekta na preživljavanje i palijaciju simptoma, a da bude prekinuta pre neprihvatljive toksičnosti, pogotovo kumulativne. Prekida se u slučaju registrovane progresije, a posle četiri ciklusa u odsustvu terapijskog odgovora.**
- **Terapija dubletom ne treba da traje više od šest ciklusa, eventualno duže- do najboljeg terapijskog odgovora u slučaju regresije tumora.**
- **Preporuke za hemioterapiju druge linije su docetaxel ili pemetreksed kao mono-terapija, agensi izbora za neselektovane pacijente sa PS 0-2, posle progresije na platinske dublete. Inhibitori TK se takođe mogu primeniti i u drugoj i u trećoj terapijskoj liniji, kod adenokarcinoma i krupnoćelijskog karcinoma pluća.**
- **Palijativna radioterapija se preporučuje u kontroli simptoma bolesti jer poboljšava kvalitet života. Pacijentima sa očuvanim opštim stanjem PS 0,1 preporučuje se palijativna radioterapija sa višim terapijskim dozama, dok se pacijentima sa PS  $\geq 2$  preporučuju**

## TERAPIJA MIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

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

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

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

Danas prevladava mišljenje da i mikrocelularni karcinom pluća treba klasifikovati po TNM klasifikaciji kao za nemikrocelularni karcinom pluća, koja je razvijena od strane International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) [65].

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

#### **Inicijalna evaluacija**

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

Ukoliko se inicijalnim ispitivanjem dokaže proširena bolest (ED), primena dopunskih staging procedura je opciona [65].

#### **Dopunska evaluacija**

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

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

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

Biopsija kostne srži – inicijalno to nije rutinska procedura,

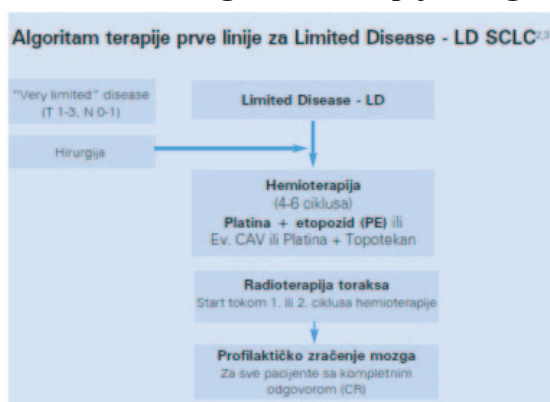
Scintigrafija kostiju i radiografija kostiju zavisno od simptoma ili nalaza,

Medijastinoskopija/EBUS, EUS, eventualno VATS ukoliko se planira resekcija u ranom stadijumu.

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

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

**Tabela 13. Algoritam terapije za ograničenu bolest SCLC**



### Hemioterapija

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

### **Ograničena bolest**

Primena hemioterapijskog protokola cisplatin i etopozid je najefikasnija u odnosu na druge protokole ili na samostalnu primenu etopozida [57]. Moguća je primena ovog protokola naizmenično sa protokolom CAV (cyclophosphamide + adriamycine + vincristine). U slučaju primene konkurentne primene hemio i radioterapije (RT), ne preporučuje se CAV protokol zbog antraciklinske kardiotoksičnosti. Optimalno trajanje terapije iznosi 4–6 ciklusa (Tabela 12, Tabela 13) [53].

Terapijski standard za pacijente sa ograničenom bolešću (LD) je kombinovano lečenje hemioterapijom i radioterapijom, poželjno konkurentno. Hemioterapijski režim izbora je cisplatin i etopozid [56].

Kandidati za primenu konkurentne hemioradioterapije zadovoljavaju sledeće kriterijume [56, 65, 94]: starost ispod 75 godina, performans status 0-1, odsustvo značajnih komorbidnih stanja i bolesti, pacijent kod koga po inicijalnoj proceni može biti aplikovana planirana radioterapijska doza. U kliničkim trajalima registrovano je bolje preživljavanje pacijenata koji su dobijali konkurentnu hemioradioterapiju u odnosu na pacijente koji su hemioterapiju i radioterapiju dobijali sekvencijalno [94]. Na osnovu rezultata meta analiza konkurentsku primenu radioterapije treba otpočeti pre trećeg ciklusa hemioterapije [73]. Preporučuje se primena konkurentne radioterapije u dozi 45 Gy u tri nedelje, aplikovana dva puta dnevno uz cisplatin i etopozid, ili 40 Gy u tri nedelje, aplikovana jednom dnevno. Konformalna radioterapija se primenjuje sa ciljem smanjenja toksičnosti po zdravo tkivo. Pacijenti koji nisu pogodni za primenu konkurentne hemioradioterapije, treba da budu tretirani sa 4–6 ciklusa cisplatina i etopozida, a potom sekvencijalnom primenom radioterapije. Pacijentima sa bilo kakvim odgovorom na primenu hemioterapije ili sa stabilnom bolešću treba sprovesti profilaktičku kranijalnu iradijaciju [8].

## ***Radioterapija***

Primena radioterapije kod bolesnika sa ograničenom bolešću sprovodi se sa namerom da se konsoliduje postignuti odgovor na hemioterapiju, poboljša lokalna kontrola bolesti i preživljavanje. Na osnovu rezultata meta-analiza podataka o pacijentima sa ograničenom formom mikrocelularnog karcinoma bronha primena radioterapije signifikantno doprinosi poboljšanju lokalne kontrole bolesti i produženju vremena preživljavanja [72, 102]. Primenom radioterapije postiže se poboljšanje rezultata stope trogodišnjeg preživljavanja za 5,4% [72], i lokalne kontrole bolesti za 25,3% [102].

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

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

Vreme primene tokom perioda tretmana bolesti predmet je analize više kliničkih vodiča o terapiji karcinoma pluća. Rezultati trajala faze III ukazuju da rani početak radioterapije dovodi do poboljšanja lokalne i sistemske kontrole bolesti i produženja prosečnog vremena preživljavanja [62], uz dokaze o malom, ali signifikantnom produžetku prosečnog vremena preživljavanja u slučaju rane primene konkurentne radioterapije u odnosu na kasnu primenu konkurentne ili sekvencijalne radioterapije [35]. Pritom je važno da se radioterapija primeni unutar 30 dana od početka primene hemioterapije i ako je hemioterapija na bazi cisplatine [35], dok Spiro i sar. [92] potvrđuju značaj rane primene radioterapije, ali tek ako je hemioterapija primenjena u punom trajanju. Preporuke su:

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

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

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

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

Preporučuje se radioterapija 3D konformalnom tehnikom shodno preporukama eksperata i EORTC protokola [65, 96, 99].

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

Intrakranijalne metastaze su prisutne u više od 50% pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća. U tzv. respondera preporučuje se PCI radi smanjenja incidencije moždanih metastaza, a sa osnovnim ciljem produženja života [62, 65, 96].

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

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

## ***Hirurško lečenje***

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

Potencijalne indikacije za hiruršku resekciju tumora su [56, 65]:

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

Nakon hirurške resekcije kao inicijalnog pristupa, potrebno je primeniti adjuvantu hemioterapiju. Hirurško lečenje pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom bronha treba razmotriri u sklopu kliničkih trajala [56, 65].

### Proširena bolest

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

**Tabela 14. Algoritam za proširenu bolest SCLC zavisno od performansa statusa**

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

### Relaps bolesti

Mikrocelularni karcinom bronhija je inicijano hemiosenzitivna bolest, ali je razvoj rezistencije na primenjenu terapiju veliki problem. Veliki broj bolesnika ima relaps bolesti nakon tretmana. Relaps bolesti se očekuje u prvoj godini posle tretmana kod oko 80% pacijenata sa ograničenom bolešću i blizu 100% pacijenata sa proširenom bolešću. Pacijenti sa relapsom imaju prosečno preživljavanje oko 4–5 meseci, ako budu tretirani sekundarnom hemioterapijom. Kategorije bolesnika sa mikrocelularnim karcinomom bronha u odnosu na odgovor postignut primenom primarne hemioterapije prikazane su shematski. U slučajevima rezistentnog tumora odgovor na primenu novog hemioterapijskog agensa iznosi manje od 10%, a ako se progresija javi posle tri meseca po završetku prve linije hemioterapije, odgovor na nove lekove u sekundarnoj liniji je do 25%. Preporučena terapija prikazana je na niže navedenoj shemi (Tabela 15 i Tabela 16).

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

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

**Tabela 16. Terapija druge linije**

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

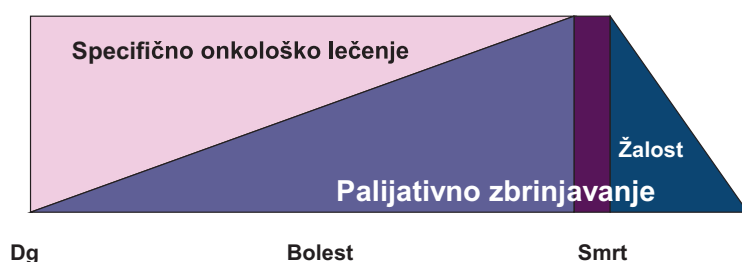
**Preporuke**

- **Terapijski standard za pacijente s ograničenom bolešću (LD SCLC) je kombinovano lečenje hemioterapijom i radioterapijom, konkurentno ili sekvencijalno.**
- **Hemioterapijski režim izbora je cisplatin i etopozid.**
- **Kriterijumi za primenu konkurentne hemioradioterapije su starost ispod 75 godina, PS 0–1, odsustvo značajnih komorbidnih stanja i bolesti, bez ograničenja za primenu planirane radioterapijske doze.**
- **Konkurentnu radioterapiju treba otpočeti unutar prva dva ciklusa hemioterapije uz trajanje radioterapije unutar 30 dana.**
- **Kod tzv. kompletnih respondera treba sprovesti profilaktičko zračenje mozga.**
- **Terapijski standard je za pacijente s ekstenzivnom bolešću (ED SCLC) hemioterapija u kombinaciji platina i etopozid, ali i kombinacija platine s irinotekanom, kao i CAV protokol dolaže u obzir. Uz hemioterapiju potrebna je i rana primena mera palijativne terapije i zbrinjavanja.**
- **Kod relapsa, ako je dobar PS, indikovana je terapija druge linije.**

## PALIJATIVNO LEČENJE I ZBRINJAVANJE

Palijativno zbrinjavanje (PZ) je aktivna, sveobuhvatna briga o pacijentima, ali i o njihovim porodicama. Kontrola bola i drugih simptoma bolesti, kao i psiholoških, socijalnih i duhovnih problema je od vrhunskog značaja. Najnovija saznanja ukazuju na to da je od prevashodnog značaja za duže preživljavanje i za dostizanje najboljeg mogućeg kvaliteta života da palijativno lečenje i zbrinjavanje započne sa momentom dijagnoze bolesti [95].

### Mesto Palijativnog zbrinjavanja u lečenju malignih bolesti



SZO, 2002

Slika 1.

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

Palijativna radioterapija se preporučuje pacijentima s odmaklom i/ili metastatskom bolešću i sa prisutnim simptomima jer poboljšava kvalitet života [67].

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

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

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

### **Palijativno lečenje sindroma VCS**

Radioterapija kod bolesnika sa NSCLC i SVCS dovela je do dobrog simptomatskog odgovora u 82% obolelih u trajanju od  $1,7 \pm 0,9$  nedelja (od 3 dana do 4 nedelje).

Osim navedene terapije u slučaju SVCS, predlažu se i drugi modaliteti lečenja koji imaju za cilj redukciju simptoma koji utiču na kvalitet obolelih: steroidi, diuretici, oksigenoterapija, antikoagulantna terapija. Ponekad se kod bolesnika koji su životno ugroženi zbog pojave SVCS ili nisu imali dobar odgovor posle primenjene radioterapije, savetuje stavljanje stenta, a uspešnost tehnike postavljanja stenta opisuje se u 80–100% bolesnika [67].

### **Palijativno lečenje metastaza u mozgu**

U lečenju bolesnika sa metastazama plućnog karcinoma u mozgu danas je moguće primeniti jednu ili više terapijskih mera: a) sistemski kortikosteroidi, da bi se smanjio edem mozga koji tipično prati intrakranijalne metastaze. Mogu se davati uporedo sa kratkotrajnom višednevnom primenom manitola ili rastvora hipertone glikoze, b) radioterapija (RT) celog mozga, c) hemioterapija, d) hirurška resekcija metastaze i e) stereotaktna radiohirurgija [67].

**Palijativno lečenje metastaza u kostima.** Skeletne komplikacije koje nastaju usled metastaza u kostima su: (jak) bol, patološka fraktura, pršljenski deformitet / kolaps, kompresija kičmene moždine, hiperkalcemija maligniteta. Ciljevi lečenja su: palijacija bola, prevencija fraktura, i očuvanje mobilnosti [67]. Terapijski pristup podrazumeva više opcija:

- a) palijativna hemioterapija,
- a) farmakološki pristup: analgetici, koanalgetici (bisfosfonati, kalcitonin, kortikosteroidi),
- b) radioterapija (perkutana),
- c) hirurgija (hirurške fiksacije, amputacije i dr.),
- d) različite procedure (perkutane injekcije etanola...).

### **Terapija malignih pleuralnih izliva (MPE)**

Terapiju treba primeniti kada postoje simptomi bolesti. Pleuralna punkcija je prvi terapijski postupak u tretmanu pleuralnog izliva i neophodna je za procenu brzine i volumena obnavljanja MPE. Ako se MPE ne obnavlja velikom brzinom i velikim volumenom, dovoljne su pleuralne punkcije na 14 ili 21 dan, uz lokalnu instilaciju izabranog antineoplastičnog leka. Ako se MPE brzo i masivno obnavlja, i kada je vodeći simptom dispneja, sprečavanje reakumulacije izliva se najbolje postiže obliteracijom pleuralnog prostora – pleurodezom. To je hirurški i medikamentozni pristup koji dovodi do obliteracije pleuralnog prostora (mezotelne skleroze tj. fibroze) izazivanjem snažne zapaljenske reakcije pleuralnih površina. Podrazumeva drenažu pleuralnog prostora i nakon 72 časa kontinuirane ili intermitentne evakuacije pleuralnog izliva, kada je dnevna evakuacija manja od 60 ml, kroz dren se ubacuje sredstvo za

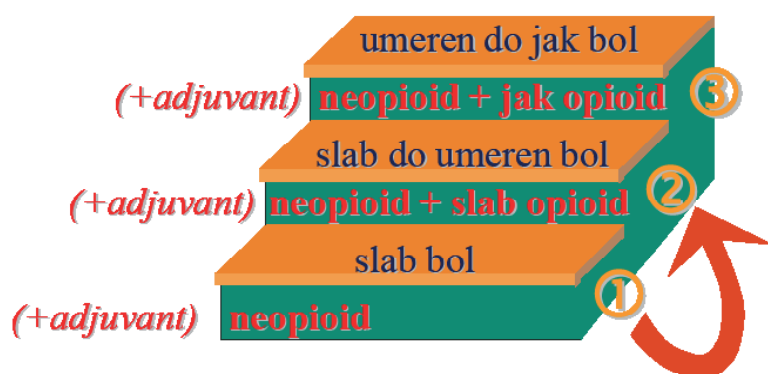


skleroziranje (talk, eventualno antineoplastični lekovi i antibiotici). Sistemska hemioterapija uvek se primenjuje kod hemosenzitivnih tumora kad to ima smisla. Hirurška terapija MPE (parcijalna pleurektomija, dekortikacija, pleuropulmektomija) ponekad dolazi u obzir [66, 67].

### Palijacija pojedinih simptoma

**Bol** je najčešći i najteži simptom maligne bolesti. Pristup bolesniku sa kancerskim bolom podrazumeva definisanje uzroka bola (tumorska infiltracija; antineoplastična terapija; bol koji nije uzrokovan tumorom ili antineoplastičnom terapijom), patofiziološkog mehanizma nastanka bola (nociceptivni; neuropatski; nociceptivno-neuropatski bol), evaluaciju ponašanja bola u vremenu (akutni i hronični bol) i

## "PRINCIP STEPENICA" SZO U TERAPIJI KANCERSKOG BOLA



merenje jačine bola. Prema preporukama SZO, farmakoterapija je osnovna metoda za lečenje kancerskog bola. Koriste se sledeće grupe lekova: 1) neopioidni analgetici; 2) opioidni analgetici; 3) koanalgetici i 4) lekovi za prevenciju neželjenih dejstava analgetika. Kauzalno lečenje uzroka bola antitumorskom terapijom treba preduzeti kada god je to opravdano i moguće [63, 67].

### Slika 2.

Osnovni principi primene lekova:

„By the mouth“ – oralna primena lekova kada je moguće

„By the clock“ – u pravilnim vremenskim razmacima, preventivno, ne po potrebi

„By the ladder“ – poštovati princip stepenica SZO

„By the individual“ – individualni pristup

„Attention to details“ – pažnja na detalje

Za lečenje bola male jačine preporučuju se neopioidni analgetici (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, paracetamol); blagi do umereno jaki bolovi leče se slabim opioidnim analgeticima (kodein, tramadol); za lečenje umereno jakog i jakog bola koriste se jaki opioidni analgetici (morfin, metadon, fentanil za transdermalnu primenu). Jako je važno koristiti tzv. ekvianalgetske lestvice pri prelasku sa slabih opioida na jake, kao i titraciju brzooslobađajućim morfinom do određivanja odgovarajuće dnevne doze dugodelujućeg morfinskog preparata. Koanalgetici se kombinuju sa specifičnim analgeticima, naročito u lečenju neuropatskog bola ili bola usled koštanih metastaza. Za neuropatski bol na koji opioidi ne deluju dovoljno, lek izbora su antikonvulzivi i antidepresivi. Individualni pristup je neophodan, kao i stalna procena efikasnosti i podnošljivosti analgetičke terapije [63].

**Dispneja.** Uzroci dispneje su višestruki. Potrebno je definisati uzrok dispneje, potom sledi primena terapijskih mera kada god je to racionalno i moguće. Lečenje, pri tome, ne sme biti praćeno dodavanjem novih problema, kao što su npr. neželjene posledice lekova koje ugrožavaju život bolesnika. *Opioidni respiratorni sedativi* primenjuju se kod bolesnika kod kojih je bol, sam ili udružen sa izraženom anksioznošću, uzrok dispnoje. Najčešće se koristi morfin, eventualno fentanil. Doziranje opioidnih respi-

ratornih sedativa u lečenju dispnoje isto je kao i kad se ovi lekovi primenjuju u lečenju bola. Početna doza morfijuma je 2,5–5 mg na 4 h (5–10 mg za one koji ga već koriste) per os, a fentanila 25–100 mikrograma. Postepeno se povećava doza leka do postizanja terapijskog efekta. *Neopioidni respiratorni sedativi* primenjuju se kada su anksioznost i agitacija osnovni uzrok dispnoje. Najčešće se koriste benzodiazepini (kratkodelujući lorazepam, dugodelujući diazepam) i fenotiazini (hlorpromazin, haloperidol). *Glikokortikoidi*. Visoke doze sistemskih glikokortikoida indikovane su pre svega kod (a) centralnog rasta tumora praćenog stridorom i zviždanjem, i u (b) postradijacionom pneumonitisu koga karakteriše progredirajuća dispnoja koja se razvija tokom prvih nekoliko meseci. *Bronhodilatatori*. Mnogi bolesnici imaju udruženu HOBP. U njih je indikovana primena bronhodilatatora sistemskim i inhalacionim putem.

*Supportivne mere* obuhvataju oksigenoterapiju i mere fizikalne terapije [66, 67].

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

*A) Mere koje ne obuhvataju lekove:*

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

*B) Farmakoterapija:*

1. ekspektoransi,
2. opiodi,
3. lokalni anestetici,
4. bronhodilatatori,
5. kortikosteroidi [67].

---

## Literatura

1. Akhurst T, Downey RL, Ginsberg MS, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;73:259–266.
2. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177106>
3. 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.
4. Al Jahdali H. Evaluation of the patient with lung cancer. *Ann Thorac Med* 2008;3:74–8.
5. American Society for Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Azzoli CG, Baker S JR, Temin C, et al. *J Clin Oncol* 2009;36:6251–6266.
6. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1–11.
7. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351–360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14736927>
8. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
9. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009;JCO.2009.2023.5622. Available at:
  1. <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/JCO.2009.23.5622v2>
10. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, et al. Addressing the optimal number of cytotoxic agents in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:624.
11. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883–5891. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087941>
12. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable nonsmall-cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005;49:13–23.
13. Billingham LJ, Cullen MH. The benefit of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1671–1675.
14. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001;19:1734–1742.
15. Brundage MD, Mackillop WJ. Lung cancer, in *Prognostic Factors in Cancer*, edited by Gospodarowicz MK, O’Sullivan B and Sobin LH. 2006;159–163.
16. 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.
17. Bunn PA Jr. Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung cancer: Who, What, When, Why? *J Clin Oncol* 2002;20:23s–33s.

18. Burdett S, Stewart L, Rydzewska, et al. A systematic review and metaanalysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in nonsmall cell lung cancer. *J Thoracic Oncology* 2006;1:611–621.
19. Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17:1818–1826.
20. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. The true false negative rates of esophageal and endobronchial ultrasound in the staging of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90(2):427–34.
21. Chao TY, Chein MT, Lie CH, Chung YH, Wang JL, Lin MC. Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration increases the diagnostic yield of peripheral pulmonary lesions: A randomized trial. *Chest* 2009;136:229–36.
22. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899–909.
2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7580546>
23. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2009;20(suppl 4):68–70.
24. D'Addario G, Pintilie M, Leigh N, et al. Platinum-based versus non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926–2936.
25. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(1):26–9.
26. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1–8.
27. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(4):543–52.
28. Douillard JY, Laporte S, Fossella F, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alcaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007;2:939–946.
29. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945766>
30. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v116–v119.
31. European mortality database – MDB, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2010; <http://data.euro.who.int/hfad/> (July 2010)
32. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008, *European Journal of Cancer* 2010;46;4:765–781.
33. Fernando, HC, Goldstraw, P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. *Cancer* 1990;65:2503–2506.
34. Fossella F, Pereira JR, Von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–3024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837811>

35. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4837–45.
36. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–2699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561343>
37. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004–2010.  
3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743155>
38. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006;8:116–121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026812>
39. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001;357:1478–1484.
40. Goldstraw P. The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: What Now? *J Thorac Oncol* 2009;4(6):671–3.
41. Gómez-Caro A, Garcia S, Reguart N, et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1168–74.
42. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: Results of an International Expert Panel. *J Clin Oncol* 2005;23:3125–3137.
43. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:430–440.
44. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2 : Results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004;15:419–426.
45. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstract 7512. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/7512](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/7512)
46. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, et al. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials. *J Thorac Oncol* 2:402–407, 2007.
47. 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.  
4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983107>
48. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA* 2010;394(20):2296–7.
49. Institut za javno zdravlje Srbije. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji, 1999–2008, 2010, <http://www.batut.org.rs/>.
50. Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599–606.
51. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809–1818.

52. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500–7.
53. Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43(2):223–40.
54. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47:69–80.
55. 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.
56. Lim E, et al. On behalf of the British Thoracic Society and Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland Lung Cancer Guideline Group: a sub-group of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Guidelines on the Radical Management of Patients with Lung Cancer. *Thorax* 2010;65(suppl III):iii1–iii27.
57. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaître F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23–36.
58. Melek H, Gunluoglu MZ, Demir A, Akin H, Olcmen A, Dincer SI. Role of positron emission tomography in mediastinal lymphatic staging of non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(2):294–9.
59. Melloni G, Casiraghi M, Bandiera A, et al. Transbronchial needle aspiration in lung cancer patients suitable for operation with positive mediastinal positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2009;87:373–8.
60. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO023-Updated results [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 7519. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/7519](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/7519)
61. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–957.
62. Murray N, Coz P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Trials Group. *J Clin Oncol.* 1993;11:336–44.
63. NCCN. Adult cancer pain v.2. 2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
64. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer v.2. 2010. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer, v. 1.2011.
66. NCCN Guidelines Version 1.2011. Non-Small Cell Lung Cancer. November 2011.
67. NCCN. Palliative care v.2. 2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
68. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617–4625. Available at: <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/28/4617>
69. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group: Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced NSCLC: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617–4625.
70. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced

- non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317–323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079694>
71. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983–991.
  72. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618–24.
  73. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461–73.
  74. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (FLEX): an openlabel randomized phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–1531.
  75. Pujol JL, Barlesi F, Daures JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials, *Lung cancer* 2006;51:335–345.
  76. Ranson M, Davidson N, Nicholson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1074–1080.
  77. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. A phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227–1234.
  78. Robinson LA, et al. Treatment of NSCLC – stage IIIA. ACCP evidence based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007;132:243–265S.
  79. Rosell R, Gumez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA nonsmall-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7–14.
  80. Roth JA, Atkinson EN, Fossella T, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA nonsmall-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1–6.
  81. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–2550.
  82. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, 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;26:3543–3551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
  83. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2002;346:92–98.
  84. Shen KR, Meyers BF, Lerner JM, Jones DR. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:290–305.
  85. Shepard FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–132.
  86. Sheski FD, and Mathur PN. Endobronchial ultrasound. *Chest* 2008;133:264–70.
  87. Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:271–7.
  88. Smulders SA, Smeenk FWJM, Janssen-Heijnen MLG, Wielders PL, de Munck DR, Postmus PE. Surgical mediastinal staging in daily practice. *Lung Cancer* 2005;47:243–51.
  89. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213–1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571735>

90. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 2001;12:1667–1670.
91. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:149–60.
92. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis 1. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3823–30.
93. Stewart LA, Pignon JP: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta analysis using updated individual patient data from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899–909, 1995.
94. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20:3054–60.
95. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic Non-Small Cell Lung cancer *N Engl J Med*. 2010;363:733–742.
96. The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network. Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11(1):S1–S53.
97. Toloza EM, Harpole L, Mc Crory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137–46.
98. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, et al. WHO classification of tumors. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press 2004.
99. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265–71.
100. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: A systematic review. *JNCI* 2007;99(23):1753–67.
101. 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>
102. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10(6):890–5.
103. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–2597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972865>
104. Witte B, Messerschmidt A, Hillebrand H, et al. Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(2):343–7.
105. Zeng Z, Chen T, Li X, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800–8.





**Agencija za akreditaciju  
zdravstvenih ustanova Srbije**  
Dr Subotića 5, 11000 Beograd  
**Tel.** 011 71 51 722  
**Fax:** 011 71 51 724  
**E-mail:** [office@azus.gov.rs](mailto:office@azus.gov.rs)