

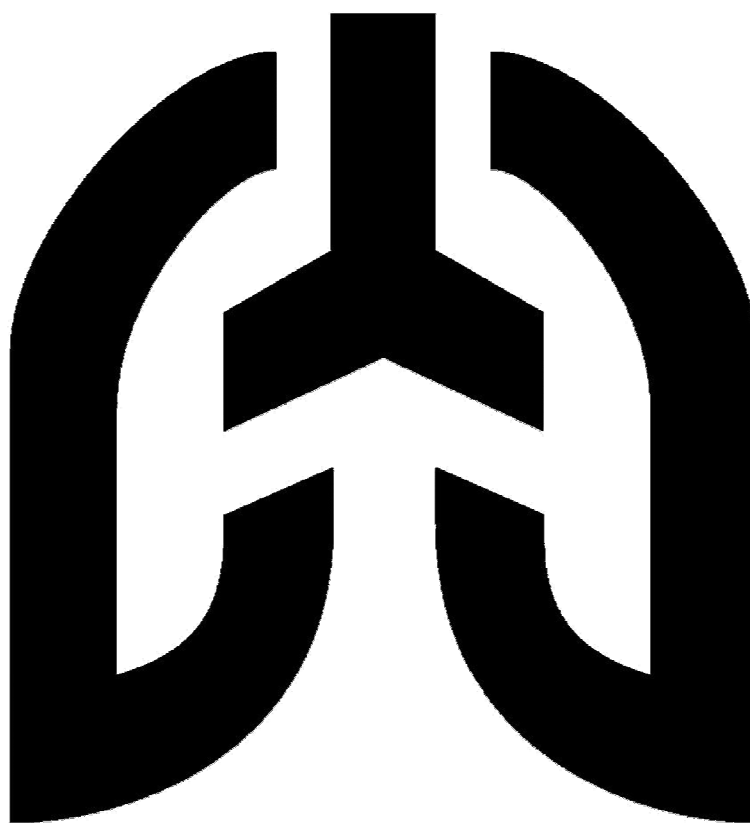
YU ISSN 1450-6688
UDK 616.24

ČASOPIS UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE
JOURNAL OF THE SERBIAN RESPIRATORY SOCIETY

PNEUMON

Vol 49 No 1-2 Jan-Dec 2012

<http://www.ups-bgd.co.rs>; <http://www.ipb-ild.ac.rs>; <http://www.grudnahirurgija.com>



2012.

Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica – Novi Sad

ČASOPIS:

- **UDRUŽENJA PULMOLOGA SRBIJE**
- **UDRUŽENJA KARDIO-TORAKALNIH HIRURGA SCG**
- **SEKCIJE GRUDNIH HIRURGA**

Izdavač:
Publisher: INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE,
Sremska Kamenica, Srbija
INSTITUTE FOR PULMONARY DISEASES OF VOJVODINA,
Sremska Kamenica, Serbia

OSNIVAČ I PRVI GLAVNI UREDNIK:
FOUNDER AND THE FIRST EDITOR IN CHIEF:
Akad. dr STEVAN GOLDMAN

Glavni i odgovorni urednik:
Editor in Chief: SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sremska Kamenica)

Zamenik glavnog i odgovornog
urednika:
Deputy Editor: VESNA KURUC (Sremska Kamenica)

Pomoćnik glavnog i odgovornog
urednika:
Assistant of Deputy Editor: MILORAD BIJELOVIĆ (Sremska Kamenica)

Uređivački kolegijum:
Editorial Staff: NEVENA SEČEN (Sr. Kamenica), ĐORĐE POVAŽAN (Sr. Kamenica),
ALEKSANDRA DUDVARSKI ILIĆ (Beograd), SLOBODAN PAVLOVIĆ (Sr.
Kamenica), BRANISLAV PERIN (Sr. Kamenica), VESNA KURUC (Sr. Kamenica),
MILOŠ KOLEDIN (Sr. Kamenica), ŽIVKA ERI (Sr. Kamenica), MILOŠ KOLEDIN
(Sr. Kamenica), VERA CVETKOVIĆ (Sr. Kamenica), ANKA VUKELIĆ (Sr.
Kamenica), IVAN KOPITOVIĆ (Sr. Kamenica), MILOŠ STOJANOVIĆ (Sr.
Kamenica)

Redakcijski odbor:
Editorial Board: M. ANTONIĆ (Sr. Kamenica), D. JOVANOVIĆ (Beograd), G. STAMATIS
(Nemačka), W. EBERHARDT (Nemačka), T. VASIĆ (N. Sad), I. TOMIĆ (Beograd),
R. JAKOVIĆ (Beograd), D. SUBOTIĆ (Beograd), R. DŽODIĆ (Beograd), M.
STANETIĆ (B. Luka, R. Srpska), B. MEHIĆ (Sarajevo, BiH), P. REBIĆ (Beograd),
K. A. DIMITRIADIS (Grčka), E. PANIĆ (Sombor), B. MILENKOVIĆ (Beograd), D.
RADOSAVLJEVIĆ (Beograd), M. SAMARDŽIJA (Zagreb, Hrvatska) R. PIRKER
(Beč, Austrija), L. SEGEDI (Segedin, Mađarska)

Sekretar redakcije: ZITA McCONNELL-DUFF (Sremska Kamenica)

Tehnički urednik: VESNA TAKOVSKI (Sremska Kamenica)

Analitičar-informatičar: ZORAN POTIĆ dipl. ing. el. MSI, (Sremska Kamenica)

Tehnički saradnik:
Technical Associates: TATJANA BELJIN (Sremska Kamenica)

Prevodilac:
Translator: JASENKA CIGIĆ (Sremska Kamenica)

ADRESA UREDNIŠTVA:
EDITORIAL OFFICE ADDRESS: INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE
21204 Sremska Kamenica, Srbija
Tel. (021) 4805-100; Fax: (021) 527-960,
www.ipb-ild.edu.rs, ipb-pneumon@eunet.rs, ipb@eunet.rs

Kompjuterski prelom i slog: Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica

Štampa:
Printed by: Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Sremska Kamenica

Tiraž:
Copy printing: 300 primeraka

Mišljenjem broj 413-00-481/98-02 Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije časopis za pulmologiju i srodne oblasti "Pneumon" je publikacija od posebnog interesa za nauku i oslobođen je poreza na promet.

OPŠTI PREGLED

Epidemiologija i rano otkrivanje karcinoma bronha u XXI veku <i>Tatjana Šarčev, Branislav Perin</i>	5
Uloga molekularne biologije u dijagnostici i lečenju karcinoma bronha <i>Bojan Zarić, Vladimir Stojšić</i>	19
Savremena dijagnostička i interventna bronhoskopija <i>Nensi Lalić, Bojan Zarić, Goran Stojanović, Evica Budišin, Svetlana Jovanović, Gordana Balaban, Branislav Perin</i>	37
Uloga kompjuterizovane tomografije i pozitroske emisije kompjuterizovane tomografije u dijagnostici i stejdžingu karcinoma bronha <i>Slobodanka Pena Karan, Miloš Stojanović</i>	55
Savremene grudno-hirurške tehnike u dijagnostici i lečenju karcinoma bronha <i>Milorad Bijelović</i>	61
Novine u funkcionalnoj proceni operabilnosti bolesnika sa karcinomom bronha <i>Marija Vukoja, Ivan Kopitović</i>	69
Ciljana terapija i hemioterapija u lečenju karcinoma bronha <i>Nevena Sečen, Daliborka Bursać, Danica Sazdanić-Velikić, Aleksandar Tepavac, Tatjana Šarčev</i>	75
Mesto i uloga zračne terapije u lečenju karcinoma bronha <i>Aleksandar Tepavac</i>	87
Palijativna terapija kod bolesnika sa karcinomom bronha <i>Aleksandra Anđelković, Jelena Stanić</i>	103
UPUTSTVO SARADNICIMA	113
INDEKS AUTORA I KLJUČNIH REČI	117



EPIDEMIOLOGIJA I RANO OTKRIVANJE KARCINOMA BRONHA U XXI VEKU

EPIDEMIOLOGY AND EARLY DETECTION OF LUNG CANCER IN XXI CENTURY

Tatjana Šarčev, Branislav Perin

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Karcinom bronha je u današnje vreme jedan od najučestalijih maligniteta u svetu sa najvišom stopom mortaliteta među svim malignim bolestima. Iako brojne studije pokazuju da se broj pušača u svetu smanjuje, u najvećoj meri zbog jakih kampanja protiv pušenja, i dalje se prati trend porasta karcinoma bronha kod žena, dok je kod muškaraca zabeležen trend pada incidence karcinoma bronha. U poslednjih nekoliko decenija primat najučestalijeg karcinoma bronha je od skvamoznog karcinoma preuzeo adenokarcinom, najverovatnije zbog sve veće upotrebe filter cigareta koje svojim dejstvima favorizuju nastanak adenokarcinoma u populaciji pušača. U cilju detekcije najoptimalnije skrining metode za karcinom bronha poslednjih 50-ak godina ispitivani su RTG snimak grudnog koša, citološka analiza sputuma i niskodozni CT grudnog koša. Na osnovu rezultata sprovedenih studija, preporučuje se upotreba niskodoznog CT-a u rizičnoj populaciji i to jednom godišnje tokom dve godine u cilju ranog otkrivanja karcinoma bronha.

Ključne reči: karcinom bronha, incidenca, mortalitet, skrining, niskodozni CT

SUMMARY

Lung cancer is one of the the most frequent malignancies in the world with highest mortality rate among all malignancies. Majority of clinical trials show decrease in number of smokers, mainly due to campaigns against smoking. Nevertheless we are witnessing increase in incidence of lung cancer amongst women. In males the incidence reached plateau and shows trend of decrease. Adenocarcinoma became the most common type of lung cancer, in smokers and nonsmokers, while incidence of squamous cell decreased. The most probable cause for this change is the appearance of filtered cigarettes. During last fifty years many different modalities for lung cancer screening were evaluated (CXR, sputum analysis and low dose CT scanning). Based on the results of latest clinical trials low dose CT scan was recommended for use in high risk population. Proposed screening schedule recommends low dose CT scan annually during two consecutive years.

Key words: lung cancer, incidence, mortality, screening, low dose CT

Pneumon 2012; 49 (1-2): 5 -17

Ass. mr sci. med. Tatjana Šarčev Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

UVOD

Karcinom bronha je danas u svetu najčešći uzrok smrti povezanih sa malignim bolestima. U XX veku je registrovan značajan porast kako incidence, tako i mortaliteta karcinoma bronha u većini zemalja. Srednje preživljavanje u svim stadijumima bolesti se značajno poboljšalo poslednjih godina XX veka, ali je i uvođenjem novih terapijskih modaliteta, nedovoljno u odnosu na očekivano. Jedan od glavnih razloga za ovakvo stanje u terapiji karcinoma bronha jeste kasno otkrivanje bolesti, što je najčešće uslovljeno odsustvom specifičnih respiratornih simptoma bolesti. U najvećem broju slučajeva, bolest se otkriva u uznapredovalom stadijumu, kada su terapijske mogućnosti veoma ograničene.

Danas se smatra da je onkogeneza kod karcinoma bronha spor i podmukao proces koji dovodi do velikog broja genetskih promena na nivou epitela bronha ili žlezdanog tkiva bronha. U poslednjih nekoliko godina se došlo do saznanja da je period od 10 do 20 godina neophodan za višestruke molekularne i genetske promene koje vremenom rezultuju nastankom karcinoma bronha. Postoji veliki broj etioloških faktora koji mogu pokrenuti onkogenezu kod karcinoma bronha, a svakako najznačajniji od njih jeste pušenje duvana (1,2).

INCIDENCA

Karcinom bronha je i dalje jedan od najučestalijih karcinoma u svetu, kako kod muškaraca, tako i kod žena. Procenjeno je da se godišnje dijagnostikuje oko 1,6 miliona novoobolelih od karcinoma bronha što čini oko 13% svih malignih bolesti. Incidenca karcinoma bronha kod muškaraca u svetu iznosi oko 1,09 miliona, a kod žena oko 516000 (3,4).

Prema statističkim podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), karcinom bronha se po učestalosti kod muškaraca nalazi na prvom mestu, a kod žena na drugom mestu, odmah posle karcinoma dojke. Prema podacima britanskog registra za karcinom, karcinom bronha se kod muškaraca nalazi na drugom mestu, odmah iza karcinoma prostate, a kod žena na trećem mestu, iza karcinoma dojke i debelog creva. U Sjedinjenim Američkim Državama je procenjeno da je karcinom bronha na drugom mestu u odnosu na druge malignitete kod muškaraca, odmah iza karcinoma prostate, dok je kod žena takođe na drugom mestu,

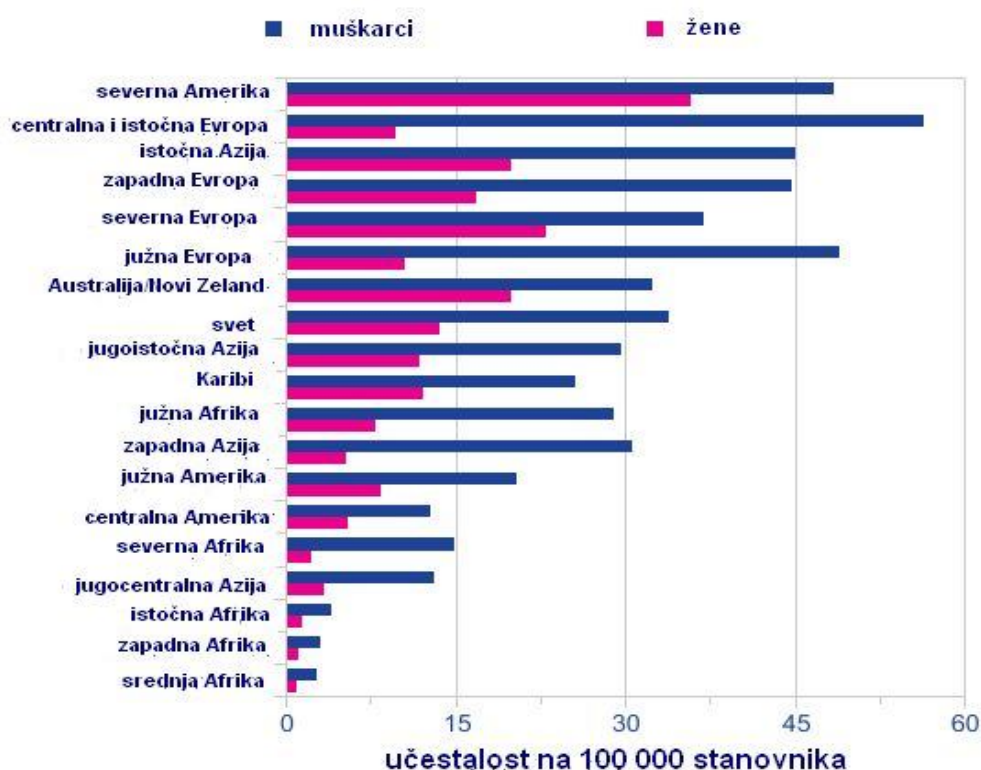
iza karcinoma dojke. Podaci britanskog registra za karcinom daju veoma jasan uvid u incidencu, faktore rizika, mortalitet i preživljavanje. Ovi podaci su komplementarni sa podacima SZO i mogu se koristiti kao temelj za razumevanje današnje epidemiološke situacije vezane za karcinom bronha u svetu. Prema podacima zdravstveno-statističkog godišnjaka Republike Srbije, muškarci su u odnosu na maligne bolesti najčešće obolevali od karcinoma bronha, a potom debelog creva i prostate, dok je kod žena najučestalija maligna bolest bila karcinom dojke, potom karcinom debelog creva, a na trećem mestu karcinom bronha, što se uklapa sa svetskim podacima (5,6,7,8,9).

Povezanost između konzumacije duvana i nastanka karcinoma bronha je utvrđena još pre više od 50 godina. Procenjuje se da u svetu ima više od bilion pušača što čini oko četvrtinu svih odraslih osoba. U većini zemalja u svetu, prevalenca pušenja je viša u muškaraca nego u žena. Procena je da je 2006.g. među pušačima bilo 41% muškaraca i 9% žena, iako ovi podaci variraju u zavisnosti od zemlje i starosne dobi. U mnogim razvijenim zemljama, konzumacija cigareta se značajno povećala u oba pola i to kako zbog samog rasta populacije, tako i zbog marketinga cigareta posebno posebno u populaciji mladih. U većini evropskih zemalja beleži se porast prevalencije pušenja među muškarcima, ali i među ženama (10).

Incidenca karcinoma bronha je u svetu više od dva puta veća u muškaraca nego u žena (odnos 2,5:1). U 2008.g. najviša stopa incidence karcinoma bronha je zabeležena u centralnoj i istočnoj Evropi sa 57 slučajeva na 100000 stanovnika. Ovaj podatak se povezuje sa povećanjem broja pušača kod muškaraca, s obzirom da je u Rusiji, Ukrajini i Belorusiji registrovana jedna od najviših standardizovanih prevalenci pušača u svetu (70%, 66% i 64%, respektivno muškaraca trenutno konzumira bilo koju vrstu duvana). Incidenca karcinoma bronha u muškaraca je vrlo niska u srednjoj, zapadnoj i istočnoj Africi (3-4 slučaja na 100000 stanovnika). Ipak, ovi regioni se suočavaju sa povećanom upotrebom duvana tako da su mnoge zemlje prijavile da se standardizovana prevalenca pušača povećala za 25% (11). U različitim regionima sveta postoji velika razlika u incidenci karcinoma bronha među ženama, pri čemu je najviša incidenca registrovana u severnoj Americi sa 36 na 100000 stanovnika. Iako je udeo pušača u žena u Americi

umeren, sa standardizovanom prevalencom od 22% žena pušača, sadašnja stopa incidence karcinoma bronha je uslovljena ranijom višom prevalencom pušenja, jer je oko 30% žena u 1970-im godina registrovano da puši. Stopa incidence karcinoma bronha među ženama je najniža u četiri od pet afričkih regiona (1-2/100000 stanovnika) i prevalenca pušenja je takođe trenutno vrlo niska u

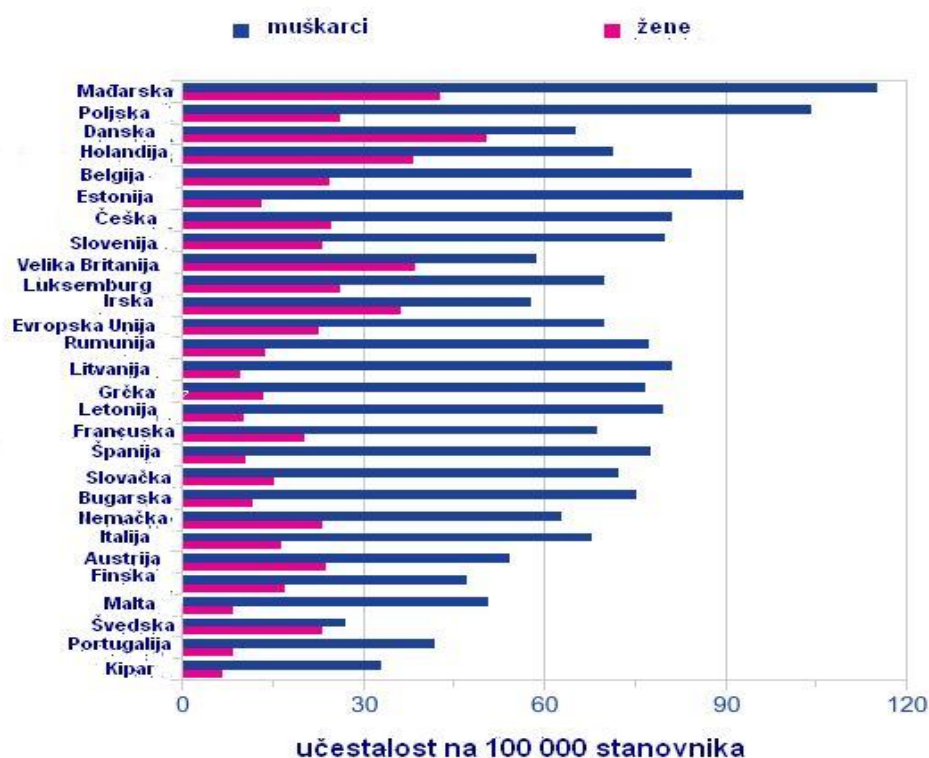
ovim regionima. Standardizovana prevalenca pušenja se procenjuje da je niža od 5% za većinu ovih zemalja, ali se kao i kod muškaraca, očekuje da će doći do njenog porasta u budućnosti. Navedeni podaci su shematski prikazani na grafikonu 1 (11).



Grafikon 1. Uzasno standardizovana stopa incidence karcinoma bronha u svetu u 2008.g.

Unutar Evropske Unije najviša incidenca karcinoma bronha je registrovana u Mađarskoj i Poljskoj, a najniža u Švedskoj i na Kipru. Incidenca karcinoma bronha u Mađarskoj kod žena iznosi 42,9/100000, a kod muškaraca 115,3/100000. U Poljskoj je incidenca karcinoma bronha kod žena niža u odnosu na Mađarsku i iznosi 26,3/100000, dok je incidenca kod muškaraca vrlo visoka u odnosu na evropski standard i iznosi 104,5/100000.

Vrednosti incidence karcinoma bronha na 100000 stanovnika u Evropskoj Uniji iznose 22,9/100000 za žene i 70/100000 za muškarce. Najniže incidence karcinoma bronha imaju Švedska i Kipar. U Švedskoj je incidenca za žene 23,5/100000, a za muškarce 27,3/100000. Navedeni podaci su shematski prikazani na grafikonu 2 (11).



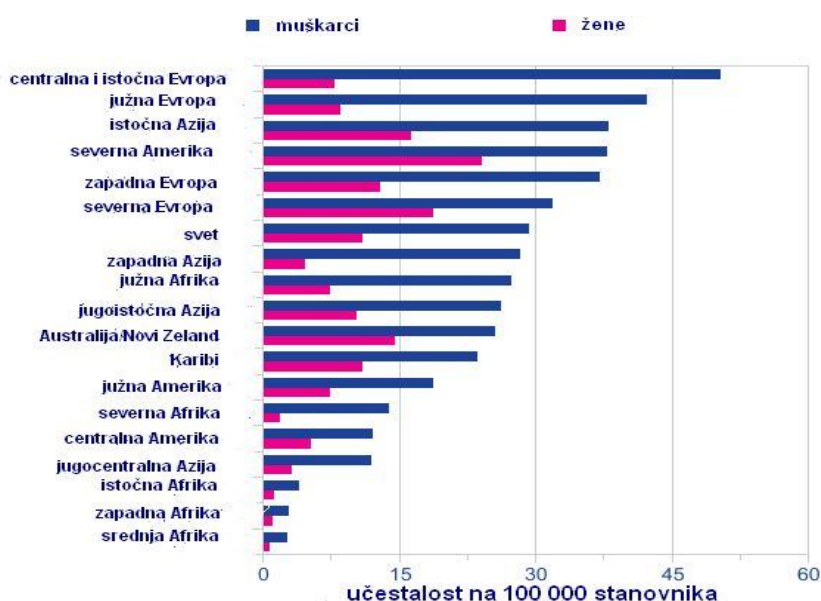
Grafikon 2. Uzasno standardizovana stopa incidence karcinoma bronha u Evropi u 2008.g.

Prema podacima zdravstveno statističkog godišnjaka Republike Srbije, standardizovana stopa incidence karcinoma bronha na 100000 stanovnika u 2010.g. je u centralnoj Srbiji za muškarce iznosila 61,4 a za žene 18,8 (9).

Mortalitet

Karcinom bronha je najčešći uzrok smrti od malignih bolesti u svetu, pri čemu se procenjuje da je u 2008.g. bio odgovoran za skoro svaki peti letalni ishod uzrokovan malignim oboljenjem (1,38 miliona umrlih ili 18%) (3,4,12). Kod muškaraca, karcinom bronha čini gotovo četvrtinu svih smrtnih slučajeva

(oko 24%), a kod žena skoro petinu smrtnih slučajeva (oko 21%). Najniže stope mortaliteta karcinoma bronha su zabeležene u srednjoj Africi i to kod oba pola, dok su najviše stope mortaliteta karcinoma bronha zabeležene u centralnoj i istočnoj Evropi za muškarce i severnoj Americi za žene. Odnos mortaliteta i incidence karcinoma bronha je u 2008.g. iznosio 0,86, tako da trend mortaliteta prati trend incidence karcinoma bronha, što se ogleda i u distribuciji najviših i najnižih stopa u pojedinim regionima sveta, što je prikazano na grafikonu 3 (13).



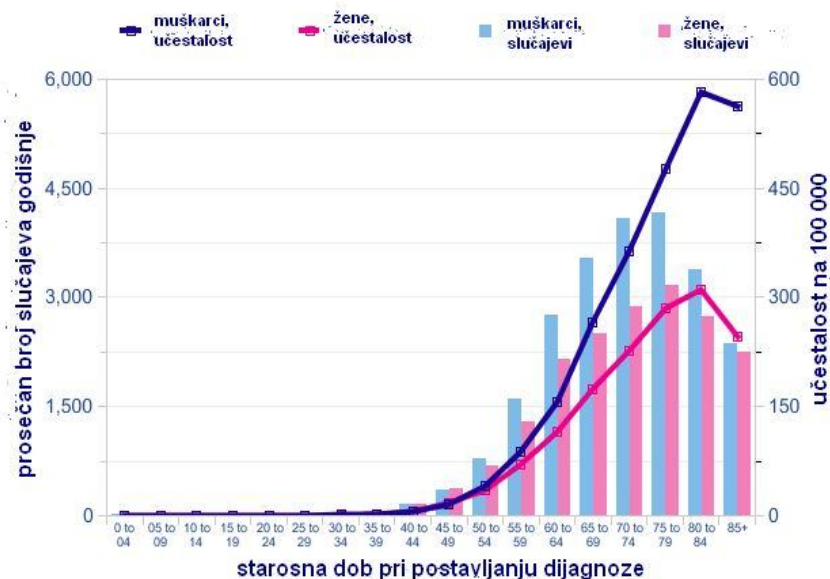
Grafikon 4. Uzasno standardizovana stopa mortaliteta karcinoma bronha u Evropi u 2008.g.

Prema podacima britanskog registra za karcinom bronha, 6% svih smrtnih slučajeva u populaciji je uzrokovano karcinomom bronha, što karcinomu bronha daje ogroman uticaj na nacionalni mortalitet u Velikoj Britaniji. Analizom mortaliteta po uzrastu, uočava se da gotovo tri četvrtine obolelih umire sa 65 godina ili više, što je posledica toga da ove uzrasne grupe i oboljevaju češće. U Velikoj Britaniji je u od 2008.g. do 2010.g. oko 78% smrtnih ishoda uzrokovanih karcinomom bronha zabeleženo u osoba starosti 65.god. i više, dok je samo petina slučajeva (oko 22%) bila zabeležena u osoba mlađih od 65 godina (12).

Prema podacima zdravstveno statističkog godišnjaka Republike Srbije, standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma bronha na 100000 stanovnika u 2010.g. je u centralnoj Srbiji za muškarce iznosila 54,2 a za žene 14,9 (9).

Starosna dob

Karcinom bronha je tesno povezan sa starosnim uzrastom. U Velikoj Britaniji je u od 2007.g. do 2009.g. u proseku trećina svih novootkrivenih slučajeva dijagnostikovana u osoba sa 65 godina ili više. Uzrasno-specifična stopa incidence karcinoma bronha strmo raste od 40. godine života, sa najvišim vrednostima u starosnoj dobi od 80 do 84 godine. Stope incidence su slične i kod muškaraca i kod žena u njihovim 40-im godinama, ali posle toga, stope u muškaraca postaju više u odnosu na stope u žena i sa porastom starosne dobi, ova razlika se povećava. Uzrasno-specifična stopa incidence karcinoma bronha strmo raste od starosnog doba od oko 50 do 54 godine i u muškaraca i u žena, dostizajući najviše vrednosti kod muškaraca u dobi preko 85 godina, a kod žena u dobi od 80 do 84 godine. Odnos između muškaraca i žena raste sa godinama, od 12:10 u starosnoj dobi od 50 do 54 godine do 22:10 u starosnoj dobi preko 85 godina. Navedeni podaci su shematski prikazani na grafikonu 5 (11).

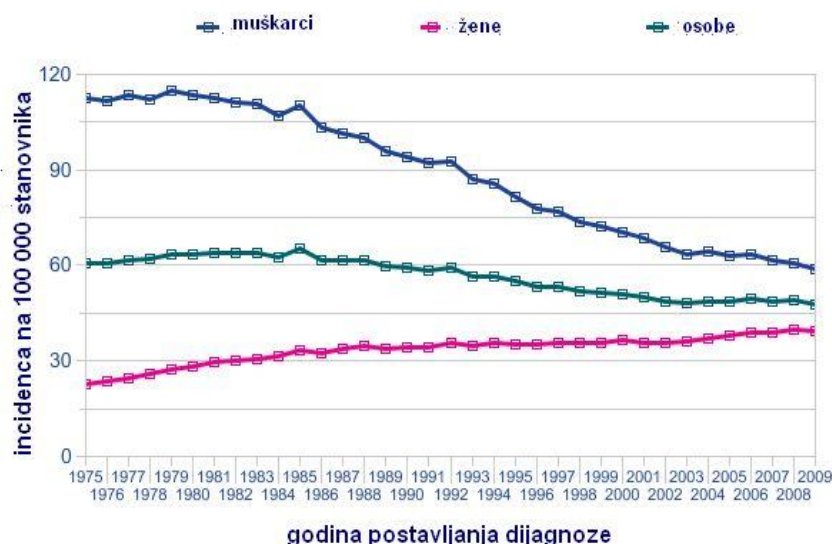


Grafikon 5. Prosečan broj novo otkrivenih slučajeva u Velikoj Britaniji godišnje u komparaciji sa starošću pri postavljanju dijagnoze i učestalošću na 100000 stanovnika

Pol

Posmatranjem trenda incidence karcinoma bronha u dužem vremenskom periodu u odnosu na pol, u većini evropskih zemalja se beleži pad incidence kod muškaraca uz porast incidence kod žena (14,15,16). U Velikoj Britaniji je stopa incidence karcinoma

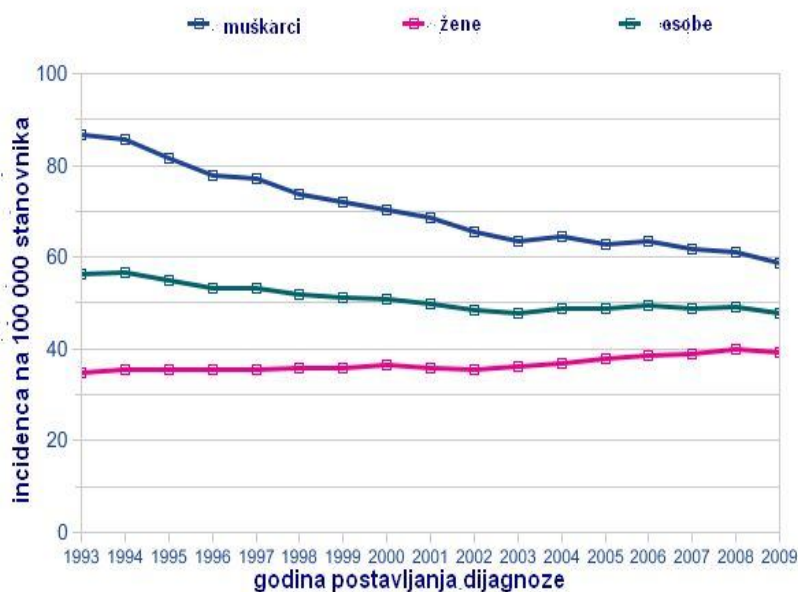
bronha kod muškaraca pala za 46% u periodu od sredine 1970-ih godina do 2009.g. Nasuprot ovome, stopa incidence karcinoma bronha kod žena se povećala za 67% od sredine 1970-ih godina do 2007-2009.g. iako je porast tokom prethodne decenije bio manje izražen (grafikon 6) (11).



Grafikon 6. Evropska uzrasno standardizovana stopa incidence u Velikoj Britaniji, 1975-2009

Tokom prethodne decenije (između 1998-2000 i 2007-2009) starosno standardizovana stopa incidence karcinoma bronha kod muškaraca u Velikoj Britaniji je pala za 16% dok je stopa za žene porasla za više od 9%. Posmatrajući trend incidence

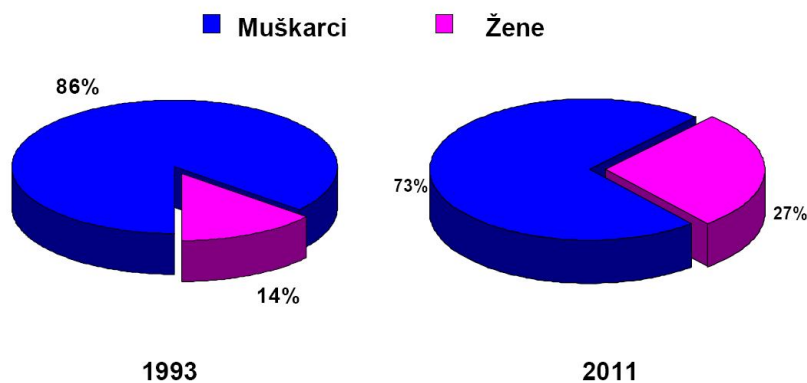
karcinoma bronha u Velikoj Britaniji u periodu od 1993. do 2009.g., uočava se trend pada incidence kod muškaraca uz trend porasta i postizanja platoa kod žena (grafikon 7) (11).



Grafikon 7. Evropska uzrasno standardizovana stopa incidence u Velikoj Britaniji, 1993-2009

Prema nezvaničnim podacima iz registra karcinoma bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine, u Vojvodini je u 2011.g. bilo registrovano 73% muškaraca obolelih od karcinoma bronha i 27% žena obolelih od karcinoma bronha, dok je 1993.g. bilo 86% obolelih muškaraca i 14%

žena (17). Poređenjem navedenih podataka, prikazanih na grafikonu 8, može se zaključiti da se i na našoj teritoriji prati trend porasta incidence karcinoma bronha kod žena i trend pada incidence karcinoma bronha u muškaraca.

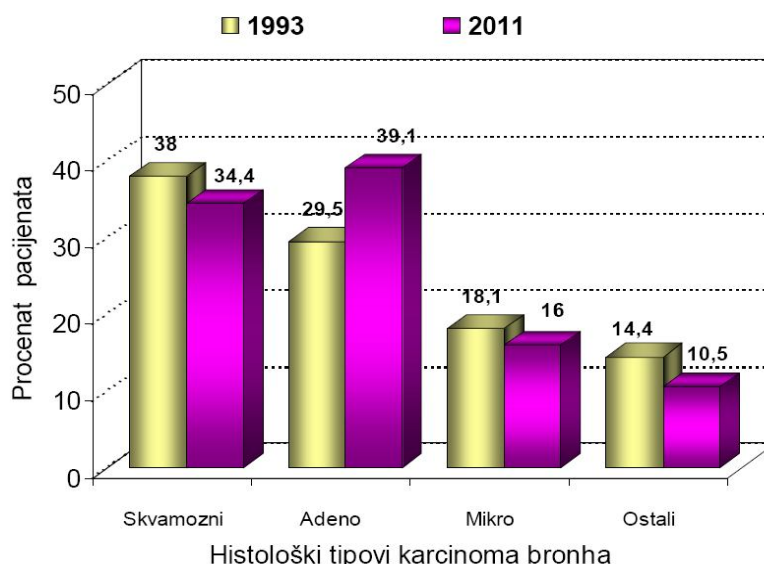


Grafikon 8. Karcinom bronha u Vojvodini u odnosu na polnu zastupljenost 1993.g. i 2011.g.

Histološki tipovi karcinoma bronha

Nemikrocelularni karcinom (NSCLC) je najčešći hitološki tip karcinoma bronha koji čini oko 80% svih karcinoma bronha. Osnovni podtipovi NSCLC su skvamozni karcinom, adenokarcinom i makrocelularni karcinom. Prema podacima registra karcinoma Velike Britanije, skvamozni karcinom je dijagnostikovao u 32% slučajeva, a adenokarcinom u 26% slučajeva. Slična distribucija je zabeležena i u ostatku Evrope i u SAD-u (1,2,5,6,7,8,11). Prema nezvaničnim podacima iz registra karcinoma bronha Instituta za plućne bolesti Vojvodine, u Vojvodini je u 2011.g. bilo registrovano 39,1% adenokarcinoma bronha i 34,4% skvamoznog karcinoma bronha, dok je taj odnos u 1993.g. iznosio 29,5% i 38% ,

respektivno, što takođe govori u prilog porasta incidence adenokarcinoma bronha u odnosu na skvamozni karcinom, što je prikazano na grafikonu 9 (17).



Grafikon 9. Histološki tipovi karcinoma bronha u Vojvodini 1993.g. i 2011.g.

Dokazano je da je pušenje cigareta povezano sa sva četiti tipa karcinoma bronha (skvamoznim, adeno, makrocelularnim i mikrocelularnim), ali je adenokarcinom češći kod nepušača. Danas se u svetu, kao rezultat smanjenja broja pušača, registruje smanjenje incidence skvamoznog karcinoma bronha, dok je incidenca adenokarcinoma bronha u porastu. Poznato je da je tokom prethodnih godina došlo do promene u sastavu cigareta u odnosu na tip duvana (crni, svetli i kombinovani duvan) i u odnosu na hemijski sastav cigareta. Prelaskom cigareta bez filtera na filter cigarete, uslovalo je povećanje dubine inhalacija u pušača. Iz tog razloga, dim iz jakih cigareta bez filtera često biva inhaliran pliće,

dovodeći do odlaganja hemijskih karcinogenih u centralne disajne puteve i povećavajući mogućnost nastanka skvamoznog karcinoma bronha. Nasuprot tome, dim iz blagih filter cigareta često biva inhaliran dublje, dovodeći do odlaganja hemijskih karcinogenih u periferne disajne puteve povećavajući mogućnost nastanka adenokarcinoma bronha. U isto vreme, smanjenjem sadržaja nikotina, pušači često kompenzatorno povećavaju dubinu inhalacija. Promene u sastavu cigareta smanjuju uticaj karcinogenih policikličkih aromatičnih ugljovodonika koji indukuju nastanak skvamoznog karcinoma bronha, a povećavaju uticaj karcinogenih

N-nitrozamina, koji indukuju nastanak adenokarcinoma bronha (18,19,20).

Rano otkrivanje karcinoma bronha

Preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha je među najlošijima u odnosu na druge malignitete. Smatra se da je 5-godišnje preživljavanje obolelih od karcinoma bronha, uključujući sve stadijume bolesti, samo oko 16%. Nakon postavljanja kliničke dijagnoze nemikrocelularnog karcinoma bronha, preživljavanje je direktno uslovljeno stadijumom bolesti. Iako bolesnici sa najranijim stadijumom bolesti (IA) uz hiruršku resekciju mogu imati 5-godišnje preživljavanje oko 75%, ono se značajno smanjuje povećanjem stadijuma oboljenja, tako da 5-godišnje preživljavanje za IB stadijum iznosi 71%, za IIA stadijum 58%, za IIB stadijum 49%, a manje od 25% za III i IV stadijum bolesti (21). Glavni razlog lošeg preživljavanja bolesnika sa karcinomom bronha jeste kasno otkrivanje bolesti odnosno postavljanje dijagnoze u uznapredovalom stadijumu bolesti kada hirurška resekcija više nije moguća. Većina novootkrivenih bolesnika se nalazi u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadijumu bolesti (40% u IV stadijumu, a 30% u III stadijumu) (22). S obzirom na ove obeshrabrujuće podatke, u poslednjih 40-ak godina, sprovedena su mnoga istraživanja u cilju pronalaženja optimalne metode za rano otkrivanje karcinoma bronha.

Prve kliničke studije su istraživale ulogu RTG snimanja grudnog koša sa ili bez citološke analize sputuma u skriningu karcinoma bronha. U periodu od 1950. do 1960.g. sprovedene su 4 nerandomizovane studije koje su se bavile ovim pitanjem. Jedina randomizovana studija koja je procenjivala RTG snimanje grudnog koša kao skrining metodu karcinoma bronha je sprovedena 1960.g. u Londonu i uključila je gotovo 55000 ispitanika. U ovoj studiji je upoređivana upotreba RTG snimanja grudnog koša svakih 6 meseci tokom 3 godine i RTG snimanja grudnog koša na početku i na kraju trogodišnjeg perioda. Postavljanje dijagnoze i procenat resekcija je bio viši u grupi koja je češće bila podvrgnuta RTG snimanju grudnog koša, ali se stopa mortaliteta karcinoma bronha nije značajno razlikovala između pomenutih grupa (23,24).

Nacionalni institut za karcinom (NCI) je u ranim 1970-im godinama inicirao kooperativni program za ranu detekciju karcinoma bronha u tri različite institucije: Memorial Sloan-Kettering centar za karcinom, Johns Hopkins univerzitet i Mayo klinika.

Hopkins i Memorial studija su imale slične dizajne. Svaki od centara je uključio 10000 muškaraca starosti 45 godina ili više, sa istorijom pušenja cigareta od 1 kutije dnevno tokom bar jedne godine. Svi ispitanici su skriningovani primenom RTG snimanja grudnog koša jedanput godišnje, a randomizovani su ili u grupu u kojoj je rađena i citološka analiza sputuma svaka 4 meseca ili u grupu u kojoj sputum nije bio ispitivan. Iako je skriningom otkriven najveći broj karcinoma bronha u I stadijumu bolesti, koji su inicijalno pokazali bolje preživljavanje, nije zabeležena statistički značajna razlika među grupama u odnosu na broj otkrivenih karcinoma bronha i u odnosu na mortalitet. Dizajn studije sprovedene na Mayo klinici je bio nešto drugačiji. Kontrolna grupa je ispitivana standardnom metodom na Mayo klinici, a to je RTG snimanje grudnog koša i citološka analiza sputuma jedanput godišnje. U ispitivanoj grupi je skrining sproveden RTG snimanjem grudnog koša i citološkom analizom sputuma svaka 4 meseca. Kao ni u prethodno navedene dve studije, ni u ovoj nije bilo statistički značajne razlike među grupama u odnosu na mortalitet. Ipak, u ispitivanoj grupi je otkriven veći broj karcinoma bronha sa višim procentom lokalizovane bolesti koja je bila pogodna za kurativnu hiruršku resekciju (23,24).

Slična studija je sprovedena u Čehoslovačkoj. Preko 6300 muškaraca je bilo randomizovano ili u grupu koja je ispitivana RTG snimanjem grudnog koša i citološkom analizom sputuma svakih 6 meseci tokom 3 godine ili u kontrolnu grupu koja je ispitivana RTG snimanjem grudnog koša i citološkom analizom sputuma pri ulasku u studiju i na kraju trogodišnjeg perioda. Ispitanici pogodni za uključivanje u ovu studiju su bili muškarci, starosti od 40 do 64 godina, koji su bili aktuelni pušači sa bar 150000 cigareta popušenih tokom života što je otprilike oko 20 kutija godišnje. Slično kao u Mayo projektu, veći broj karcinoma bronha je otkriven u grupi ispitanika koja je bila podvrgnuta češćim skrining procedurama sa većim brojem obolelih u ranijem stadijumu bolesti. Nažalost, sličan broj uznapredovalih stadijuma bolesti je zabeležen u obe grupe. Nije registrovana razlika u mortalitetu uzrokovanom karcinomom bronha kao ni u mortalitetu uzrokovanom drugim bolestima i stanjima tokom inicijalnog i trogodišnjeg perioda kao ni nakon perioda praćenja (25). Kako nijedna od navedenih studija nije uključila grupu ispitanika koja nije skriningovana RTG snimanjem grudnog koša, sam značaj RTG snimanja je i dalje ostao upitan.

Randomizovana studija PLCO (Prostate, Lung, Colorectum, Ovarian) koja je započeta 1993.g. je uključila 150000 ispitanika koji su randomizovani ili u grupu kod koje je sprovedeno RTG snimanje grudnog koša jedanput godišnje ili uobičajno standardno ispitivanje tokom 3 godine, a potom su praćeni do završetka studije (srednji period praćenja je iznosio skoro 12 meseci). Neophodno je napomenuti da je u grupi koja je bila podvrgnuta standardnom ispitivanju bilo oko 11% ispitanika kojima je u okviru rutinskog fizikalnog pregleda urađeno i RTG snimanje grudnog koša. Rezultati su pokazali jednak broj otkrivenih karcinoma bronha u obe grupe bez statistički značajne razlike u distribuciji stadijuma bolesti (26).

Na osnovu iznetih podataka, studije za skrining karcinoma bronha nisu pokazale poboljšanje u odnosu na mortalitet upotrebom bilo RTG snimanja grudnog koša bilo citološke analize sputuma. Takođe se može zaključiti da je sprovedenim istraživanjima dokazano da periodični skrining karcinoma bronha korišćenjem RTG snimanja grudnog koša dovodi do povećanog otkrivanja karcinoma bronha u ranom stadijumu i do povećanja stope resektabilnosti, ali ne i do smanjenja mortaliteta. Jedno od objašnjenja za ovako paradoksalnu činjenicu jeste niska senzitivnost RTG snimanja u otkrivanju malih plućnih nodulusa. Iz tog razloga, centralno mesto u ranom otkrivanju karcinoma bronha preuzeo je niskodozni CT grudnog koša (LDCT).

Prednosti LDCT proizilaze iz njegove mogućnosti za detaljnijom evaluacijom celog plućnog parenhima sa višom rezolucijom u odnosu na RTG snimanje. LDCT koristi niske doze zračenja koje značajno redukuju izlaganje zračenju, ali i zadržavaju dovoljno rezolucije neophodne za detekciju malih nodularnih zasenčenja u plućima.

Do sada je sprovedeno nekoliko prospektivnih opservacionih kohortnih studija koje su procenjivale LDCT kao metodu skrininga karcinoma bronha. Mayo klinika je 1999.g. započela prospektivnu LDCT skrining studiju visokorizičnih ispitanika. LDCT je urađen na početku studije, a potom jedanput godišnje tokom naredne 4 godine. Kod više od 50% ispitanika je na inicijalnom pregledu detektovan nodulus, a u 22% ispitanika je on detektovan na narednim pregledima. Nodulusi su detektovani u 74% ispitanika za 5-godišnji period izvođenja studije. Lažno pozitivni rezultati za sve noduluse su bili prisutni u 92% slučajeva, a za noduluse dijametra većeg od 4 mm u 96% slučajeva. Karcinom bronha je dokazan u 66 (41%) ispitanika, a 61% karcinoma otkrivenih LDCT-om je bilo u I

stadijumu bolesti (27). Studija ELCAP (Early Lung Cancer Action Program) je evaluirala 1000 visokorizičnih ispitanika sa inicijalno urađenim LDCT-om i RTG snimkom grudnog koša. Utvrđeno je da je LDCT imao značajno veću senzitivnost u otkrivanju plućnih nodulusa u odnosu na RTG snimak. U ispitivanju I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program) je obuhvaćeno 31567 asimptomatskih ispitanika, starosti preko 40 godina, sa prisutnim rizikom za karcinom bronha (pušenje cigareta ili profesionalna izloženost) koji su skriningovani sa LDCT-om, inicijalno i nakon godinu dana, sa incidencom praćenja od 7 do 18 meseci. Dijagnoza je postavljena kod 484 ispitanika, pri čemu je njih 412 bilo u I stadijumu. Rezultati ovog ispitivanja ukazuju na visok procenat otkrivenih I stadijuma bolesti (85%) upotrebom LDCT-a, sa procenjenim 10-godišnjim preživljavanjem od 92% za I stadijum bolesti ukoliko je hirurška resekcija urađena unutar mesec dana od postavljanja dijagnoze. Može se zaključiti da godišnja upotreba LDCT-a može otkriti karcinom bronha koji je kurabilan, ali ovo ispitivanje nije randomizovano, srednje vreme praćenja je iznosilo svega 40 meseci i manje od 20% ispitanika je opservirano duže od 5 godina (24,28). Trenutno se sprovodi nekoliko studija koje evaluiraju skrining karcinoma bronha upotrebom LDCT-a. NELSON (Netherlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek) je holandsko-belgijska randomizovana klinička studija bazirana na populaciji koja poredi LDCT sa standardnim postupkom za skrining (29).

Nacionalni institut za karcinom (NCI) je 2002.g. započeo sprovođenje prospektivnog randomizovanog ispitivanja za skrining karcinoma bronha pod nazivom NLST (National Lung Screening Trial) koje je poredilo upotrebu LDCT-a jedanput godišnje sa upotrebom RTG snimanja grudnog koša takođe jedanput godišnje, inicijalno i tokom naredne 2 godine (ukupno 3 pregleda). Uključeno je 53454 visokorizičnih ispitanika, starosti od 55 do 74 godina, sa istorijom pušenja cigareta od bar 30 pack/year, što predstavlja jedinicu kojom se kvantifikuje pušenje cigareta i označava broj kutija cigareta koje se popuše dnevno puta broj godina pušenja, ili bivši pušači koji su prestali da puše u poslednjih 15 godina. Sve skrining procedure su bile završene do sredine 2007.g. Oktobra 2010.g., odbor za monitoring bezbednosti podataka je zaključio da je postignut primarni cilj studije, te je ista obustavljena. Skrining testovi su se smatrali pozitivnim ukoliko je postojao nalaz suspektan na karcinom bronha (detektovan nodulus najmanje 4

mm u prečniku ili neka druga abnormalnost koja je bila suspektna na karcinom bronha). Tokom 3-godišnjeg pregleda, 24% ispitanika u grupi skriningovanoj sa LDCT-om je imalo pozitivan nalaz u odnosu na grupu skriningovanu sa RTG snimanjem grudnog koša gde je pozitivan nalaz bio prisutan u 16% ispitanika. U grupi ispitanika sa LDCT-om je otkriveno tri puta više klinički značajnih abnormalnosti izuzimajući karcinom bronha. Incidenca karcinoma bronha je bila za 13% viša u grupi sa LDCT-om u odnosu na grupu sa RTG snimanjem. Većina karcinoma bronha otkrivenih LDCT-om i RTG snimanjem je bila u početnom stadijumu bolesti, ali je ova distribucija bila više u korist grupe ispitivane sa LDCT-om. Adenokarcinom i skvamozni karcinom su bili najčešći tipovi nemikrocelularnog karcinoma nađeni u obe grupe. Nažalost, najagresivniji karcinom bronha, mikrocelularni karcinom, nije bio otkriven u ranom stadijumu ni u jednoj grupi. Na osnovu rezultata NLST, u grupi ispitivanih sa LDCT-om, njih 356 je umrlo od karcinoma bronha, dok je u grupi ispitivanih sa RTG snimanjem, njih 443 umrlo od karcinoma bronha. Na osnovu iznetih podataka, zaključeno je da godišnja upotreba LDCT-a smanjuje relativni rizik od smrtnog ishoda uzorokovanog karcinomom bronha za 20%. Šansa za smrtnim ishodom uzrokovanim karcinomom bronha je bila 0,33% manja za vreme istraživanja u LDCT grupi (87 izbegnutih smrtnih ishoda u odnosu na 26722 skriningovana ispitanika). Ovi NLST rezultati upućuju da je, ako se želi prevenirati jedan smrtni ishod uzrokovan karcinomom bronha, potreban skrining 320 visokorizičnih ispitanika upotrebom LDCT-a (22,27,30,31).

Benefiti LDCT- su:

1. smanjenje mortaliteta uzrokovanog karcinomom bronha ili poboljšanje u nekom drugom onkološkom ishodu
2. poboljšanje kvaliteta života zbog skrininga i ranog otkrivanja karcinoma
3. otkrivanje bolesti, sem karcinoma bronha, koje zahtevaju lečenje (22,32,33)

Ograničenja LDCT-a su:

1. lažno pozitivni nalazi koji vode u nepotrebne dijagnostičke i invazivne procedure (uključujući hirurgiju), povećavaju troškove i smanjuju kvalitet života
2. lažno negativni nalazi koji mogu odložiti dijagnostiku i sprovođenje adekvatnog lečenja
3. izlaganje zračenju
4. visoka cena (22,31)

Utvrđeno je da LDCT otkriva i maligne i benigne nekalcifikovane noduluse, dijametra 4 mm ili više, koji se kasnije smatraju lažno pozitivnim. U sprovedenim studijama je u proseku po jednom skrining snimanju detektovano 20% nodulusa, ali je taj broj varirao od 3-30% u randomizovanim kontrolisanim studijama do 5-51% u kohortnim studijama. Većina studija je prijavila da je više od 90% nodulusa bilo benigno. U NLST, procenat detekcije nodulusa se nije smanjio sve do trećeg pregleda. U tom pregledu, protokol studije je dozvolio da se zanemare nodulusi koji su bili prisutni u prethodnim pregledima (22). U NLST, stopa lažno pozitivnih nalaza je iznosila 96,4% za grupu ispitanika skriningovanih LDCT-om (27). Kumulativni rizik od lažno pozitivnog rezultata je iznosio 33% za ispitanike koji su se podvrgli skriningu karcinoma bronha sa 2 uzastopna godišnja pregleda (34). Na osnovu navedenog se može zaključiti da LDCT ima visoku stopu senzitivnosti, ali nisku stopu specifičnosti. Ovi lažno pozitivni rezultati dobijeni u NLST su verovatno posledica postojanja benignih intrapulmonalnih limfnih čvorova i nekalcifikovanih granuloma (27). Rezultati dobijeni u NLST pokazuju da je u grupi ispitanika skriningovanih LDCT-om otkriveno 40% karcinoma bronha u IA stadijumu bolesti, 12% u IIIB stadijumu bolesti i 22% u IV stadijumu bolesti. Nasuprot ovome, u grupi ispitanika skriningovanih RTG snimanjem grudnog koša je otkriveno 21% karcinoma bronha u IA stadijumu bolesti, 13% u IIIB stadijumu i 36% u IV stadijumu bolesti. Ovi podaci ukazuju na činjenicu da LDCT smanjuje broj novootkrivenih slučajeva uznapredovalog karcinoma bronha i stoga može smanjiti i morbiditet uzrokovan lečenjem (25).

Efektivna doza zračenja upotrebom LDCT-a je procenjena na 1,5 mSv po pregledu. Dijagnostički CT sa efektivnom dozom od oko 8 mSv ili PET CT sa efektivnom dozom od oko 14 mSv, koji se koriste za dalju dijagnostiku otkrivenih lezija, značajno povećavaju izlaganje zračenju. Procenjeno je da su ispitanici u NLST primili oko 8 mSv tokom sprovođenja studije u vremenskom periodu od 3 godine, uključujući i skrining i dijagnostičke procedure. Korišćenjem NLST podataka, predviđeno je da oko jedan smrtni ishod od karcinoma bronha može biti uzrokovan zračenjem od sprovedene imaging metode na 2500 skriningovanih ispitanika. Na osnovu dobijenih rezultata, benefit u prevenciji smrtnog ishoda od karcinoma bronha u NLST je veći od rizika od zračenja, koji postaje manifestan tek 10 do 20 godina kasnije (22).

Detaljna procena kost-efektivnosti LDCT-a kao skrining procedure je planirana korišćenjem podataka iz NLST. U ove troškove će biti uračunati ne samo troškovi skrininga i dalje evaluacije pozitivno skriningovanih, nego i troškovi evaluacija koje su sprovedene u skriningovanih ispitanika, a koji su imali druge abnormalnosti ili su ušli u medicinski sistem kao posledica skrininga. Cena LDCT-a je u 2011. g. iznosila oko 527\$, a procenjen broj visikorizičnih osoba pogodnih za skrining karcinoma bronha, na osnovu NLST podataka, iznosi oko 7 miliona. U zavisnosti od stope skrininga (50-75%), procenjuje se da su godišnji troškovi u SAD-u za skrining karcinoma bronha oko 1,3 do 2 biliona dolara (35).

Skrining karcinoma bronha je, prema panelu NCCN (National Comprehensive Cancer Network), opravdan samo kod visikorizičnih ispitanika, a to su:

1. osobe starosti 55 do 74 godina koje su aktivni pušači sa preko 30 pack/year ili bivši pušači sa preko 30 pack/year koji su prestali da puše u poslednjih 15 godina

2. osobe starosti preko 50 godina koje su aktivni pušači sa preko 20 pack/year uz jedan dodatni riziko faktor (istorija maligniteta, istorija bolesti pluća – hronična opstruktivna bolest pluća i plućna fibroza, porodična istorija karcinoma bronha, izlaganje radonu i profesionalna ekspozicija - arsen, hrom, azbest, nikl, kadmijum, berilijum, silicijum, isparavanja dizela, dim uglja i čađ)

Skrining karcinoma bronha se preporučuje za navedene visikorizične ispitanike jedanput godišnje tokom 2 godine (36).

ZAKLJUČAK

1. U XX veku je došlo do dramatičnog porasta incidence i mortaliteta karcinoma bronha u svetu. Praćenjem globalne situacije, registrovan je porast incidence obolelih žena i porast udela adenokarcinoma u distribuciji histoloških tipova karcinoma bronha. U odnosu na skrining karcinoma bronha, niskodozni CT se pokazao efikasnim, ali će prelazak iz domena istraživanja na svakodnevnu praksu zahtevati skrining podobne visikorizične populacije i kost-efektivnu evaluaciju otkrivenih nodulusa. I pored svih pokušaja iznalaženja najpogodnije skrining metode za rano otkrivanje karcinoma bronha, nikako ne treba zanemariti ogromni značaj prevencije pušenja kao i značaj poboljšanja efikasnosti antitumorske terapije.

LITERATURA

1. McErlan A, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Roentgenol.* 2011; 46 (3):173-177.
2. Samet JM, Alberg AJ, Ford JG. Epidemiology of lung cancer and mesothelioma. *Eur Respir Mon.* 2009; 44: 349-391.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed on 10 August 2012.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2012. Jul 3. doi: 10.1002/ijc.27711. [Epub ahead of print].
5. Cetin K, Ettinger DS, Hei YJ, O'Malley CD. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol.* 2011; 3: 139-148.
6. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: Suppl. 3, 29S-55S.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemio logysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf> Accessed on 15 August 2012.
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 10-29.
9. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2010. Beograd, 2011.
10. Cancerresearchuk.org. London; Cancer Research UK; Lung cancer statistics (updated 19 September 2011, last accessed 12 August 2012). Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/world/lung-cancer-world/>
11. Cancerresearchuk.org. London; Cancer Research UK; Lung cancer statistics (updated 13 April 2012; last accessed 10 August 2012). Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-Info/cancerstats/types/lung/incidence/>
12. Cancerresearchuk.org. London; Cancer Research UK; Lung cancer statistics (updated 22 March 2012; last accessed 10 August 2012). Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-Info/cancerstats/types/lung/mortality/>
13. Kamangar F, Dores MG, Anderson FW. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 24 (14): 2137-2150.
14. Choi M, Craft B, Geraci SA. Surveillance and monitoring of adult cancer survivors. *Am J Med.* 2011; 124(7): 598-601.

15. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(4):212-236.
16. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Annals of Oncology*, 2012; 23: 1044–1052.
17. Perin B. Nemikrocelularni karcinom bronha. Monografija medicinskog fakulteta Novi Sad. 1999
18. Burns MD, Anderson MC, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control.* 2011; 22:13–22.
19. Montesinos J, Bare M, Dalmau E, Saigi E, Villace P, Nogue M et al. The Changing Pattern of Non-Small Cell Lung Cancer Between the 90th and 2000th Decades. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2011; 5: 24-30.
20. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP and Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int. J. Cancer*, 2005; 117: 294–299.
21. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposal for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 593-602.
22. Bach P, Mirkin NJ, Oliver KT, Azzoli GC, Berry AD, Brawley WO et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer, *JAMA*, 2012; 307(22): 2418-2429.
23. Athey LV, Tod MA, Suckling R, Rogers KT. Diagnosis of Lung Cancer – Improving Survival Rates. *European Oncology*, 2012; 6 (2): 26-30.
24. Grosu BH, Eapen AG, Jimenez AC, Morice CR, Ost D. Lung cancer screening: making the transition from research to clinical practice. *Curr Opin Pulm Med*, 2012; 18: 295–303.
25. Kubik AK, Parkin DM, Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer.* 2000;89(11 Suppl):2363-8.
26. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by Chest Radiograph and Lung Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Randomized Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2011;306(17):1865-1873.
27. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology.* 2005;235(1):259-65.
28. The International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med*, 2006; 355 (17): 1763-1771.
29. Van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *International Journal of Cancer.* 2007;120(4):868-74.
30. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology*, 2011; 258 (1): 243-253.
31. The National Lung Screening Trial Research Team . Baseline Characteristics of Participants in the Randomized National Lung Screening Trial. *JNCI*, 2012; 102 (23): 1771-1779.
32. Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Cancer Screening Trial (NLST). *J Med Screen* 2011; 18: 109-111.
33. Jett JR, Midhun DE. Screening for lung cancer: for patients at increased risk for lung cancer, it works. *Ann Intern Med* 2011; 155: 540-542
34. O'Connor TG, Hatabu H. Lung Cancer Screening, Radiation, Risks, Benefits, and Uncertainty *JAMA*, 2012; 307(22): 2434-2435.
35. Croswell JM, Baker SG, Marcus PM, et al. Cumulative incidence of false positive test results uin lung cancer screening: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 152: 505-512.
36. Goulart BH, Bensink ME, Mummy DG, Ramsey SD. Lung cancer screening with low-dose computed tomography: costs, national expenditures, and cost-effectiveness. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 267-275.
37. National Cancer Comprehensive Network. NCCN guidelines version 1. 2013. Lung Cancer Screening. Available from : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf. Accessed on 25 August 2012.



ULOGA MOLEKULARNE BIOLOGIJE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU KARCINOMA BRONHA

Bojan Zarić, Vladimir Stojšić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U poslednjih nekoliko godina dokazano je da nemikrocelularni karcinom bronha (NSCLC) poseduje niz molekularno-patoloških karakteristika koje imaju veliki uticaj na karcinogenezu i odgovor na molekularnu terapiju. Razumevanje molekularne etiologije ove bolesti može doprineti adekvatnom odabiru terapije i poboljšanju ishoda lečenja NSCLC. Nekoliko molekularnih aletracija nađenih u NSCLC označene su kao „pokretačke mutacije“ koje se nalaze u osnovi procesa karcinogeneze NSCLC. U ove „pokretačke mutacije“ ubrajaju se: mutacije u nivou gena za receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR), gena za Kirsten-rous ptičji sarkom (KRAS), i inverzija hromozoma 2p koja stvara fuzionisani EML4-ALK gen (echinoderm microtubule-associated protein-like4 sa anaplastic lymphoma kinase) poznatiji kao mutirani gen kinaze anaplastičnog limfoma (ALK). Ključni signalni putevi u karcinogenezi NSCLC grupisani su oko sistema RAS/RAF/MEK (mitogen-activated protein kinase) koji kontroliše ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju i preživljavanje i PI3K/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) sistema koji je uglavnom odgovoran za kontrolu apoptoze ćelija. Veliki značaj imaju i sistem kinaze mezenhimno-epitelne tranzicije (MET) kao i receptor insulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1R). Svi ovi sistemi danas su definisani ciljevi brojnih molekularnih lekova koji se u rutinske ili studijske svrhe upotrebljavaju u lečenju karcinoma bronha. Mikrocelularni karcinom bronha (SCLC) deli iste signalne puteve sa NSCLC, ali su interakcije tih signalnih sistema daleko komplikovanije, stoga je i efekat molekularnih lekova kod SCLC veoma ograničen. Poznavanjem signalnih sistema, pokretačkih mutacija, ciljnih gena i njihovih produkata moguće je odabrati najadekvatniju terapijsku opciju za određenog pojedinačnog bolesnika. Ovo je osnova personalizovane terapije karcinoma bronha. U bliskoj budućnosti definitivna dijagnoza pojedinih tipova karcinoma bronha podrazumevati će i tačan genetski profil tumora. Na ovaj način svaki bolesnik sa uznapredovalim NSCLC imaće mogućnost da primi odgovarajuću kombinaciju hemioterapije, molekularne terapije i radioterapije.

Ključne reči: Ciljana terapija; EGFR; molekularna terapija; nemikrocelularni karcinom bronha

Pneumon 2012; 49 (1-2):19 - 36

Ass. dr sci. med. Bojan Zarić, Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

UVOD

Karcinom bronha je vodeći uzrok malignitetima uzrokovanog mortaliteta u svetu. U Sjedinjenim

Američkim Državama nemikrocelularni karcinom bronha (NSCLC) čini oko 85% svih karcinoma bronha (1). Većina bolesnika se u momentu dijagnosti nalazi ili u loklno uznapredovalom

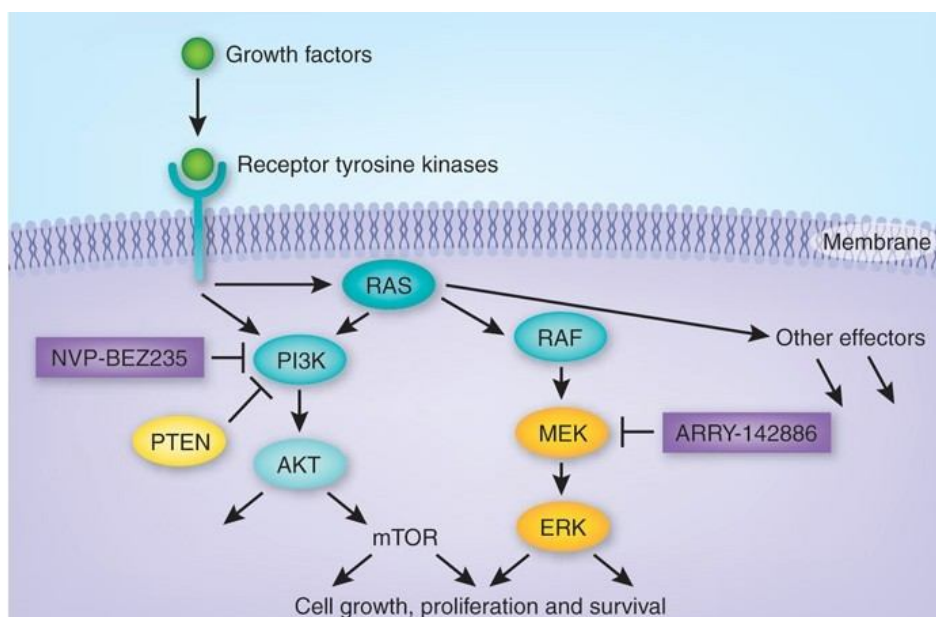
stadijumu (III) ili u stadijumu metastatske bolesti (IV), kada je petogodišnje preživljavanje manje od 10% odnosno 5%, respektivno (2). Iako su platinski režimi (dubleti) još uvek standardna terapija njihov efekat je skroman, odgovor na terapiju (response rate – RR) iznosi od 17%-32%, preživljavanje bez progresije (progression free survival – PFS) je od 3.1-5.5 meseci a ukupno preživljavanje (overall survival – OS) od 7.4-11.3 meseci (3-6). Tokom preošte tri decenije ukupno petogodišnje preživljavanje kod stadijuma III i IV NSCLC nije se značajno menjalo. Pojavom molekularne (ciljane) terapije došlo je do unapređenja i poboljšanja kliničkog toka karcinoma bronha, sa poboljšanjem PFS i OS naročito kod bolesnika kod kojih tumor ima određene molekularne odnosno genetske karakteristike. Promena hemioterapijskih opcija kao posledica poznavanja genetike tumora, kao na primer terapija održavanja ili kombinovanje molekularne terapije i hemioterapije dodatno su unapredile preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha (7-10).

Istraživanja molekularne osnove i signalnih puteva karcinogeneze NSCLC otkrila su čitav niz molekularnih puteva čija je regulacija poremećena tokom neoplastične transformacije ćelija. U jednoj od najznačajnijih studija koju je objavio Blanco 2009 godine (11) a koja se uzima kao temeljna studija molekularne genetike karcinoma bronha, potvrđeno je da 98% ćelijskih linija karcinoma bronha ima alteraciju u barem jednom od navedenih gena: TP53 (79%), CDKN2A (59%), RB1 (35%), STK11 (27%), MYC familija (20%), KRAS (81%), PTEN (11%), PIK3CA (8%), EGFR (7%), NRAS (6%), MET (5%), BRAF (2%), HER2 (2%), itd. Interesantno je što i u ćelijskim linijama iz ove studije EGFR, HER2, BRAF, KRAS i NRAS predominantno postoje kod adenokarcinoma. PIK3CA je podjednako prisutan i kod NSCLC i SCLC. Pojedinačne mutacije bile su prisutne u 28% ćelijskih linija karcinoma bronha, po dve mutacije nađene su u 26% linija dok je prisustvo tri paralelne

mutacije potvrđeno u 3% ćelijskih linija. Ovaj zaključak je od velikog kliničkog značaja za buduću dijagnostiku karcinoma bronha. U nekim velikim svetskim centrima unazad nekoliko godina tkivo karcinoma bronha testira se na barem tri najučestalije mutacije, u najvećem broju slučajeva to su EGFR, KRAS i EML4-ALK.

Sa kliničkog stanovišta, najvažnije sa svakodnevnu kliničku praksu je poznavanje najučestalijih pokretačkih mutacija (EGFR, KRAS i EML4-ALK fuzioni geni), i ostalih ključnih signalnih puteva karcinoma bronha kao što su već pomenuti RAS/RAF/MEK, fosfoinozimid3-kinaza (PI3K)/AKT/mTOR, MET kinaza i IGF-1R. Na slici 1 prikazan je deo signalnih puteva kod karcinoma bronha (11-16).

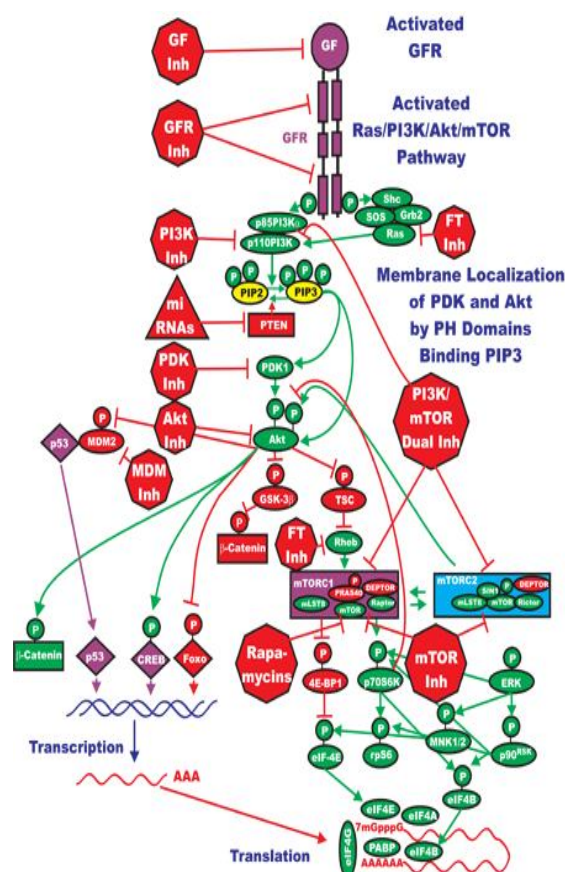
Uticaj određenih karakteristika bolesnika: pušački status, uzrast, etnička odnosno rasna pripadnost i pol na svaku od ovih mutacija je veoma različit. Ove karakteristike mogu imati prognostički značaj. Inhibitori koji ometaju signalne puteve u ćelijama karcinoma bronha dovode do stvaranja novih terapijskih agenasa koji su u najmanju ruku komplementarni sa tradicionalnim (uglavnom platinskim) terapijskim režimima. Razvoj molekularne ciljane terapije u potpunosti zavisi od kliničkih studija u kojima se ispituje dejstvo ovih lekova i njihovih kombinacija. Obzirom da je jedini pomak u terapijskom pogledu kod NSCLC urađen upravo upotrebom ovih novih lekova najveća stručna udruženja lekara koji se bave karcinomom bronha kao prvu i primarnu terapijsku opciju savetuju uključivanje bolesnika u kliničku studiju sa nekim od ovih lekova.



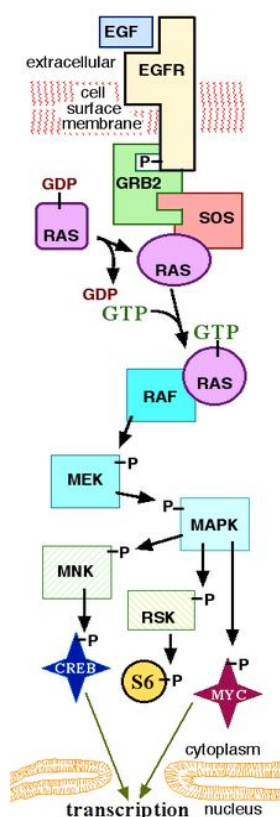
Slika 1. Deo signalnih puteva kod karcinoma bronha, sistem TK i dva najvažnija nishodna signalna puta

RECEPTOR EPIDERMALNOG FAKTORA RASTA (EGFR)

EGFR (takođe poznat i kao HER1 i ErbB1) je je receptor tirozin kinaze (TK), molekularne težine 170-kDa. On je jedan od ukupno četiri strukturalno povezana člana ErbB familije transmembranskih tirozin kinaza, koju pored njega sačinjavaju HER2, HER3 i HER4. EGFR-om posredovana signalizacija aktivira dva osnovna puta u karcinogenezi solidnih tumora: PI3K/AKT/mTOR signalni put koji igra glavnu ulogu u kontroli apoptoze (Slika 2.) i RAS/RAF/MEK/MAPK signalni put (Slika 3.) ili put mitogen-aktiviranih kinaza važan za proliferaciju ćelija. Ova dva puta zajedno kada su aktivirani kontrolišu proliferaciju malignih ćelija, ćelijski rast, invaziju, metastatski potencijal, apoptozu i tumorsku angiogenezu. Prekomerna ekspresija EGFR, kao jedan od najrelevantnijih terapijskih ciljeva, nađena je u oko 40%-80% bolesnika s NSCLC i ona korelira sa lošom prognozom (12,13).



Slika 2. PI3K/AKT/mTOR nishodni put signalizacije koji se pokreće vezivanjem liganda na EGFR



Slika 3. RAS/RAF/MEK/MAPK signalni put ili put mitogen-aktiviranih kinaza važan za proliferaciju ćelija

EGFR inhibitori (EGFR tirozin kinaza inhibitori – TKI; EGFR antitela) u prvoj liniji terapije NSCLC

EGFR tirozin kinza inhibitori (TKI)

EGFR TKI kao cilj imaju intracelularni TK domen EGFR, blokirajući na taj način nishodni deo signalnog puta receptora. Gefitinib i erlotinib su prva generacija EGFR TKI koji selektivno ciljaju EGFR. To su oralno raspoloživi sintetski anilinokvinazolini koji selektivno i reverzibilno sprečavaju vezivanje i autofosforilaciju adenozin trifosfata (ATP) EGFR tirozin kinaze (14). Preklinički podaci na ćelijskim linijama karcinoma bronha pokazali su da 75% ćelijskih linija (98/131 NSCLC linija) nije osetljivo na erlotinib, 20% pokazuje minimalnu inhibiciju rasta a 5% ćelijskih linija NSCLC ima predominantnu senzitivnost na ovaj lek. EGFR mutacija je potvrđena u svim visoko senzitivnim ćelijskim linijama kada je takođe potvrđena statistički značajna korelacija između EGFR mutacije i odgovora na terapiju TKI ($p < 0.001$) (15). Najčešće mutacije u somatskom domenu EGFR koje dovode

do dobrog odgovora na terapiju TKI su: delecija na egzonu 19, egzon 21 L858R mutacija i egzon 18 G719X mutacija. Sa druge strane egzon 20 T790M mutacija je glavni nosioc rezistencije na EGFR TKI.

U kliničkim studijama EGFR TKI smatraju se izuzetno moćnim i efikasnim molekularnim lekovima za metastatski NSCLC. U Iressa Pan-Asian studiji (IPASS), koja je bila faza III kliničkog ispitivanja, procenjivana je efikasnost, sigurnost i podnošljivost gefitiniba (250 mg/dan, oralno) u poređenju sa carboplatinum-om (AUC 6 svake tri nedelje) i paclitaxel-om (200 mg/m² na tri nedelje). Lečenje je primenjeno kao prva linija hemioterapije u klinički selektovanoj populaciji od 1217 bolesnika azijske etničke pripadnosti, sa adenokarcinomom bronha koji nisu pušači (< od 100 popušanih cigareta u životu) ili imaju status lakog pušača (prestanak pušenja pre > od 15 godina i pušenje < od 10 PCKY) (16). U grupi bolesnika lečenih gefitinibom došlo je do statistički značajnog poboljšanja PFS u poređenju sa kontrolnom grupom lečenom hemioterapijom (hazard ratio - HR 0.741; $p < 0.001$). EGFR mutacioni status bio je pozitivan u 261 bolesnika (59.7%) i korelirao je sa dužim PFS (HR 0.48; 95% interval poverenja – CI 0.36-0.64; $p < 0.0001$). Sa druge strane, EGFR negativni bolesnici kod kojih tumor nije nosioc mutacije i koji poseduju „divlji tip“ (wild type) receptor nemaju isti efekat terapije gefitinibom. Bolesnici sa divljim tipom receptora koji su lečeni kombinacijom carboplatinum-a i paclitaxel-a imali su duži PFS (HR, 0.48; $p < 0.0001$). Ovakav rezultat studije potvrdio je da je osnovna determinanta odgovora na terapiju gefitinibom pozitivna mutacija u domenu EGFR. Dugoročnim praćenjem ovih bolesnika potvrdilo se da ipak nema značajne razlike u ukupnom preživljavanju između ove dve grupe bolesnika (HR 0.9; 95% CI 0.79-1.02; $p = 0.109$). Ukupno preživljavanje iznosilo je 18.8 meseci u grupi lečenoj gefitinibom i 17.4 meseca u grupi lečenoj hemioterapijom. Analizom podgrupe bolesnika koji su nosioci EGFR mutacije takođe nije ustanovljeno sastistički bolje ukupno preživljavanje u odnosu na kontrolnu grupu (17,18). Ipak treba imati u vidu da ovakav nedostatak statistički značajno boljeg preživljavanja može biti uzrokovan velikim brojem bolesnika koji su sa pozitivnom mutacijom EGFR lečeni u kontrolnoj grupi, a po završetku prve linije ipak u toku druge linije terapije dobili gefitinib. Ukupno preživljavanje stoga i ne može biti objektivan cilj ove studije i preživljavanje do progresije (PFS) je uzeto u obzir kao valjan parametar efikasnosti terapije gefitinibom. U First-SIGNAL studiji koja je evaluirala 313 Koreanskih

bolesnika, nepušača sa adenokarcinomom bronha stadijuma IIIB/IV gefitinib je ispitivan u prvoj liniji hemioterapije. Bolesnici su randomizovani u ispitivanu grupu koja je dobijala gefitinib i kontrolnu grupu koja je dobijala kombinaciju cisplatin i gemcitabin. Iako ni u ovoj studiji nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljavanju, preživljavanje do progresije bilo je značajno duže u grupi bolesnika sa pozitivnim mutacijama EGFR. Takvo poboljšanje PFS se nije videlo u kontrolnoj grupi lečenoj gemcitabinom i cisplatinom (19). Tirozin kinaza inhibitori, erlotinib i gefitinib imaju još jednu veliku prednost u prvoj liniji hemioterapije kod EGFR pozitivnih bolesnika a to su neznatni neželjeni efekti (u poređenju sa konvencionalnom hemioterapijom), dakle u komparaciji sa standardnom hemioterapijom podnošljivost ovih lekova ima velike prednosti. Najčešća neželjena dejstva su osipa po koži, dijareja i u izolovanim slučajevima mukozitis. Četiri dodatne studije koje su evaluirale terapiju TKI i biomarkere kod NSCLC pokazale su značajno duži PFS kod bolesnika sa EGFR mutacijom: North-East Japan Study Group (NEJ002), West Japan Oncology Group (WJTOG3405), Chinese Thoracic Oncology Group (C-TONG; OPTIMAL studija) i The European Tarceva (erlotinib) vs. Chemotherapy studija (EORTC) (Tabela 1) (20-23). EORTC studija u kojoj je erlotinib ispitivan u prvoj liniji hemioterapije kod bolesnika sa EGFR pozitivnim NSCLC naspram kombinacije cisplatin-a i docetaxel-a ili carboplatin-a i gemcitabin-a. EORTC studija je obustavljena pre vremena zbog postizanja pozitivnog efekta i postizanja statistički značajnog PFS-a (HR 0.37, 95% CI 0.25-0.54; $p < 0.0001$).

Analizirane sve zajedno, velike faza III kliničke studije podržavaju upotrebu EGFR TKI kao terapiju izbora u prvoj liniji hemioterapije kod bolesnika sa EGFR mutacijom u IIIB i IV stadijumu karcinoma bronha. Američko udruženje kliničkih onkologa (American Society of Clinical Oncology – ASCO) u svojim kliničkim smernicama iz 2009 godine preporučilo je upotrebu gefitiniba u prvoj liniji hemioterapije kod bolesnika sa EGFR mutacijom i uznapredovalim NSCLC. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) je takođe preporučilo upotrebu erlotiniba ili gefitiniba u istoj indikaciji. Oba udruženja kod bolesnika koji nemaju EGFR mutaciju preporučuju upotrebu konvencionalne hemioterapije bazirane na platinskim derivatima u prvoj liniji lečenja uznapredovalog NSCLC (24).

EGFR antitela

Cetuximab (Erbix) je IgG1 monoklono antitelo koje se veže za EGFR i kompetitivno inhibira vezivanje liganda (npr. EGF). Cetuximab je ispitivan u prvoj liniji hemioterapije uznapredovalog NSCLC. First-Line Erbix in Lung Cancer (FLEX studija) sprovedena je kao multinacionalno, randomizovano, dvostruko slepo istraživanje faze III na 1125 bolesnika sa uznapredovalim karcinomom bronha i ekspresijom EGFR gena. Bolesnici su randomizovani u kontrolnu grupu koja je dobijala hemioterapiju (cisplatin 80 mg/m² na dan 1 plus vinorelbin 25 mg/m² prvog i osmog dana, svake tri nedelje do 6 ciklusa) i ispitivanu grupu koja je uz ovaj hemioterapijski režim primila 250 mg/m² cetuximaba nedeljno uz loading dozu u prvoj nedelji od 400 mg/m². Ukupno preživljavanje u grupi sa cetuximabom bilo je marginalno poboljšano (HR, 0.87; $p = 0.044$). U ovoj studiji nije bilo značajnog poboljšanja PFS ali je odgovor na terapiju (response rate – RR) bio značajno veći u grupi koja je dobijala cetuximab (36% naspram 29%, $p = 0.01$) (9). Zbog ovih marginalnih rezultata FLEX studije upotreba cetuximaba u prvoj liniji hemioterapije uznapredovalog EGFR pozitivnog NSCLC bila je dodatno evaluirana kroz meta-analize i analize podgrupa studije. Dve meta-analize bile su dostupne za evaluaciju efikasnosti i sigurnosti terapije bazirane na cetuximabu kod uznapredovalog NSCLC. Prva je obuhvatila 4 randomizovane kontrolisane studije (randomized controlled trial-RCT), koje su obuhvatile 1003 bolesnika lečena u ispitivanim grupama i 1015 bolesnika u kontrolnim. Kod bolesnika lečenih cetuximabom postoji 9% niži rizik od progresije bolesti (HR, 0.91; $p = 0.06$), 13% smanjen rizik od umiranja uzrokovanog NSCLC-om (HR, 0.87; $p = 0.005$) i oko 50% povećanje u objektivnom odgovoru na terapiju RR ($p < 0.0001$) (25).

Druga, nešto novija meta analiza koja je uključila 10 randomizovanih studija, sa ukupno 5936 analiziranih bolesnika potvrdila je bolje ukupno preživljavanje i veći odgovor na terapiju kod bolesnika koji su lečeni kombinacijom cetuximaba i platinskog hemioterapijskog režima u odnosu na platinski režim bez cetuximaba. Kombinacija cetuximaba i platinskog režima preporučena je od strane NCCN smernica kao kategorija 2B u prvoj liniji kod EGFR pozitivnog adenokarcinoma bronha (27). Retrospektivna analiza FLEX studije pokazala je da imunohistohemijska (IHC) detekcija ekspresije proteina EGFR nije adekvatan prediktor odgovora na EGFR (cetuximab) ciljanu terapiju (28). Dodatna

analiza amplifikacije EGFR pomoću fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) nije korelirala sa odgovorom na cetuximab kod 279 od 1125 bolesnika. Dakle subanaliza uobičajenih prediktora odgovora na terapiju urađena tokom FLEX studije pokazala je da ekspresija proteina identifikovana IHC i amplifikacija identifikovana FISH-om u ovom slučaju nemaju prediktorski značaj (što nije slučaj sa drugim studijama). Prisustvo ospe na koži dokazano u FLEX studiji tokom prvog ciklusa terapije potvrđeno je kao najbolji prediktor odgovora na terapiju cetuximabom.

EGFR inhibitori kao terapija održavanja NSCLC

Terapija održavanja je strategija lečenja karcinoma bronha koja se intenzivno ispituje u proteklih nekoliko godina sa ciljem poboljšanja ishoda lečenja kod bolesnika sa uznapredovalom bolešću (stadijum IIIB/IV). SATURN studija (Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC), dvostruko slepa studija faze III imala je za cilj evaluaciju benefita od erlotiniba kao terapije održavanja kod bolesnika koji nisu imali progresivnu bolest nakon 4 ciklusa platinskog režima prve linije. Ukupno 889 bolesnika je randomizovano u dve grupe; u ispitivanu grupu koja je primala erlotinib (150 mg/m² dnevno) i placebo (samo najbolja potporna nega) do progresije bolesti. Osnovi cilj ove studije bilo je preživljavanje do progresije (PFS) koje je bilo značajno duže kod bolesnika koji su primali erlotinib (12.3 naspram 11.1 nedelja, HR, 0.71; CI, 0.62-0.82; p<0.0001). Kod bolesnika sa EGFR mutacijom ili EGFR pozitivnošću dokazanom imunohistohemijski ili FISH metodom, poboljšanje PFS je bilo dramatično duže. Rezultati ove studije pokazali su da i kod bolesnika kod kojih ne postoji EGFR mutacija, dakle nosioca divljeg tipa EGFR, ima benefita u smislu produženja PFS. Ovakvi rezultati sugerišu da brojne genetske i epigenetske promene mogu uticati na terapijski odgovor EGFR inhibitorima čak i u odsustvu aktivnih mutacija u domenu EGFR gena (29,30).

ATLAS studija je imala za cilj da ispita ulogu terapije održavanja erlotinibom i bevacizumabom kod 768 bolesnika prethodno lečenih sa barem 4 ciklusa kombinacije platinskog režima hemioterapije i bevacizumaba kod kojih nakon završetka prve linije nije došlo do progresije bolesti. Bolesnici su u studiji primali ili samo bevacizumab ili bevacizumab i erlotinib sve do progresije bolesti. U ovu studiju inicijalno su uključeni i bolesnici sa perifernim

skvamoznim karcinomom i oni sa lečenim moždanim metastazama. Primarni cilj ove studije je bilo preživljavanje do progresije koje je značajno poboljšano u grupi bolesnika lečenoj kombinacijom bevacizumaba i erlotiniba u poređenju sa grupom koja je primala samo bevacizumab (4.76 meseci naspram 3.75 meseci, p=0.0012). U grupi koja je lečena kombinacijom bilo je nešto više neželjenih događaja CTC stepena 3-5 (46.3% naspram 31.55%).

Na osnovu ovih studija NCCN (National Comprehensive Cancer Network) je preporučila terapiju održavanja nakon primene kombinovanog režima adenokarcinoma bronha. Ova sledstvena terapija održavanja (continuation maintenance) može se nastaviti primenom bevacizumaba, cetuximaba ili pemetrexeda. Nakon završene prve linije kombinovane hemioterapije, terapija održavanja može se nastaviti i prelaskom na neki drugi lek iz grupe molekularnih agenasa, tada se ova terapija naziva switch maintenance. NCCN u tim situacijama preporučuje prebacivanje na pemetrexed, erlotinib ili docetaxel (31-36).

EGFR inhibitori u drugoj i trećoj liniji terapije NSCLC

Erlotinib je odobren od strane Administracije za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA-Food and Drug Administration) u drugoj i trećoj liniji hemioterapije karcinoma bronha na osnovu kanadske BR.21 studije. U ovoj studiji bolesnici koji su u prvoj liniji primali platinski režim randomizovani su u dve grupe, ispitivanu koja je primala erlotinib i kontrolnu koja je primala placebo. Srednja dužina ukupnog preživljavanja u grupi koja je lečena erlotinibom iznosila je 6.7 meseci, u poređenju sa kontrolnom grupom gde je ukupno preživljavanje iznosilo 4.7 meseci (HR, 0.73; 95% CI 0.58-0.8; p<0.001). Klinički prediktori odgovora na terapiju erlotinibom bili su ženski pol, histološki potvrđen adenokarcinom, pripadnost azijskoj rasi i nepušački status.

Iako gefitinib nije uspeo da pokaže prednost u ukupnom preživljavanju u velikoj studiji faze III (ISEL – Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer), analiza u podgrupama bolesnika pokazala je bolje preživljavanje u grupi azijskog porekla (9.5 naspram 5.5 meseci; HR 0.66; p=0.01). Bolji odgovor na terapiju postignut je kod bolesnika koji su nepušači, kod žena i kod bolesnika sa adenokarcinomom bronha. U obe ove studije pokazalo se da najbolji odgovor na terapiju gefitinibom ili erlotinibom imaju bolesnici kod kojih je fluorescentnom in situ

hibridizacijom (FISH) detektovan veliki broj genskih kopija EGFR (31-36).

ULOGA BIOMARKERA U TERAPIJI TIROZIN KINAZA INHIBITORIMA

EGFR mutacije, EGFR FISH, i imunohistohemijska detekcija ekspresije EGFR

Mutacije u domenu tirozin kinaze EGFR receptora otkrivene su još 2004 godine. Od tada su brojne studije potvrdile da su ove mutacije najčešće kod bolesnika sa adenokarcinomom bronha, nepušača, žena i osoba poreklom iz istočne Azije. Kod bolesnika bele rase učestalost mutacija u TK domenu EGFR gena iznosi 5-20% dok je kod bolesnika azijske etničke pripadnosti ta učestalost daleko viša i iznosi 20-50% (37-39).

Aktivirajuća mutacija u ATP vezujućem mestu receptorskog intracelularnog tirozin kinaza domena dovodi do strukturnih alteracija koje destabiliziraju autoinhibicionu konformaciju koja je normalno prisutna u odsustvu vezujućeg liganda. Ovo rezultira u pojačanoj EGFR zavisnoj kinaznoj aktivnosti ćelija koje poseduju ovakve mutacije. Mutacije u TK domenu podudaraju se sa mestom vezivanja EGFR TKI (erlotinib, gefitinib) što znači da mutirani EGFR receptor ima veći afinitet za tirozin kinaza inhibitore. Ovo delimično objašnjava korelaciju između EGFR mutacionog statusa i benefita od tretmana TKI u poređenju sa rezultatima amplifikacije pomoću FISH metode i prekomerene ekspresije detektovane imunohistohemijski (40-42).

Aktivirajuće mutacije EGFR gena identifikovane su na prva 4 egzona (18-21) TK domena. Više od 80% mutacija čine delecije u okviru egzona 19 i L858R mutacije u egzonu 21. Dokazano je da 44% mutacija čine delecije u egzonu 19 a 41% mutacija u egzonu 21, ujedno ove dve mutacije povezane su sa visokom osetljivošću tumora na terapiju TKI. Mutacija u egzonu 18 čini 4% aktivirajućih mutacija EGFR i uslovljava nešto slabiji terapijski odgovor na TKI (43). Iz analiza urađenih u IPASS i NEJ002 studijama poznato je da prisustvo EGFR mutacije u ćelijama adenokarcinoma bronha ima visok prediktivni značaj za odgovor na terapiju i povoljnu prognozu kod bolesnika sa uznapredovalim adenokarcinomom. U jednoj od skorijih studija koja je obuhvatila 1020 mutacija kod 3101 bolesnika pokazalo se da prediktivna vrednost aktivirajućih

mutacija ima senzitivnost od 78% i specifičnost od 86% (44-47).

Kod gotovo svih bolesnika sa NSCLC koji su inicijalno lečeni tirozin kinaza inhibitorima i koji su imali odgovor na terapiju tokom lečenja dolazi do rayvoja stečene rezistencije koja je uglavnom uslovljena sekundarnim mutacijama u genu za EGFR. Jedna od najpoznatijih takvih mutacija koja dovodi do stečene rezistencije na TKI i samim ti do progresije bolesti je T790M mutacija. Ova mutacija retko je prisutna kod bolesnika koji nisu lečeni tirozin kinaza inhibitorima. Sa druge strane duplikacija ili insercija u egzonu 20 koja čini oko 5% aktivirajućih mutacija u TK domenu EGFR gena najčešće je udružena sa rezistencijom na TKI. T790M mutacija stoji u osnovi rezistencije na TKI kod oko 50% bolesnika a prekomerna ekspresija cMET čini verovatno 15-20% ove rezistencije. Kod oko 5% bolesnika u osnovi rezistencije na TKI stoji duplikacija ili insercija u egzonu 20 a kod 25-30% mehanizam rezistencije nije poznat (48-52).

Aberacije EGFR lokusa mogu biti uzrokovane mutacijama i/ili amplifikacijom. Obzirom da amplifikacija EGFR postoji samo u slučaju prisutne mutacije odnos između ove dve aberacije je jasan. Genetske studije pokazale su da je amplifikacija povezana sa visokim stepenom dediferencijacije tumora i da se vrlo retko sreće kod premalignih lezija (49). Mutacije u domenu EGFR gena su međutim vrlo često prisutne i kod premalignih lezija. Posmatrano sa ovog aspekta, moglo bi se zaključiti da su mutacije u domenu EGFR gena rani fenomen u karcinogenezi a amplifikacija poremećaj koji nastaje tokom progresije bolesti.

Poznato je da kod oko 30-60% bolesnika sa uznapredovalim NSCLC postoji povećan broj kopija gena za EGFR dokazan FISH-om, ali prediktivna vrednost ovog dijagnostičkog testa još uvek nije sasvim sigurna (50, 51). ISEL i BR.21 studije (32,33) pokazale su da je kod bolesnika sa povećanim brojem kopija gena EGFR poboljšani ishod lečenja. U FLEX studiji (9) ovakva korelacija nije pronađena, dokazano je da nema statistički signifikantne korelacije između broja kopija gena za EGFR određenih FISH-om i ishoda lečenja cetuximabom. Broj bolesnika sa uznapredovalim NSCLC i tumorima koji imunohistohemijski određeno imaju ekspresiju proteina EGFR varira od 50-90% (17,35,50,52). Ova, izuzetno velika varijabilnost delimično je uzrokovana i nedostatkom standardizovanog imunohistohemijskog sistema bodovanja. Analizom podataka iz FLEX studije, imunohistohemijsko bodovanje ekspresije proteina

EGFR nije se pokazalo kao efikasan prediktor odgovora na terapiju EGFR monoklonalnim antitelima. Klinički značaj EGFR FISH i EGFR ekspresije ostaje nejasan i čeka rezultate budućih velikih kliničkih ispitivanja.

Serumski proteinomički profili kao prediktor odgovora na terapiju

U poslednjih nekoliko godina intenzivno se radi na pronalaženju automatizovanih sistema za detekciju aberantnih proteina (biomarkera) u serumu bolesnika sa NSCLC koji bi imali prediktorski značaj u terapiji EGFR TKI. Ovakvi sistemi obezbedili bi mogućnost iznalaženja prediktora (serumskih biomarkera) bez upotrebe tumorskog tkiva. Na ovaj način mogli bi biti pronađeni serumski biomarkeri čiji bi prediktorski značaj bio pandam EGFR testiranju. Jedan od takvih sistema je i MALDI-MS (matrix-associated laser desorption / ionization mass spectrometry) poznat kao VeriStrat. VeriStrat status bio je značajno povezan sa preživljavanjem EGFR wild-type bolesnika koji su u prvoj liniji terapije primali erlotinib u studiji 3503 ECOG-a (Eastern Cooperative Oncology Group). Stvaran značaj VeriStrat sistema treba tek utvrditi u kliničkim studijama.

Novi EGFR agensi i prevazilaženje rezistencije na EGFR tirozin kinaza inhibitore

Pan HER-inhibitori. Ireverzibilni inhibitori EGFR i pripadajućih receptora HER familije su nova klasa agenasa sa potencijalom za prevazilaženje EGFR TKI rezistencije. Nekoliko novih lekova sa dvostrukim inhibitornim dejstvom u okviru HER familije receptora pokazalo je kliničku efikasnost u lečenju NSCLC. **Afatinib** je inhibitor EGFR i HER2 TK domena koji je u fazi 2 kliničkog ispitivanja LUX-Lung 2 (54) pokazao impresivne rezultate. U ovoj studiji afatinib je primenjen kod bolesnika sa uznapredovalim EGFR pozitivnim NSCLC u drugoj liniji lečenja. Bolesnici su randomizovani u dve grupe, jedna je primala 40 mg a druga 50 mg afatiniba dnevno per os. Objektivni odgovor na terapiju afatinibom bio je 62% a srednje preživljavanje u studiji 12 meseci. Najčešći neželjeni efekti bili su dijareja, oспа i akne. U ovoj studiji nije bilo neželjenih efekata CTC stepena 4. LUX-Lung1 studija, randomizovana studija faze IIb/ III u kojoj je ispitivan afatinib naspram najbolje potporne nege

kod bolesnika sa NSCLC nakon prve ili druge linije hemioterapije i najmanje 12 nedelja nakon neuspeha EGFR TKI nije dostigla svoj primarni cilj – produženje ukupnog preživljavanja (10.78 naspram 11.96 meseci). Međutim nalazi ove studije dokazali su da se tokom terapije afatinibom u biologiji tumora nešavaju fundamentalne promene. Bolesnici koji su lečeni afatinibom imali su daleko sporiju progresiju bolesti i kod značajnog broja tih bolesnika došlo je do smanjenja dimenzija tumora. Srednja vrednost preživljavanja do progresije iznosila je 3.3 meseca u grupi lečenoj afatinibom dok je u kontrolnoj grupi iznosila svega 1.1 mesec ($p < 0.001$, HR 0.38). Iako ova studija nije dosegla svoj primarni cilj, a to je bilo produženje preživljavanja, to ne smanjuje potencijalnu vrednost i uticaj ovog leka na objektivnu regresiju tumora i usporenu progresiju NSCLC. Uticaj na smanjenje simptoma i znakova bolesti takođe je značajan u LUX-Lung 1 studiji. Jedan od objektivnih razloga za ne postizanje primarnog cilja je učešće velikog broja EGFR pozitivnih bolesnika u studiji (bolesnika kod kojih najverovatnije dalji benefit u lečenju ne postoji bez obzira na modalitet lečenja). Drugi razlog je situacija koja je već viđena u IPASS studiji tokom koje je, kao i tokom LUX-Lung 1 veliki broj bolesnika prešao iz kontrolne u ispitivanu grupu (cross over). Učestalost dijareje i stomatitisa tokom obe LUX-Lung studije je bila veća u poređenju sa klasičnim TKI (erlotinib, gefitinib). Rezultati LUX-Lung 3 studije objavljeni su u junu 2012, u ovoj studiji u ispitivanoj grupi davan je oralno afatinib 40 mg a u kontrolnoj pemetrexed/cisplatin kombinacija. Rezultati su potvrdili statistički bolje preživljavanje do progresije, bolji objektivni odgovor i duže vreme do detrioracije zbog karcinomom uzrokovanih simptoma. Afatinib je dakle dokazao potencijalnu efikasnost u terapiji EGFR pozitivnih bolesnika sa adenokarcinomom. U toku su studije koje ispituju efikasnost afatiniba u lečenju neselektovane grupe bolesnika sa NSCLC. Afatinib kao monoterapija ili u kombinaciji sa monoklonalnim antitelima na EGFR receptor takođe se ispituje u brojnim kliničkim studijama. Jedan od velikih pomaka u terapiji bolesnika sa NSCLC donela je kombinacija afatiniba i cetuximaba kod bolesnika sa klinički definisanom stečenom rezistencijom na TKI, odgovor na terapiju iznosi oko 30%.

Dacomitinib je oralno bioraspoloživi pan-HER inhibitor sa afinitetom prema EGFR, HER2 i HER4 koji je pokazao efikasnost u lečenju NSCLC. U toku je faza II kliničkog ispitivanja dacomitinib-a kod bolesnika sa uznapredovalim NSCLC bez KRAS

mutacije nakon progresije na terapiju erlotinibom ili hemioterapijom. Preliminarni rezultati pokazali su postojanje parcijalnog odgovora na terapiju kod 10% bolesnika (55-57).

Ubrzano se radi na iznalaženju lekova koji će za cilj imati T790M mutaciju, odgovornu za značajan deo stečene rezistencije na TKI. Nekoliko faza I studija ispituje tri generacije preparata WZ za koji se veruje da bi mogao imati efekta kod T790M mutiranih adenokarcinoma bronha (58).

RAS/RAF/MEK/MAPK aktivacioni put

RAS (RAt Sarcoma) familija proteina i onkogeno otkrivena je kod životinja preko retrovirusa uzročnika karcinoma kodiranog sa tri gena; H- (ili Ha) RAS, K- (ili Ki) RAS i N-RAS. Sva ova tri gena su uobičajeno mutirana u humanim malignitetima dovodeći aktivirane proteine signalnog puta u konstantno GTP „aktivno“ stanje. RAS geni kodiraju G proteinine nishodnog puta receptora tirozin kinaza, kao što je EGFR. Vezivanje liganda na EGFR dovodi do niza konformacionih promena koje uslovljavaju aktiviranje RAS. Aktivirani RAS pokreće RAF proteine na ćelijsku membranu i fosforiliše ih. Na taj način pokreće se serin-treonin kinazna aktivnost sa posledičnom fosforilacijom MEK1/MEK2 dual specifičnih protein kinaza koje aktiviraju ERK1 i ERK2 – mitogen-aktivirajuće protein kinaze (MAPK). Ovo rezultira translokacijom u nukleus. Aktivacija ovog puta kontroliše rest ćelija, ćelijsku diferencijaciju i apoptozu (59-62).

Nekoliko novih target lekova koji inhibišu elemente ovog puta se testira u kliničkim ispitivanjima. Sorafenib (multipli TKI, inhibitor Raf-kinaza, receptora trombocitnog faktora rasta PDGFR- platelet derived growth factor receptor, receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta 2 i 3, VEGFR 2 i 3); Trametinib (selektivni inhibitor MEK1), Pimasertib i Selumetinib (selektivni inhibitor MEK1/2).

KRAS

KRAS (Kirsten-rous avian sarcoma) je član RAS familije proteina koji kodiraju male gvanozin-trifosfat GTPaze uključene u ćelijsko provođenje signala. KRAS mutacija je prisutna u 15-25% bolesnika sa NSCLC, više od 97% KRAS mutacija su egzoni 2 (kodoni 12 ili 13) mutacije (63). Za razliku od EGFR mutacija, KRAS je prisutan kod 20-30% belaca i samo 5% azijata sa

adenokarcinomom bronha. Meta analize su pokazale da je KRAS mutacija češća kod adenokarcinoma u odnosu na ostale histološke tipove karcinoma bronha ($p < 0.01$) i kod pušča u odnosu na nepušače i bivše pušače ($p < 0.01$). Nekoliko studija ispitivalo je značaj KRAS mutacije kao prognostičkog i prediktivnog markera za benefit od hemioterapije ili ciljane terapije. Međutim rezultate ovih studija je veoma teško tumačiti uglavnom zbog velikih razlika u ispitivanoj histologiji i stadijumu karcinoma bronha ali i relativno malog uzorka u studijama (64,65). Selbos i saradnici (66) našli su povezanost mutacije kodona 12 KRAS sa skraćanjem preživljavanja do progresije ($p = 0.038$) i povećanim mortalitetom ($p = 0.002$) što je označilo KRAS mutaciju kao negativan prognostički faktor (HR za smrt 1,4) što je potvrdila i sledstvena meta analiza (67). Međutim u prospektivnoj studiji JBR.10 koja je evaluirala adjuvantnu hemioterapiju nakon resekcije IB/II NSCLC ovakva veza KRAS mutacije sa preživljavanjem nije potvrđena (68). Ovi su rezultati svakako izuzetno važni i zahtevaju dalju evaluaciju u velikim prospektivnim serijama.

KRAS mutacija često se povezuje sa rezistencijom na EGFR inhibitore i hemioterapiju. TRIBUTE studija, faza III u kojoj su bolesnici sa uznapredovalim NSCLC randomizovani da primaju hemioterapiju ili hemioterapiju sa erlotinibom u prvoj liniji, pokazala je da kod bolesnika sa KRAS mutacijom (bilo ih je 21%) koji primaju kombinovanu terapiju postoji značajno smanjenje PFS i OS (69). Međutim druge velike studije (BR.21, SATURN, FLEX) pokazale su da je benefit terapije erlotinibom ili cetuximabom isti i kod mutiranih i kod wild type KRAS tumora (28, 70,71). U cilju boljeg razumevanja uloge KRAS mutacije u rezistenciji na EGFR TKI urađena je meta analiza koja je postigla združenu senzitivnost 21% i specifičnost 94% u predikciji kliničkog odgovora na EGFR TKI u odnosu na KRAS mutacioni status (72). Ovi podaci sugrešu da je malo verovatno da će doći do terapijskog odgovora na EGFR TKI kod bolesnika sa KRAS mutacijom, te da je stoga u ovakvim slučajevima najbolje primeniti non-EGFR TKI terapijski protokol. Kod bolesnika sa wild-type KRAS neophodno je pronaći neki drugi biomarker koji bi u ovoj populaciji mogao poslužiti kao prediktor odgovora na EGFR TKI. Iz svih ovih razloga jasno je da nije moguće utvrditi da li je KRAS mutacija nezavisni prognostički faktor ili prediktivni faktor u terapiji NSCLC (73-79).

PI3K/AKT/mTOR signalni put

Fosfoinozitolid 3-kinaza (PI3K)/AKT/mTOR (mammalian target of rapamycin) je signalni put prvi put otkriven 1990 godine i predstavlja nishodni cilj EGFR. Aktivira se rano u karcinogenezi i ima ulogu u ćelijskom rastu, ćelijskoj proliferaciji, angiogenezi i sintezi proteina. Ovaj signalni put je zastupljen kod mnogih karcinoma, uključujući ne-stinoćelijski karcinom bronha. Glavni ushodni regulator mTOR-a je fosfatidilinozitol 3-kinaza/protein kinaza B (PI3K/Akt) signalni put, koji aktivira mTOR kao odgovor na stimulus faktora rasta i vodi modulaciji dva različita puta: eukariotskog faktora inicijacije 4E vezujućeg proteina-1 (4E-BP1) i 40S ribozomalne protein 6 kinaze (p70s6k) koja je uključena u regulaciju translacije (74-79).

Tumor supresor gen PTEN (fosfataza i homolog tenzina) antagonizuje signalni put PI3K/AKT tako što defosforiliše PIP3 i na taj način inhibira aktivnost AKT-a uz hiperaktivaciju PI3K signalizacije. Nedostatak ili inaktivirajuća mutacija PTEN dovodi do nastavka funkcije samog PIK3CA gena i suštinski aktivacije tirozin kinaze ili RAS onkogene, što je veoma zastupljeno kod ne-sitnoćelijskog karcinoma pluća. Takodje, nedostatak PTEN sa sledstvenom prekomernom ekspresijom pAKT je povezan sa lošijom prognozom. Skorašnje studije su takodje pokazale da PTEN štiti genom od nestabilnosti. Mutacije i amplifikacije PIK3CA su nađene kod 2% odnosno 12%-17% bolesnika sa ne-sitnoćelijskim karcinomom bronha i povezani su sa povećanom PI3K aktivnosti i AKT ekspresijom (79-82).

Nekoliko novijih lekova posreduje sa mTOR signalnim putem na više nivoa. Everolimus je oralni mTOR inhibitor koji je ispitivan u fazi II kliničke studije kod pacijenata sa uznapredovalim ne-sitnoćelijskim karcinomom bronha koji su prethodno bili lečeni hemioterapijom i/ili inhibitorima EGFR. Medijana PFS je bila 2,6 meseci, ukupni RR je bio 4,8% , a ukupna stopa kontrole bolesti bila je 47,1%. Toksičnost je bila dobro tolerisana. Još jedna faza II kliničke studije u kojoj je lek temsirolimus ordiniran kao monoterapija u prvoj liniji kod bolesnika sa metastatskim ne-sitnoćelijskim karcinomom bronha je pokazala 38% kliničkog benefita (8% PR i 30% SD) (75-80).

Drugi novi lekovi, kao što si PI3K inhibitori (GDC-0941, XL-147, PX-866, BKM 120) kao i dvostruki inhibitori PI3K i mTOR kinaze (XL-765, BEZ-235) su pokazali efikasnost in vitro i sada su u toku njihova testiranja u ranim fazama kliničkih trajala. Štaviše, novi lekovi koji inhibiraju ovaj signalni put mogu biti aktivni uprkos odsustva

PIK3CA mutacije zbog toga što disregulacija mTOR signalnog puta može postojati na više nivoa kao što su nedostatak PTEN, aktivacija AKT i druge izmene signalnog puta (82,83).

EML4/ALK

Kinaza anaplastičnog limfoma (ALK) je član superfamilije insulinskih receptora tirozin kinaze i normalno je eksprimovana u ćelijama centralnog nervnog sistema, tankog creva i testisa. ALK genska translokacija [t(2;5)(p23;q35)] originalno je pronađena u podgrupi anaplastičnih krupnoćelijskih limfoma 1994 godine. Translokacija dva gena na kratkom kraku hromozoma 2 između C-terminalnog kinaznog domena ALK i N-terminalnog dela EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like4) nađena je 2007 godine kod bolesnika sa NSCLC u Japanu. Ova translokacija uzrokuje aberantnu aktivaciju nishodnih signalnih puteva kao što su MAP kinaza, PI3-kinaza i signalni provodnici i aktivatori transkripcije (STAT) što dovodi do proliferacije, invazije i inhibicije apoptoze (80-87).

EML4-ALK translokacija nalazi se u 3-6% slučajeva NSCLC, a to čini oko 40000 bolesnika godišnje. Ova translokacija je češća kod adenokarcinoma, mlađih bolesnika, muškaraca i nepušača sa NSCLC (88,89). Shaw i saradnici su dokazali da postojanje EML4-ALK translokacije isključuje EGFR i KRAS mutaciju i da je udruženo sa rezistencijom i lošim odgovorom na terapiju EGFR TKI (88-95).

Crizotinib je oralni, dvostruki ALK/MET inhibitor registrovan u terapiji EML4-ALK translokacija pozitivnih adenokarcinoma bronha u prvoj liniji lečenja. U dozi od 250 mg per os dva puta dnevno, crizotinib je kod ALK pozitivnih adenokarcinoma (od kojih je 71% primilo terapiju u prvoj liniji) pokazao izuzetno dobru efikasnost. Ukupni odgovor na terapiju crizotinib-om iznosio je 61%. Od neželjenih efekata najčešće su se javljali gastrointestinalni problemi, povraćanje i poremećaji vida CTC stepena 1. Nekoliko velikih kliničkih trajala sa crizotinib-om još uvek traje, to su PROFILE studije čije su interim analize nastavile da pokazuju odlične rezultate u lečenju ALK pozitivnih adenokarcinoma. Upravo ovo je bio razlog zbog kojeg je Američka administracija za hranu i lekove već nakon II faze istraživanja odobrila crizotinib za rutinsko lečenje ALK pozitivnog adenokarcinoma. Danas traju studije koje ispituju efikasnost kombinacije crizotiniba sa drugim hemioterapijskim dubletima kao što su pemetrexed/cisplatin i

pemetrexed/carboplatin. Nova generacija HSP90 inhibitora kao što je ganetespib pokazala je efikasnost kod ALK pozitivnih adenokarcinoma (91-96).

U dijagnostici EML4-ALK translokacije koriste se FISH, RT-PCR i imunohistohemijske probe sa antitelima specifičnim za ALK protein. Svaki ovih dijagnostičkih testova ima prednosti i nedostake a njihova standardizacija je u toku (96).

MET

MET (mesenchymal - epithelial transition factor) receptor ili HGF (hepatocyte growth factor receptor) i njegov ligand HGF pokreću ključne intracelularne signalne kaskade kao što su RAS/RAF/MEK, PI3K/AKT/mTOR, Rho (RAS homologue gene family), Rac1 (RAS-related C3 botulinum toxin substrate 1) i CDC42 (cell division cycle 42). MET kinaza je uključena u ćelijsku proliferaciju, invaziju, migraciju i angiogenezu. Disregulacija HGF/MET signalnog puta može nastati usled prekomerne ekspresije HGF-a ili MET-a, amplifikacije MET gena i mutacija (97-99).

Za MET amplifikaciju je pokazano da pojačava invazivnost, angiogenezu i preživljavanje u modelima kancerskih ćelija, a prisutna je kod 1%-5% neselektovanih ne-sitnoćelijskih karcinoma pluća u ranom stadijumu (47,101), i povezana je sa lošijom prognozom. Ćelije ne-sitnoćelijskog karcinoma pluća sa visokim nivoom MET amplifikacije su veoma osetljive na tretman sa PHA665752 – selektivni inhibitor MET kinaze. Engelman et al. su potvrdili stečenu otpornost na EGFR TKI (tirozin kinaza inhibitori) kod 22% karcinoma pluća kod kojih je bila prisutna MET amplifikacija koja vodi HER3 zavisnoj aktivaciji PI3K. Oni su takođe objavili da MET amplifikacija dovodi do otpornosti na gefitinib kod gefitinib osetljivih karcinoma pluća, a da cMET TKI (PHA665752) ponovo uspostavlja osetljivost. Od velikog značaja je da je MET amplifikacija dokazana kod 21% bolesnika sa karcinomom pluća, naročito nakon lečenja sa EGFR TKIs tako da bi mogla biti posrednik u otpornosti na te lekove (102).

Nekoliko strategija za zaustavljanje MET signalnog puta je trenutno u fazi ispitivanja kao što su na primer ficlatuzumab (monoklonalno antitelo na HGF), XL 184 (multipli TKI: MET, VEGFR2, i RET inhibitor), i tivantinib (selektivni cMET inhibitor).

Jedna randomizovana faza II studija je ispitivala zajedničku primenu tivantiniba i erlotiniba kod

bolesnika sa uznapredovalim ne-sitnoćelijskim karcinomom bronha čija je bolest progredirala nakon makar jedne prethodno sprovedene hemioterapijske linije i koji nisu prethodno lečeni sa TKIs. U nedavno objavljenom članku navedeno je da je PFS bio produžen (HR, 0.68; 95% CI, 0.47-0.98; $p < 0.05$) u grupi koja je primala kombinaciju tivantinib i erlotinib u odnosu na kontrolnu grupu (erlotinib + placebo). Analiza u podgrupama je pokazala naročito izraženo poboljšanje PFS-a među bolesnicima sa ne-skvamoznim karcinomom pluća, kod EGFR wild-type bolesnika i bolesnika sa KRAS pozitivnom mutacijom. Ovi podaci su preliminarni i zasnovani su na malom broju bolesnika. Faza III kliničke studije sa tivantinibom, sa istim dizajnom kao i faza II je trenutno u toku (103).

LKB1

LKB1 je serin/treonin kinaza (ranije poznata kao STK11). Ona sadrži dve nuklearne sekvence, centralni kinazni domen i C terminalni region karakterističan za LKB1. Mutacija u LKB1 genu je prvi put otkrivena 1997 godine kao mutacija na hromozomu 19p13.3 odgovorna za Peutz-Jeghers sindrom (PJS), retku naslednu bolest. Bolesnici sa PJS su podložni mnogim vrstama karcinomima različitih organa, ali najčešće ispitivan je u karcinomima gastrointestinalnog trakta.

LKB1 mutacija je ispitivana i kod ne-sitnoćelijskog karcinoma bronha, sa najvećom stopom mutacija kod adenokarcinoma (bela rasa 30%, bolesnici iz Koreje 8%, bolesnici iz Japana 7%). Za LKB1 se smatra da deluje kao tumor supresor gen preko interakcije sa p53 i CDC42 tako što modulira aktivnost AMP (AMP-aktivirana protein kinaza, glavni senzor energetskeg statusa ćelije koji reguliše preuzimanje glukoze i ekspresiju sintetisanih gena). Druge osobine LKB1 kao tumor supresor gena bi mogle biti inhibicija mTOR, regulacija ćelijske polarnosti, inhibicija ćelijskog ciklusa i aktivacija p53. Ji et al. su objavili da delecija LKB1 zajedno sa KRAS mutacijom u karcinomu pluća povećava invazivnost, diferencijaciju i sposobnost metastaziranja. Takođe su objavili da postojanje samo mutacije u LKB1 (bez KRAS mutacije) kod miševa ne dovodi do razvoja karcinoma pluća (104-109).

Tokom 2008 godine, Koivunen et al. (111) su sprovedli studiju u kojoj su ispitivali uzorke tkiva 310 bolesnika sa ne-sitnoćelijskim karcinomom bronha. LKB1 mutacija je češće primećena kod adenokarcinoma (13%) nego kod skvamoznog (5%)

($p=0,066$). Ova studija je takodje pokazala da je LKB1 mutacija udružena sa pušačkim statusom ($p=0,007$) i KRAS mutacijom ($p=0,042$) međusobno isključiva sa EGFR mutacijom ($p=0,002$). U pogledu ishoda bolesnika u I i II stadijumu koji su lečeni samo hirurški nema značajnijih razlika vezano za LKB1 mutaciju.

Carretero et al. (112) su proveli istraživanje na modelu ksenografta primarnog tumora i ustanovili da je usled gubitka LKB1 tokom progresije ne-sitnoćelijskog karcinoma bronha došlo do povećane ekspresije SRC i FAK (focal adhesion kinase-1) i kao rezultat toga aktivacije SRC, povećane ćelijske pokretljivosti i migracije tokom procesa metastaziranja. Takodje je ustanovljeno da su KRAS mutirani karcinomi bronha osetljivi na kombinovanu inhibiciju PI3K i MEK signalnog puta, ali KRAS/LKB1 tumori su bili otporni na tu inhibiciju. Senzitivnost je bila ponovo uspostavljena inhibicijom SRC sa dasatinib-om. Ovi rezultati ukazuju na mehanizam povećane sklonosti ka metastaziranju kod LKB1 deficitarnih karcinoma pluća i ističu SRC kao target za terapiju kod LKB1 deficitarnih ne-sitnoćelijskih karcinoma bronha (112).

RECEPTOR INSULINU SLIČNOG FAKTORA RASTA TIP 1 (IGF-1R)

Insulinu sličan faktor rasta tip 1 (IGF-1) i njegov receptor (IGF-1R) su jedan od novih ciljeva molekularne terapije karcinoma bronha. IGF-1R je eksprimovan kod velikog broja humanih maligniteta uključujući i NSCLC. Iako je ovaj signalni sistem koji učestvuje u regulaciji energetskog balansa ugljenih hidrata poznat odavno, njegova uloga u karcinogenezi je razjašnjena u skorije vreme. IGF-1R se aktivira vezivanjem liganada IGF-1 i IGF-2 na ekstracelularni domen IGF-1R. Aktiviranjem ovog receptora pokreće se nishodna signalna kaskada koja podrazumeva aktiviranje RAS/RAF/MAP kinaznog sistema koji aktivira proliferaciju i PI3K signalnog puta koji inhibira apoptozu. U nekim malignim ćelijama IGF-1R je trajno aktivan uzrokujući na taj način konstantnu aktivnost oba nishodna signalna sistema.

Farmakološki pristup inhibicije IGF-1R podrazumeva upotrebu malih IGF-1R tirozin kinaza inhibitora i monoklonalnih antitela usmerenih na IGF-1R. Figitumab je jedno od prvih razvijenih monoklonalnih antitela specifično usmerenih na IGF-1R. U ranim kliničkim fazama ovo antitelo je pokazalo veoma dobre rezultate u smislu odgovora

na terapiju naročito kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom bronha. Na žalost sledstvene kliničke studije nisu uspele da dokažu ovaj benefit kod bolesnika sa NSCLC, tako da se od daljih istraživanja ovog antitela odustalo (113-116). Dva nova antitela usmerena na IGF-1R su razvijena u poslednje tri godine, to su ganitumab i AVE1642 ispituju se u NSCLC. Iako se inhibicijom IGF-1R dovodi do poremećaja na nivou metabolizma ugljenih hidrata, hiperglikemija urokovana ovim lekovima se veoma lako koriguje medikamentoznom terapijom. Neophodne su dodatne studije sa IGF-1R koje će obezbediti dodatne podatke neophodne za procenu efikasnosti ovih lekova u terapiji NSCLC (117).

ZAKLJUČAK

1. Nemikrocelularni karcinom bronha sastoji se od više tipova malignih oboljenja koja imaju sopstvene molekularne abnormalnosti. Razvoj novih molekularnih, ciljanih lekova povećao je interes za pojedinačne, specifične mutacije i izazvao prispitivanje mnogih paradigmi u lečenju NSCLC. Razumevanje molekularnih mehanizama karcinogeneze NSCLC značajno doprinosi optimalnom odabiru terapije upravo zbog činjenicu da različiti molekularni pod-tipovi imaju različit klinički tok i terapijski odgovor. Razvoj novih ciljanih agenasa predstavlja veoma veliki napredak u terapiji NSCLC. Ograničenje ovog iskoraka u lečenju NSCLC predstavlja nedovoljno ispitana aktivnost ovih lekova u opštoj (neselektovanoj) populaciji bolesnika sa NSCLC. To čini potrebu za razumevanjem genomske promene još većom. Pronalaženje biomarkera za identifikaciju bolesnika koji će imati najveću korist od lečenja jedan je od najvažnijih koraka u pravilnom odabiru terapije. Lekovi koji su pokazali najveću efikasnost u kontekstu ciljane terapije su EGFR TKI i ALK inhibitori koji nedvosmisleno pokazuju prednost nad konvencionalnom hemioterapijom u lečenju EGFR i ALK pozitivnih bolesnika.
2. U bliskoj budućnosti jedini efikasan pristup dijagnostici i lečenju NSCLC podrazumevati će kombinaciju genetskih testiranja pored standardnih pregleda, određivanja stadijuma i histološke klasifikacije NSCLC. Danas je

već poznato da je kod bolesnika sa uznapredovalim adenokarcinomom koji je nepušač u cilju primene najefikasnije prve linije hemioterapije neophodno testiranje na EGFR mutaciju i EML4-ALK translokaciju.

3. Naponi da se otkriju i shvate molekularni mehanizmi karcinogeneze NSCLC moraju biti nastavljeni jer će jedino tako biti moguće pronaći najbolju terapijsku opciju sa svakog pojedinačnog bolesnika.

LITERATURA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
2. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18:106-15.
3. 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; 21:3016-24.
4. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-8.
5. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-91.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
7. Cabebe E, Wakelee H. Role of anti-angiogenesis agents in treating NSCLC: focus on bevacizumab and VEGFR tyrosine kinase inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8:15-27.
8. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432-40.
9. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373:1525-31.
10. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227-34.
11. Blanco R, Iwakawa R, Tang M, et al. A gene-alteration profile of human lung cancer cell lines. *Hum Mutat* 2009; 30:1199-206.
12. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183-232.
13. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:169-81.
14. Blackhall F, Ranson M, Thatcher N. Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 2006; 7:499-507.
15. McDermott U, Sharma SV, Dowell L, et al. Identification of genotype-correlated sensitivity to selective kinase inhibitors by using high-throughput tumor cell line profiling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:19936-41.
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57.
17. Mok T, Wu YL, Zhang L. A small step towards personalized medicine for non-small cell lung cancer. *Discov Med* 2009; 8:227-31.
18. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase iii, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29:2866-74.
19. Lee J, Park K, Kim S, et al. A randomized phase III study of gefitinib versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. Presented at 13th World Conference on Lung Cancer, San Francisco. *J Thorac Oncol* 2009; Abstract PRS 4.
20. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-8.
21. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:121-8.
22. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12:735-42.
23. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURLAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): abstract 7503. Available at: ?_www.asco.org. Accessed: October 11, 2011.
24. 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; 27:6251-66.

25. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Al-Masri OA, et al. Cetuximab-based therapy is effective in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2011; 189: 193-8.
26. Chen P, Wang L, Liu B, et al. EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:235-43.
27. NCCN Practice Guideline in Non-Small Cell Lung Cancer 2011. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed: January 3, 2011.
28. O'Byrne K, Bondarenko I, Barrios C, et al. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLEX study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15suppl): abstract 8007.
29. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:521-9.
30. Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28:753-60.
31. Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009; 27(15suppl):abstract 8002.
32. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
33. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366:1527-37.
34. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:643-55.
35. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353:133-44.
36. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:1809-18.
37. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:13306-11.
38. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1167-73.
39. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358:1160-74.
40. Zhang X, Gureasko J, Shen K, et al. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006; 125:1137-49.
41. Kumar A, Petri ET, Halmos B, et al. Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1742-51.
42. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res* 2006; 66:8163-71.
43. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26:2442-9.
44. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Somatic EGFR mutation and gene copy gain as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:291-303.
45. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352:786-92.
46. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:20932-7.
47. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27:1667-74.
48. Nomura M, Shigematsu H, Li L, et al. Polymorphisms, mutations, and amplification of the EGFR gene in non-small cell lung cancers. *PLoS Med* 2007; 4:e125.
49. Yatabe Y, Takahashi T, Mitsudomi T. Epidermal growth factor receptor gene amplification is acquired in association with tumor progression of EGFR-mutated lung cancer. *Cancer Res* 2008; 68:2106-11.
50. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5034-42.
51. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Dziadziuszko R, et al. Fluorescence in situ hybridization subgroup analysis of TRIBUTE, a phase III trial of erlotinib plus carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:6317-23.

52. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:1545-52.
53. Amann JM, Lee JW, Roder H, et al. Genetic and proteomic features associated with survival after treatment with erlotinib in first-line therapy of non-small cell lung cancer in Eastern Cooperative Oncology Group 3503. *J Thorac Oncol* 2010; 5:169-78.
54. Yang C, Shih J, Su W, et al. A phase II study of BIBW 2992, in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung2). *J Clin Oncol* 2010; 28(15suppl): abstract 7521. Available at: www.asco.org. Accessed: October 11, 2011.
55. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Phase 2b/3 double-blind randomized trial of afatinib (BIBW2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2) best supportive care (BSC) versus placebo BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1). *Ann Oncol* 2010; 21(suppl8):viii1-viii: abstract LBA1.
56. Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl):abstract 7525.
57. Janne PA, Reckamp K, Koczywas M, et al. Efficacy and safety of PF-00299804 (PF299) in patients with advanced NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen and prior treatment with erlotinib (E): a two-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(suppl):abstract 8063.
58. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:2070-5.
59. Khosravi-Far R, Der CJ. The Ras signal transduction pathway. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13:67-89.
60. Margolis B, Skolnik EY. Activation of Ras by receptor tyrosine kinases. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1288-99.
61. Avruch J, Khokhlatchev A, Kyriakis JM, et al. Ras activation of the Raf kinase: tyrosine kinase recruitment of the MAP kinase cascade. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56:127-55.
62. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett* 2009; 283:125-34.
63. Brose MS, Volpe P, Feldman M, et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res* 2002; 62:6997-7000.
64. Li M, Liu L, Liu Z, et al. The status of KRAS mutations in patients with non-small cell lung cancers from mainland China. *Oncol Rep* 2009; 22:1013-20.
65. Mao C, Qiu LX, Liao RY, et al. KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies. *Lung Cancer* 2010; 69:272-8.
66. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323:561-5.
67. Masciaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005; 92:131-9.
68. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5240-7.
69. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:5900-9.
70. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Biomarker analyses from the phase III placebo-controlled SATURN study of maintenance erlotinib following first-line chemotherapy for advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009; 27(15suppl): abstract 8020.
71. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26:4268-75.
72. Garassino MC, Borgonovo K, Rossi A, et al. Biological and clinical features in predicting efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2009; 29:2691-701.
73. Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol* 2009; 27:1220-6.
74. Burnett PE, Barrow RK, Cohen NA, et al. RAFT1 phosphorylation of the translational regulators p70 S6 kinase and 4E-BP1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:1432-7.
75. Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8:187-98.
76. Tang JM, He QY, Guo RX, et al. Phosphorylated Akt overexpression and loss of PTEN expression in non-small cell lung cancer confers poor prognosis. *Lung Cancer* 2006; 51:181-91.
77. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:193-204.
78. Kawano O, Sasaki H, Endo K, et al. PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 54:209-15.
79. Kawano O, Sasaki H, Okuda K, et al. PIK3CA gene amplification in Japanese non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 58:159-60.

80. Soria JC, Shepherd FA, Douillard JY, et al. Efficacy of everolimus (RAD001) in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy alone or with chemotherapy and EGFR inhibitors. *Ann Oncol* 2009; 20:1674-81.
81. Molina JR, Mandrekar S, Rowland K, et al. A phase II NCCTG "window of opportunity front-line" study of the mTOR inhibitor, CCI-779 (temsirolimus) given as a single agent in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2007; 2:s413.
82. Ihle NT, Lemos R, Jr, Wipf P, et al. Mutations in the phosphatidylinositol-3- kinase pathway predict for antitumor activity of the inhibitor PX-866 whereas oncogenic Ras is a dominant predictor for resistance. *Cancer Res* 2009; 69:143-50.
83. Ihle NT, Williams R, Chow S, et al. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866, a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2004; 3:763-72.
84. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14:439-49.
85. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994; 263: 1281-4.
86. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4- ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-6.
87. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK- anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:2259-67.
88. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3:13-7.
89. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27:4247-53.
90. Shaw AT, Costa D, Iafrate AJ, et al. Clinical activity of the oral ALK and MET inhibitor PF-02341066 in non-small cell lung cancer (NSCLC) with EML4-ALK translocations. *J Thorac Oncol* 2009; 4:S305-6.
91. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-703.
92. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29(15suppl): abstract 2501.
93. Crino L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol* 2011; 29(15suppl): abstract 7514.
94. Danenberg PV, Stephens C, Cook J, et al. A novel RT-PCR approach to detecting EML4-ALK fusion genes in archival NSCLC tissue. *J Clin Oncol* 2010; 28(15suppl): abstract 10535.
95. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1561-71.
96. Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol* 2011; 6:459-65.
97. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, et al. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer* 2009; 63:169-79.
98. Jeffers M, Rong S, Woude GF. Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signalling in tumorigenicity and invasion/metastasis. *J Mol Med* 1996; 74:505-13.
99. Bussolino F, Di Renzo MF, Ziche M, et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol* 1992; 119:629-41.
100. Faoro L, Cervantes GM, El-Hashani E, et al. MET receptor tyrosine kinase. *J Thorac Oncol* 2009; 4(11 suppl 3):S1064-5.
101. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4:915-25.
102. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316:1039-43.
103. Schiller JH, Akerley WL, Brugger W, et al. Results from ARQ 197-209: a global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (18suppl): abstract LBA7502.
104. Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-dependent signaling pathways. *Annu Rev Biochem* 2006; 75:137-63.
105. Amos CI, Bali D, Thiel TJ, et al. Fine mapping of a genetic locus for Peutz-Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res* 1997; 57:3653-6.
106. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128:896-9.
107. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; 455:1069-75.
108. Matsumoto S, Iwakawa R, Takahashi K, et al. Prevalence and specificity of LKB1 genetic alterations in lung cancers. *Oncogene* 2007; 26:5911-8.
109. Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Esteller M, et al. Inactivation of LKB1/STK11 is a common event in adenocarcinomas of the lung. *Cancer Res* 2002; 62:3659-62.
110. Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448:807-10.
111. Koivunen JP, Kim J, Lee J, et al. Mutations in the LKB1 tumour suppressor are frequently detected in tumours from Caucasian but not Asian lung cancer patients. *Br J Cancer* 2008; 99:245-52.

112. Carretero J, Shimamura T, Rikova K, et al. Integrative genomic and proteomic analyses identify targets for Lkb1-deficient metastatic lung tumors. *Cancer Cell* 2010; 17:547-59.
113. Werner H, Le Roith D. New concepts in regulation and function of the insulinlike growth factors: implications for understanding normal growth and neoplasia. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57:932-42.
114. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:915-28.
115. Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, et al. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2516-22.
116. Jassem J, Langer CJ, Karp DD, et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combinations with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010; 28(15suppl):abstract 7500.
117. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/ insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev* 2009; 30:586-623.



SAVREMENA DIJAGNOSTIČKA I INTERVENTNA BRONHOSKOPIJA

MODERN DIAGNOSTIC AND INTERVENTIONAL BRONCHOSCOPY

Nensi Lalić, Bojan Zarić, Goran Stojanović, Evica Budišin, Svetlana Jovanović,
Gordana Balaban, Branislav Perin

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Interventna bronhologija je relativno nova grana pulmologije koja obuhvata primenu najnovijih bronhoskopskih i interventnih procedura u dijagnostici i lečenju oboljenja respiratornog sistema. Karcinom bronha je bolest sa najvećim mortalitetom među oboljenjima respiratornog sistema. Ovo maligno oboljenje predstavlja jedan od najčešćih maligniteta u svetu, kako kod muškaraca tako i kod žena. To je i oboljenje koje je u vrhu prema stopi smrtnosti među svim malignim bolestima. Savremena pristup u pućnoj onkologiji stoga ima za cilj rano otkrivanje karcinoma bronha, tačnu procenu stanja bolesti i time primenu najadekvatnijeg tretmana obolelog uz primenu svih raspoloživih savremenih terapijskih procedura. Prema smernicama koje je objavio American College of Chest Physicians 2003.g. metode interventne pulmologije – bronhoskopske procedure koje se izvode pomoću fleksibilne i rigidne bronhoskopije su: autofluorescentna bronhoskopija, endobronhijalni ultrazvuk, laser terapija, elektrokauterizacija, argon plazma koagulacija, krioterapija, brahiterapija, fotodinamska terapija, stentovi. Ovim metodama pridružile su se kasnije još savremenije bronhoskopske dijagnostičke i terapijske procedure kao što su bronhoskopija uskog spektra (NBI – Narrow Band Imaging), elektomagnetna navigaciona bronhoskopija i plasman endobronhijalnih valvula. Cilj ovog preglednog članka je upoznavanje pulmološke javnosti o mogućnostima savremene dijagnostičke i interventne bronhoskopije.

Ključne reči: plućna ekologija, interventna bronhologija, karcinom pluća

SUMMARY

The interventional bronchoscopy is a relatively new branch of pulmonology which includes application of the most-up-to-date bronchoscopic and interventional procedures in the diagnosis and treatment of respiratory diseases. Of these, lung cancer has the greatest mortality. It is one of the most common malignancies in the world, in both men and women. Lung cancer also ranges among malignant diseases with the highest mortality rate. A modern approach in pulmonary oncology is therefore aimed at an early discovery of the disease, its accurate evaluation and selection of the most appropriate treatment mode including application of the latest treatment procedures available. Complying to the guidelines published by the American College of Chest Physicians in 2003, the methods of the interventional pulmonology – the bronchoscopic procedures performed by the flexible or rigid bronchoscopy include: auto fluorescent bronchoscopy, endobronchial

ultrasound, laser therapy, electro cauterization, argon plasm coagulation, cryotherapy, brachytherapy photo dynamic therapy, stents. These methods have been recently accompanied by additional, further advanced bronchoscopic diagnostic and therapeutic procedures such as the Narrow Band Imaging (NBI) bronchoscopy, electromagnet navigated bronchoscopy and endobronchial valve placement. The objective of this review article is to inform a wider chest medicine public about the capacity of modern diagnostic and interventional bronchoscopy.

Key words: *pulmonary oncology, interventional bronchology, lung cancer*

Pneumon 2012; 49 (1-2):37 - 54

Ass. mr sci. med. dr Nensi Lalić, Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

UVOD

Interventne bronhoskopske procedure predstavljaju novinu u oblasti pulmologije i njihovo korištenje jasno doprinosi poboljšanju rezultata u dijagnostici i terapiji bolesti respiratornog sistema. Karcinom bronha je bolest sa najvećim mortalitetom među oboljelijima respiratornog sistema. Ovo maligno oboljenje predstavlja jedan od najčešćih maligniteta u svetu, kako kod muškaraca tako i kod žena. Procenjuje se da je u svetu 1,6 miliona novoobolelih godišnje što čini oko 14% od ukupnog broja novoobolelih od svih malignih bolesti (1). Mortalitet od karcinoma bronha u porastu je od dvadesetih godina prošlog veka, pri čemu je prema nacionalnim registrima broj umrlih već 1950.g. bio 6 puta veći (2), do 1980.godine stopa smrtnosti od karcinoma pluća iznosila 100 na 100 000, da bi proteklih dvadeset godina nastupio vrhunac ove stope (3). Ovako poražavajući podaci uzrokovani su kasnim otkrivanjem bolesti kao i nepostojanjem odgovarajućeg leka i pored korištenja novih terapijskih procedura. Interventna pulmologija je stoga usmerena na upotrebu naprednih bronholoških i urgentnih tehnika i u dijagnostici i terapiji oboljenja respiratornog sistema, time i karcinoma pluća.

Savremene bronhoskopske procedure su skupe, zahtevaju prisustvo obučanih i adekvatno edukovanih medicinskih timova i opravdano se sprovode samo u visokospecijalizovanim ustanovama. Prema smernicama koje je objavio American College of Chest Physicians 2003.g. metode interventne pulmologije – bronhoskopske procedure koje se izvode pomoću fleksibilne i rigidne bronhoskopije su: autofluorescentna bronhoskopija, endobronhijalni ultrazvuk, laser terapija, elektrokauterizacija, argon plazma koagulacija, krioterapija, brahiterapija, fotodinamska terapija, stentovi (4). Ovim metodama pridružile su se kasnije još savremenije bronhoskopske dijagnostičke i

terapijske procedure kao što su bronhoskopija uskog spektra (NBI – *Narrow Band Imaging*), elektomagnetna navigaciona bronhoskopija i plasman endobronhijalnih valvula. Savremena pristup u pućnoj onkologiji ima za cilj rano otkrivanje karcinoma bronha, tačnu procenu stanja bolesti i time odabir najadekvatnijeg tretmana obolelog uz primenu svih raspoloživih savremenih terapijskih procedura.

U proteklih desetak godine, fiber-optičku bronhoskopiju ili fleksibilnu bronhoskopiju u potpunosti je zamenila videobronhoskopija. Razlika između ove dve tehnike je u načinu stvaranja i prenosa svetlosnih impulsa. Dok je kod fiber-optičke bronhoskopije ovakva transmisija i transformacija signala tekla preko fiberoptičkih vlakana, danas ova tehnologija u potpunosti zavisi o charged-couple device sistemu odnosno CCD kameri koja se nalazi na distalnom kraju bronhoskopa. Na ovaj način omogućena je reprodukcija slike u visokoj rezoluciji, detekcija detalja ali i višestruko uvećanje slike radi posmatranja arhitektonike bronhijalne sluznice.

TEHNIKE SAVREMENE DIJAGNOSTIKE U PULMOLOGIJI:

Tehnike interventne pulmologije podeljene su u dijagnostičke i terapijske. Dijagnostičke tehnike upotrebljavaju se za postavljanje dijagnoze mnogobrojnih plućnih oboljenja: karcinoma bronha, pneumonija, tuberkuloze, sarkoidoze, vaskulitisa i brojnih drugih oboljenja. Pored ovoga, dijagnostičke tehnike upotrebljavaju se i za određivanje stadijuma proširenosti pojedinih oboljenja, a najviše karcinoma bronha (5).

DIJAGNOSTIČKE BRONHOSKOPSKE PROCEDURE

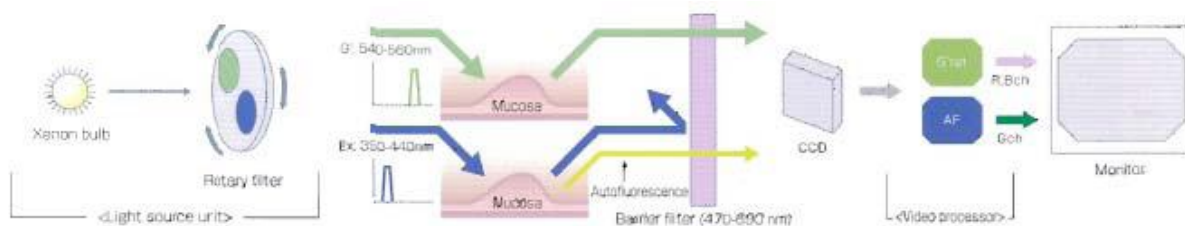
AUTOFLUORESCENTNA VIDEOBRONHOSKOPIJA (AFI)

Autofluorescentna videobronhoskopija (AFI) je relativno nova optička tehnika videobronhoskopije primarno dizajnirana za detekciju i detaljan pregled intraepitelijalnih promena bronhijalne sluznice. Ovom tehnikom se najbolje zapažaju promene nastale u epitelu sluznice bronha. Integracijom sistema AFI sa videobronhoskopskim sistemima visoke moći povećanja, dobijen je hibridni sistem autofluorescentne videobronhoskopije sa uvećanjem slike, visoke rezolucije što omogućuje detekciju vrlo suptilnih promena citoarhitektonike sluznice bronha. Jasna distinkcija između normalnog i patološkog epitela, čini ovu tehniku veoma pogodnom za primenu u jedinicama respiratorne endoskopije (6,7).

Osnovne indikacije za primenu AFI uključuju detekciju i identifikaciju pre-malignih lezija epitela sluznice bronha, praćenje bolesnika nakon kurativne

resekcije skvamoznog karcinoma bronha, prošireni stejdžing u smislu detekcije sinhronih tumora i endoskopsku procenu ekstenzivnosti karcinoma bronha. Strma kriva učenja (learning curve) i jasna distinkcija između patološkog i normalnog epitela čine ovu tehniku posebno dobrom za mlade interventne pulmologe. Jedan od osnovnih nedostataka ove tehnologije je njena niska specifičnost u detekciji pre-malignih lezija, obzirom da i inflamacija predstavlja patološko stanje koje rezultira izmenjenom fluorescencijom sluznice. Ovaj, na prvi pogled, ozbiljan nedostatak danas se prevazilazi inovacijama u domenu optičkog imidžinga (8).

- AFI sistem produkuje sliku bronhijalne sluznice u visokoj rezoluciji koristeći EVIS LUCERA SPECTRUM videoendoskopski sistem.
- Plava ekscitaciona svetlost AFI sistema (390-440 nm) uzrokuje fluorescenciju, dok zelena svetlost (540-550 nm) biva uglavnom apsorbovana od strane hemoglobina.



Slika 1. Šematski prikaz AFI videobronhoskopskog sistema (Olympus Medical Systems Co, Tokio, Japan).

Slika prikazuje ksenonski izvor svetla, čija svetlost se filtrira preko rotacionog filtera, obasjava sluznicu sa dva selektovana spektra koji prolaze granični filter. CCD kamera hvata svetlosne signale, šalje ih u video-procesor koji daje dve svetlosti, zelenu i plavu (autofluorescentnu), HDTV monitor prikazuje konačnu sliku

- Obe vrste svetlosti hvata CCD čip na vrhu videobronhoskopa i pretvara ih u električne signale koje videoendoskopski sistem pretvara u sliku visoke rezolucije.
- Molekularnu osnovu fluorescencije čine fluorofore (supstance koje poseduju moć prirodne fluorescencije kada su obasjane svetlošću određene talasne dužine) – triptofan, kolagen, elastin, profirini i dr (9).
- U videoprocesoru, autofluorescentni svetlosni signal pretvara se u zeleni spektar, a zelenarefletovana svetlost se pretvara u crveni i plavi spektar. Tako obrađena slika se sintetiše u procesoru i projektuje na ekranu. Normalna slika AFI je zato zelena, dok su patološki procesi tamno zeleni a jače izražene

patološke promene su ljubičaste i tamno smeđe.

AFI se izvodi u analgosedaciji ili opštoj anesteziji u tercijarnim visoko specijalizovanim institucijama.

Indikacije za AFI su:

1. Detekcija malignih i premalignih lezija kod bolesnika koji pripadaju rizičnim grupama (pušači, HOBP, osobe sa ranije dijagnostikovanim malignitetom).
2. Detekcija sinhronih karcinoma bronha.
3. Detekcija radiološki okultnog karcinoma bronha (pozitivna samo citologija sputuma).

4. Procena ekstenzivnosti endoskopski vidljivog karcinoma bronha.
5. Praćenje (follow-up) bolesnika nakon hirurškog lečenja karcinoma bronha.

Tabela 1. Vizuelna klasifikacija endobronhijalnog nalaza tokom autofluorescentne videobronhoskopije

Stepen promene	AFI prikaz sluznice
Normalno	Zelena slika sluznice sa normalnom endobronhijalnom arhitektonikom
Abnormalno ali bez sumnje na malignitet (inflamacija)	Blago sniženje fluorescence, sa nejasno definisanim marginama promene, tamno zeleno ili blago svetlo ljubičasto
Suspektno na intraepitelijalnu neoplaziju	Definitivno sniženje fluorescence, sa jasno definisanim marginama promene, ljubičaste (ili braon) boje uz jasnu distorziju endobronhijalne arhitektonike
Tumor	Vidljiv tumor, tamno braon (ljubičaste) boje

Vizuelna klasifikacija promena viđenih autofluorescentnom videobronhoskopijom

Prednosti AFI:

- Jasna distinkcija između normalne i patološke sluznice bronha,
- oštra kriva učenja "learning curve",
- veća dijagnostička vrednost od WLB u detekciji sinhronih tumora,
- veća dijagnostička vrednost u praćenju bolesnika nakon hirurškog lečenja,
- visoka specifičnost i senzitivnost u definisanju margina tumora.

Nedostaci AFI:

- Niska specifičnost u detekciji premalignih lezija,
- jasna detekcija samo skvamozne metaplazije i viših stepena malignosti skvamozne histologije,
- visoka cena sistema i bronhoskopa,
- zbog cene i edukovanosti kadrova dostupna samo selektovanim centrima.

predložena od strane Herth-a i saradnika danas je postala osnova ovog pregleda (tabela 1).

VIDEOBRONHOSKOPIJA USKOG SNOPA SVETLOSTI (NBI)

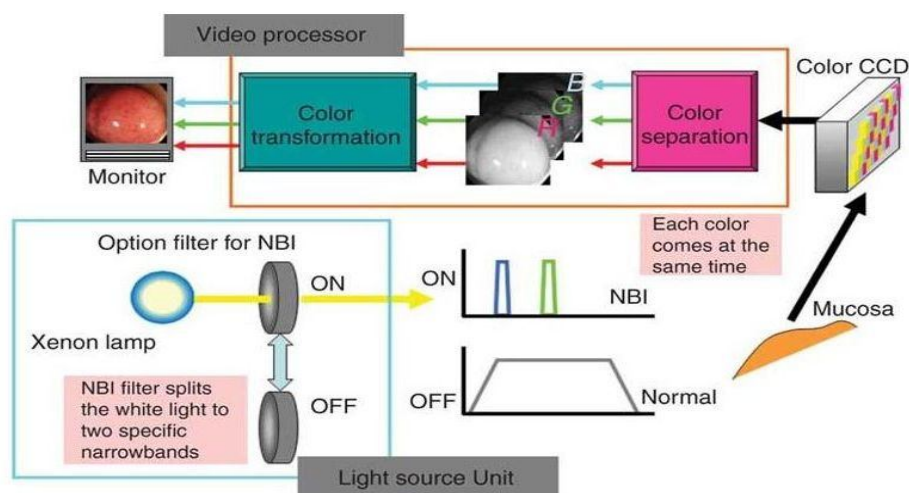
NBI je nova tehnika respiratorne endoskopije dizajnirana za evaluaciju submukozne kapilarne mreže bronhijalne sluznice. Pomoću ove tehnike jasno se može vizualizovati patološki izmenjena submukozna i mukozna mreža kapliara. Kombinacija videobronhoskopije sa uvećanjem i NBI videobronhoskopije pokazala je veliki potencijal u detekciji pre-malignih i malignih lezija karcinoma bronha. Preliminarne studije pokazale su nadmoć NBI videobronhoskopije nad videobronhoskopijom bele svestlosti (white light videobronchoscopy) ili konvenciona videobronhoskopijom u dijagnostici karcinoma bronha (10,11).

Patološka slika mikropilarnih mreža bronhijalne sluznice, koja se pojavljuje kod malignih i pre-malignih lezija opisana je od strane Shibuya-e i saradnika i postala opštepoznata kao Šibujini deskriptori. Ovaj patološki nalaz podrazumeva

vizualizaciju tri karakteristična kapilarna obrasca, to su tačkasti krvni sudovi, izvijugani krvni sudovi i krvni sudovi koji se naglo završavaju. Bronhoskopija uskog snopa svetlosti po definiciji je tehnika optičkog pojačavanja slike koja pojednostavljuje vizualizaciju bronhijalne sluznice i submukoznih kapilara. Ova nova tehnika omogućuje endoskopisti da prikupi detaljnije informacije o patološki promenjenoj sluznici organa koji su dostupni endoskopskom pregledu kao što su ždrelo, jednjak, želudac, duodenum, bronhi, debelo crevo i mokraćna bešika (12,13).

- Ova bronhoskopska tehnika praktično omogućuje vizualizaciju neoangiogeneze kao osnovne komponentne maligne alteracije sluznice.

- NBI je posve nova tehnika čiji je razvoj omogućila videobronhoskopija visokog uvećanja (high magnification videobronchoscopy).
- Sistem poseduje svega desetak respiratornih centara u Evropi.
- Uloga u detekciji prekanceroznih lezija i karcinoma bronha se istražuje poslednjih nekoliko godina nakon velikog uspeha tehnike u gastroenterološkoj endoskopiji.
- Videoprocessor klase EVIS EXERA II jedini omogućuje NBI videobronhoskopiju.
- Sistem koristi dva snopa svetlosti (plavi snop 390-445 nm) i zeleni snop (530-550 nm) koji se izdvajaju pomoću optičkog filtera smeštenog iza ksenonskog izvora svetlosti.



Slika 2. Šematski prikaz NBI sistema, klasa EVIS EXERA II

Indikacije za NBI videobronhoskopiju:

1. Detekcija prekanceroznih lezija i ranog stadijuma karcinoma bronha (naročito u rizičnim grupama).
2. Procena vaskularizacije šava nakon hirurške intervencije ili transplantacije pluća.
3. Detekcija sinhronih tumora.
4. Procena ekstenzivnosti endobronhijalnog tumora i selekcija nivoa resekcije.

Prednosti NBI videobronhoskopije

1. Tehnika je inkorporirana sa WLB bronhoskopijom u istom bronhoskopiju, što omogućava lak prelazak iz jednog u drugi oblik pregleda.

2. Omogućuje detaljnu vizualizaciju kapilarne mreže bronhijalne sluznice i detekciju svih tipova karcinoma bronha.
3. Ima oštru krivulju učenja ali interpretacija vizuelno patološkog nalaza nije jednostavna (background noise).
4. Ima visoku specifičnost i senzitivnost u proceni ekstenzije tumora i može uticati na selekciju nivoa resekcije.
5. Olakšava procenu vaskularizacije nakon resekcije ili transplantacije pluća.
6. Verovatno će imati veći značaj i u terapijskom pogledu, studije koje koreliraju gustinu mikrokapilarne mreže (procenjenju pomoću NBI) i VEGFR status su u toku.

Nedostaci NBI videobronhoskopije

1. Visoka cena videoendoskopskog sistema i prateće opreme.
2. Nedostatak većeg broja randomizovanih studija koje bi potvrdile opravdanost indikacija.
3. Zahteva visoko obučeni kadar i endoskopsku jedinicu na visokom tehnološkom nivou.
4. Još uvek se u većini centara smatra tehnikom čije je upotreba rezervisana za visoko selektovane slučajeve ili kliničke studije.

Istraživanje sprovedeno u Institutu za plućne bolesti Vojvodine 2011.g. evaluiralo je sve vrednosti ove dve nove dijagnostičke bronhoskopske tehnike (AFI i NBI). Senzitivnost, specifičnost, PPV (pozitivna prediktivna vrednost) i NPV (negativna prediktivna vrednost), AFI videobronhoskopije i njihove kombinacije u detekciji pre-malignih lezija sluznice bronha su veće od senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV konvencionalne videobronhoskopije uskog snopa svetlosti (14). Senzitivnost, specifičnost, PPV i NPV kombinacije uskog snopa svetlosti (NBI) i autofluorescentne videobronhoskopije (AFI) za sve pre-maligne lezije iznosile su 0.861/0.868/0.846/0.880. Za svaku leziju pojedinačno dobijeni su sledeći rezultati: skvamozna metaplazija 0.727/0.868/0.464/0.953; displazija gr. I 0.837/0.868/0.493/0.972; displazija gr. II 0.851/0.868/0.519/0.972; displazija gr. III 0.894/0.868/0.615/0.972.

ENDOBRONHIJALNI ULTRAZVUK (EBUS)

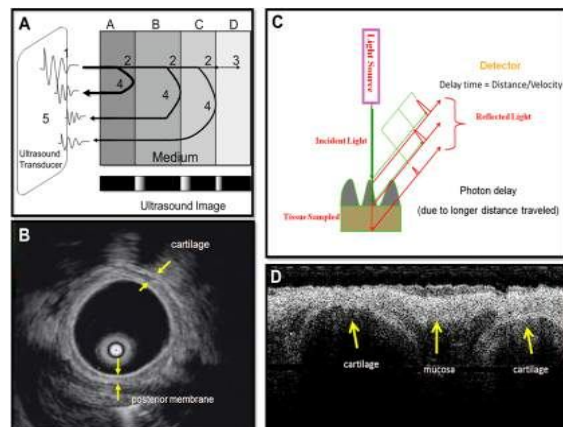
Klasične endoskopske metode omogućavaju bronhoskopisti sagledavanje lumena i površine vazdušnog puta, odnosno bronhijalnog zida. Proces u unutar bronhijalnog zida i van njega u peribronhijalnim strukturama i plućnom parenhimu mogu se posmatrati samo indirektnim metodama. Plućne bolesti zahvataju sve strukture pa je esencijalna endoskopska vizuelizacija i izvan samog vazdušnog puta. Endoluminalni ultrazvuk je superioran u odnosu na radiološku eksploraciju i uvršten je kao rutinska procedura u drugim oblastima medicine kao i u oblasti pulmologije (15).

1992.g. Hurter i Hanrath su prvi koristili endobronhijalni ultrazvuk-endobronchial ultrasound (EBUS) kod pacijenata sa karcinomom pluća da bi opisali izgled bronhijalnog stabla, peribronhijalnih struktura i samog tumora. EBUS postoji u dve

forme: radijalni EBUS i linearni EBUS. Oba vrste koriste transduser koji proizvodi ultrazvučne talase i koji prima i reflektuje ultrazvučne talase. Procesor potom integriše talase reflektovane sa pojedinih tkivnih površina i pretvara ih u dvodimenzionalnu ultrazvučnu sliku (16).

RADIJALNI EBUS

- Radialna proba (RP) EBUS koristi rotirajući transduser na kraju probe i produkuje time sliku od 360° i to prema najdužoj aksisi bronhoskopa.
- Kako je voda odličan prenosilac zvučnih talasa, proba je dizajnirana i sa balonom, koji je napunjen vodom, čime je omogućeno ultrazvučno dobijanje slike vazduhom ispunjenih pluća.
- 20-MHz frekventna proba se najčešće koristi iako se primenjuju i probe od 12-MHz i 30-MHz. Ova frekvencija penetrira u tkivo oko 4 do 5 cm sa rezolucijom od 1 mm, što omogućava identifikaciju svih slojeva bronhijalnog zida.



Slika 3: (A) Transducer produkuje zvučne talase i prima reflektovane zvučne talase. (B) UZ slika radijalne sonde – levi glavni bronh, hrskavica i posteriorni membranozni zid. (C) Prikaz OCT. (D) OCT slika traheje

Radialna proba (RP) EBUS koristi rotirajući transduser na kraju probe i produkuje time sliku od 360° i to prema najdužoj aksisi bronhoskopa (slika 4). Kako je voda odličan prenosilac zvučnih talasa, proba je dizajnirana i sa balonom, koji je napunjen vodom, čime je omogućeno ultrazvučno dobijanje slike vazduhom ispunjenih pluća (Slika 5.).

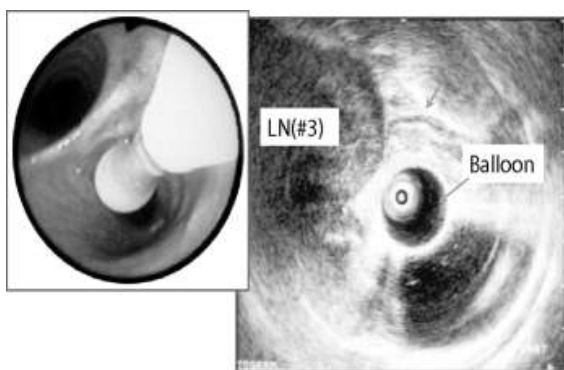


Slika 4: Radialna proba (RP) EBUS



Slika 5: RP sa balonom

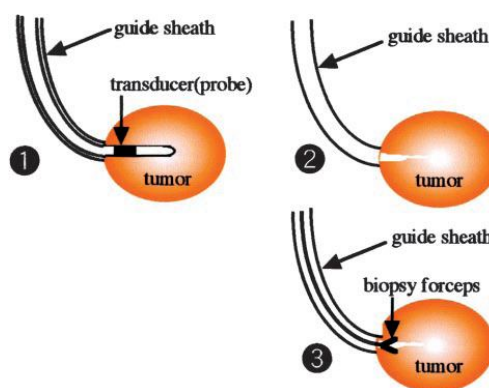
20-MHz frekventna proba se najčešće koristi iako se primenjuju i probe od 12-MHz i 30-MHz. Ova frekvencija penetrira u tkivo oko 4 do 5 cm sa rezolucijom od 1 mm, što omogućava identifikaciju svih slojeva bronhijalnog zida (Slika 6).



Slika 6. levo: uvođenje radialne sonde u segmentni bronh; desno: ultrazvučna slika sonde sa balonom

Kod pacijenata sa perifernim plućnim lezijama, konvencionalna bronhoskopija potvrđuje dijagnozu u rasponu od 16,7 do 65,6%, korištenjem BAL-e (bronhoalveolarna lavaža), četke i transbronhijalne biopsije. Periferne plućne lezije prisutne su kod 25-30% pacijenata sa karcinomom bronha i zahtevaju mnogo agresivnije dijagnostičke procedure u odnosu na centralno postavljene plućne tumore. Za postavljenje dijagnoze u ovakvih plućnih lezija razvijeno je nekoliko savremenih procedura: radialni EBUS, elektromagnetna navigaciona bronhoskopija, CT fluoroskopija (17). Sama EBUS tehnika podrazumeva primenu lokalne anestezije, odnosno analgesodacije. Kada se radialnom probom lokalizuje periferna plućna promena, proba se otklanja iz datog bronha i na njeno mesto uvodi

radni instrument (klešta za transbronhijalnu biopsiju, četka ili kateter). Radijalni EBUS prvobitno se koristio bez vodiča, a poslednjih godina koristi se sa vodičem (guide sheath) (Slika 7). Ovo je doprinelo značajnom povećanju senzitivnosti u postavljanju dijagnoze perifernih plućnih lezija, jer se time smanjuje mogućnost „gubitka“ lokalizovane promene prilikom otklanjanja probe iz bronha. Ovo je naročito doprinelo povećanju senzitivnosti u dijagnostici perifernih plućnih lezija manjih od 2 cm (18).



Slika 7: Shematski prikaz radialnog EBUSA sa vodičem – guide sheath EBUS GS

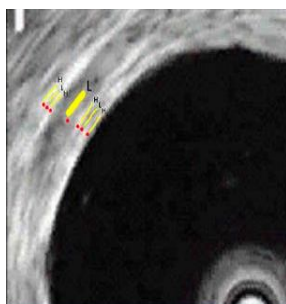
U okviru brojnih studija, bronhološki tim Instituta za plućne bolesti Vojvodine objedinio je rezultate naše studije i poredio ih je sa studijama obavljenim u drugim savremenim bronhološkim centrima (tabela 2) pri čemu su naši rezultati bili u okviru dobijenih rezultata drugih savremenih centara Evrope i Amerike (19), (Tabela 2.).

Tabela 2. Rezultati senzitivnosti radijalnog EBUSA u dijagnostici perifernih plućnih lezija

Author and Year, Study Design	Method	Number of Nodules (Mean Size)	Prevalence of Malignancy	Overall Diagnostic Yield	Diagnostic Yield for Lesions ≤ 2 cm	Diagnostic Yield for Lesions ≤ 3 cm
Herth 2002, prospective crossover study ³⁵	pEBUS, fluoroscopy, no GS	50 (3.3 cm)	90%	80%	NA	NA
Shirakawa 2004, case series ⁴¹	pEBUS, fluoroscopy, some GS, curette	50 (NA)	48%	34%	NA	NA
Kikuchi 2004, case series ⁴⁰	pEBUS-GS, fluoroscopy, curette	24 (1.8 cm)	92%	58.3	53%	58.3%
Kurimoto, 2004, case series ³⁸	pEBUS-GS ± curette/fluoroscopy	150 (NA)	67%	77%	72%	73%
Paone 2005 RTC TBBx ¹⁷	pEBUS no GS	87 (NA)	70%	76% ^a	71% ^a	75% ^a
Asahina 2005, case series ³⁹	pEBUS-GS, VB, curette, fluoroscopy	30 (1.9 cm)	76%	63.3%	44%	63%
Chung 2007, RCT ⁶³	pEBUS no GS	158 (2.5 cm)	NA	49%	NA	NA
Eberhardt 2007, RTC ENB ⁵⁸	pEBUS-GS	39 (2.6 cm)	78%	69%	78%	72%
Dooms 2007, case series ⁷⁰	pEBUS no GS	50 (3.7 cm)	≥ 74%	68%	18%	NA
Yoshikawa 2007, case series ⁴³	pEBUS-GS, curette	123 (3.1 cm)	87%	62%	30%	44%
Yamada 2007, case series ⁴²	pEBUS-GS ± curette/fluoroscopy	158 (2.1 cm)	70%	67%	49%	67%
Fielding 2008, case series ⁴⁴	pEBUS-GS, fluoroscopy	140 (2.9 cm)	53%	66%	NA	NA
Asano 2008, case series ⁴⁵	pEBUS-GS virtual guidance	32 (2.1 cm median)	88%	84.4%	73%	79%
Chao 2008, RCT ³⁵	EBUS, no GS, TBNA	182 (3.5 cm)	77%	78%	NA	NA
Lalić 2010, c.s	EBUS, no gs	32	68%	69%	18%	NA

Pored primene radijalnog EBUSA u dijagnostici perifernih plućnih lezija, ova tehnika se koristi za prikaz svih 7 histoloških slojeva peribronhijalnog tkiva, a time i prikaza proširenosti oboljenja, odnosno tumora. Veoma je moćna alatka za dijagnostiku malih lezija, odnosno zahvatanja bronhijalnog zida, a time i odluke o terapiji:

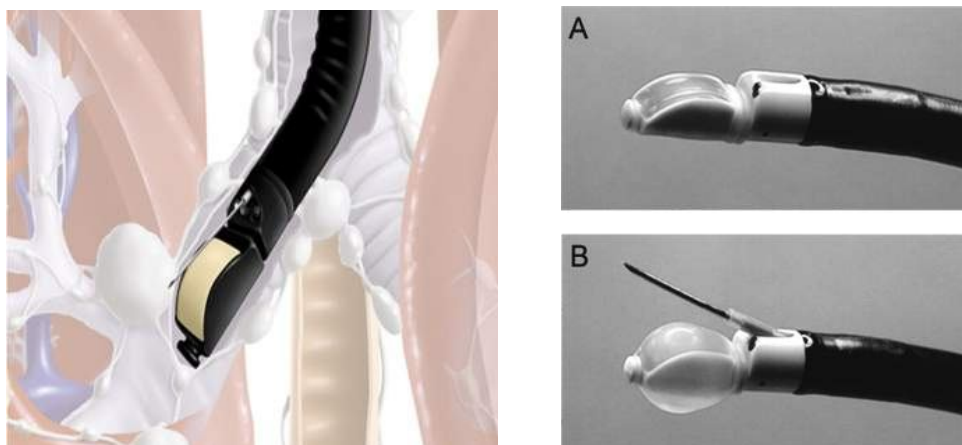
Fotodinamska terapija ili Endoluminalna visokodozna radioterapija



Slika 7: prikaz 7 peribronhijalnih histoloških slojeva bronha EBUS-om

LINEARNI EBUS

Na početku 21. veka predstavljene su linearne bronhoskopske ultrazvučne sonde koje omogućuju uzorkovanje u stvarnom vremenu (real time), što nije bilo moguće kod primene radijalne ultrazvučne sonde. Iglom dugačkom 10-40 mm moguće je uzorkovati leziju relativno udaljenu od bronhijalnog zida (slika 8).



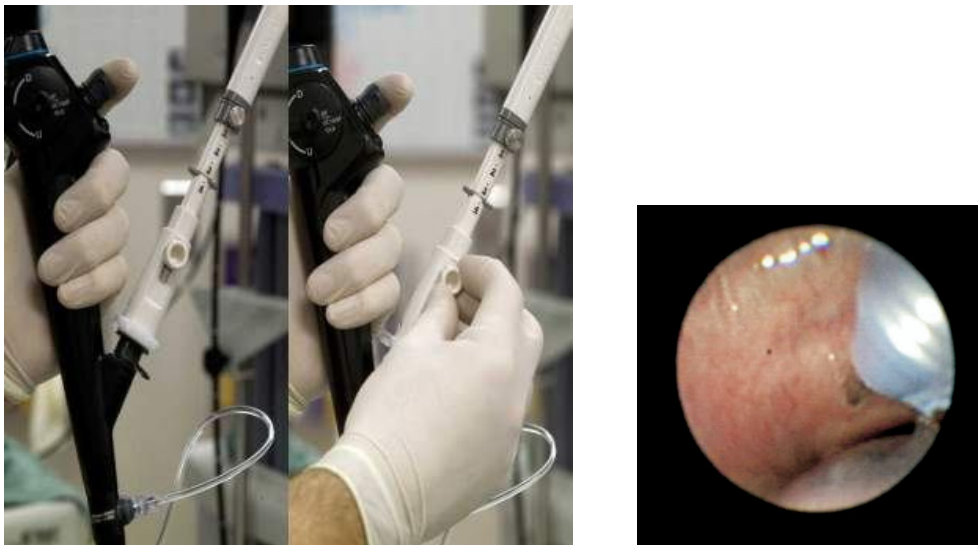
Slika 8. Linearni endobronhijalni ultrazvuk

Svakodnevno se pulmolozi i grudni hirurzi suočavaju sa izazovom u proceni oboljenjem zahvaćenih medijastinalnih limfnih čvorova. Iako savremene dijagnostičke neinvazivne procedure kao što su kompjuterizovana tomografija (CT) i pozitron emisija tomografija (PET) pružaju detaljne informacije o veličini i metaboličkoj aktivnosti medijastinalnih čvorova, neophodno je analizirati uzorke tkiva ovih čvorova (20). Transbronhijalna iglena aspiracija (TBNA) je osnovna bronhoskopska metoda uzorkovanja medijastinalnih limfnih čvorova u dijagnostikovanju limfadenopatije i određivanju stadijuma bolesti karcinoma bronha (21). Endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna iglena aspiracija u stvarnom vremenu (EBUS TBNA) je noviji metod uzorkovanja medijastinolog, hilarnog i interlobarnog limfnog čvora (22). Ova metoda omogućava precizno lokalizovanje ekstrabronhijalnih struktura uključujući krvne sudove (korišćenjem Dopler snimanja) i limfnih čvorova. EBUS-TBNA je korisna, manje invazivna stejdžing tehnika u odnosu na medijastinoskopiju i nudi pristup širem krugu pozicija medijastinalnih limfnih čvorova (pozicije 2, 3, 4, 7, 10, 11). Najveći značaj ove bronhoskopske tehnike je u diferenciranju zahvatanja medija-

stinalnih limfnih čvorova, odnosno diferencijarnju N2 stadijuma karcinoma bronha. Veličina nije siguran kriterijum za zahvaćenost N2 limfnog čvora (23). Metode tačnog uzorkovanja i njihova senzitivnost su: TBNA (senzitivnost 76–78%) /cervikalna medijastinoskopija (senzitivnost 78–81%) /EBUS (senzitivnost 87%–91%) /EUS (esophageal-ezofagealni US) i EBUS+PET.

EBUS-TBNA je sigurna, osetljiva, tačna, minimalno invazivna tehnika u određivanju stejdžinga karcinoma bronha (24). Do sada je sprovedeno ukupno 11 studija sa 1299 pacijenata, pr čemu je ukupno dobijena specifičnost i senzitivnost od 95%.

Tehnika izvođenja: Spoljni prečnik bronhoskopa iznosi 6,9 mm, radni kanal je 2,0 mm. Skeniranje se vrši na 12 MHz, a skenirani opseg je 50°. Obrada slike se vrši preko Olympus ultrazvučnog procesora. Dopler sistem za otkrivanje protoka i prepoznavanja vaskularnih struktura takođe poostoji u opticaju aparata. Optika je napred, gledanje je pod kosinom od 30°, a na vrhu se nalazi ultrazvučna sonda. Moguća je i balon opcija kojom se povećava kontaktna površina sa zidom. Ugao gledanja UZ pretvarača je 90°, a distalni kraj igle ima ehogeni rupičasti vrh (slika 9).



Slika 9. Sistem igle 22 i 21 gauge priključen na bronhoskop. Podešavanjem vodiča igla se može umetnuti u ravni, paralelno sa smerom skeniranja. UZ sonda mora da bude u kontaktu sa zidom bronha. Balon opcija povećava kontaktnu površinu

U periodu od 01.04.2010. do 31.03.2012. g u Institutu za plućne bolesti Vojvodine uradili smo EBUS-TBNA kod 92 pacijenta. Ukupno je uzorkovano 220 limfnih čvorova. Odgovarajući materijal dobijen je u 204 od 220 uzorkovanih limfnih čvorova (93%), a senzitivnostove metode je iznosila 89%. U 74 slučaja nalaz je odgovarao karcinomu pluća, u 8 pacijenata dokazana je sarkoidoza, a u 10 bolesnika dokazano je uobičajeno tkivo limfnog čvora.

SAVREMENE INTERVENTNE TERAPIJSKE BRONHOSKOPSKE PROCEDURE

Različita maligna i nemaligna oboljenja mogu biti uzrok opstrukcije centralnih disajnih puteva. Sve više se u literaturi umesto benigni, koristi termin nemaligni uzroci opstrukcije disajnih puteva. Razlog je taj što je bolesnik sa opstrukcijom u velikim disajnim putevima uvek ugrožen, tako da nijedan urok ovakve opstrukcije nije benignan. Maligna opstrukcija nastaje kao posledica direktnog širenja karcinoma bronha, zatim karcinoma jednjaka i štitaste žlezde. Primarni tumori traheje su retki, svega 1% malignih tumora i najčešći je skvamocelularni i adenoidni cistični karcinom.

LASER RESEKCIJA

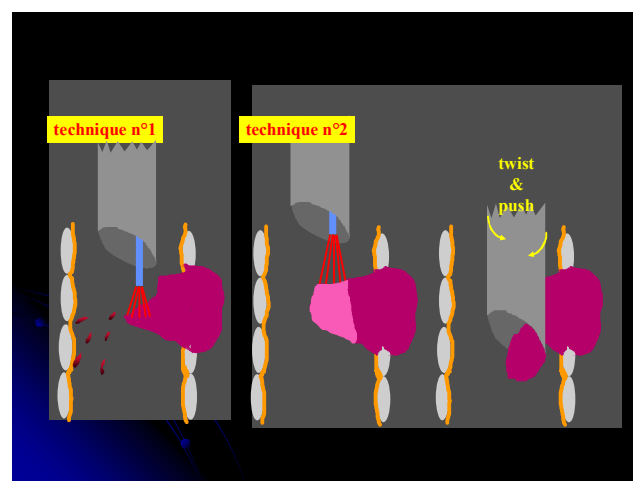
Primarna indikacija za laser terapiju je uklanjanje opstrukcije disajnih puteva uzrokovane malignim i nemaligim tkivom. Obzirom da ova metoda nosi velike potencijalne rizike i opsnosti, te indikacije moraju biti oprezno postavljene, a sama metoda izvedena od strane iskusnog bronhologa. Ostale indikacije su uklanjanje ožiljnih suženja od tuberkuloze, traume, posledice radijacione terapije, endotrahealne intubacije. Laserska terapija izvodi se pomoću fleksibilnog i/ili rigidnog bronhoskopa i medicinskog laser aparata. Postoji više tipova lasera koji se koriste za resekciju, a najčešći je u upotrebi Nd-YAG laser (talasne dužine 1064 nm), pored njega mogu se koristiti CO2 laser, diodni laser i drugi. Laserska resekcija se najčešće izvodi u opštoj anesteziji, rigidnim bronhoskopom koja obezbeđuje lak pristup sukciji i tamponadi u slučaju krvarenja. Uglavnom se počinje snagom od oko 40W i pulsним intervalom 0.1-1.2 s. Ova terapija rezultuje fotokoagulacijom superficijelnih i dubljih krvnih sudova, termalnom nekrozom tumorskog ili ožiljnog i okolnog tkiva (25).



Slika 10 - a. i b. Laser resekcija malignog tumora u traheji, IC marker koji pokazuje mesto aplikacije laserskog zraka, vidljiv nekrotični detritus na zidovima traheje

Kontraindikacije za laser resekciju kao i za ostale interventne bronhopulmonalne zahvate uglavnom su relativne: traheozofagealna fistula, neregulirani koagulacioni status, potpuna opstrukcija sa malo ili nimalo funkcionalnog distalnog disajnog puta, diskretna egzofitna lezija, opstrukcija disajnog puta čiji je uzrok samo ektramuralna kompresija (26). Laser je palijativna terapijska metoda kod malignih tumora pluća. Laserska resekcija je privremeno rešenje tj. uvodna procedura za plasiranje stenta u slučaju kada tumor delimično raste u lumen bronha, a većim delom je u medijastinumu (fenomen "sante leda"). Prethodi endonbronhijalnoj brahiterapiji (kada tumor raste istovremeno u lumenu bronha i peribronhijalno). Kombinacijom lasera sa endonbronhijalnom i perkutanom zračnom terapijom dobija se bolji ukupni rezultat kod karcinoma bronha endonbronhijalne lokalizacije.

Rekanalizacija velikih disajnih puteva popravlja plućnu funkciju kod preko 90% slučajeva. Dugoročne rezultate međutim nije moguće proceniti precizno jer se radi o tumorima u odmaklom stadijumu bolesti gde je očekivana dužina života relativno kratka. Prosečno preživljavanje posle 6 meseci je kod oko 50%, a posle 12 meseci kod 26% lečnih. Glavne komplikacije su masivno krvarenje i hipoksija. Jedna od mogućih komplikacija je perforacija traheje/bronha > medijastinalni emfizem, pneumotoraks i infekcije. Kontinuirano kratkotrajno dejstvo zraka visoke energije i karbonizacija tkiva u sredini bogatoj kiseonikom može dovesti do pojave plamena u trahebronhijalnom stablu. (Ta pojava se sprečava ubacivanjem ugljen dioksida pod pritiskom prilikom svake aplikacije laserskog zraka).



Slika 11: Površina tumora se tretira do vaporizacije i karbonizacije i nakon toga se taj sloj pažljivo odvaja forcepsom i sukcijom. Pošto se ostvari zadovoljavajuća rekanalizacija disajnog puta preostali deo tumora se tretira sa ciljem da se zaustavi krvarenje

Još 1982.g. Dumon i saradnici objavili su veliku studiju o efektima laser resekcije, pri čemu je najviše efekata bilo postignuto prilikom laser resekcije malignih tumora. Cavaliere je objavio sa saradnicima najveću studiju pri čemu je evaluirano 1000 pacijenata kod kojih je rađena laser resekcija. Bolji rezultati dobijeni su kod resekije u traheji, desnom glavnom i intermedijernom bronhu u odnosu na levi glavni bronh. Veliku studiju objavio je i Ernst koji je retrospektivnom analizom obuhvatio 7000 pacijenata kod kojih je rađena laser resekcija. Komplikacije su se javile u 5% slučajeva, a ukupna učestalost komplikacija bila je 0,99% (27). U Institutu za plućne bolesti Vojvodine 2000.g. urađeno je 60, 2004.g. 93, a 2011.g. 43 laser resekcija opstrukcije u velikim disajnim putevima. Porast broja 2004. g. tumači se razvijanjem ove tehnike, a sledstveni pad

uvođenjem i drugih interventnih terapijskih procedura u dezopstrukciji velikih disajnih puteva.

TRAHEOBRONHIJALNI STENTOVI

Indikacije za primenu stentova u terapiji oboljenja centralnih disajnih puteva neprestano se proširuju.

Indikacije su:

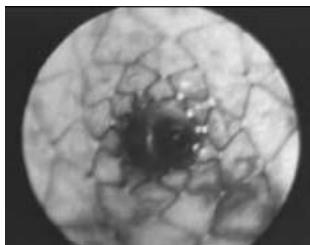
- Maligna opstrukcija traheobronhijalnog stabla (TBS) zbog spoljašnje kompresije na velike disajne puteve kod bolesnika kod kojih su iscrpljene ostale terapijske opcije - metalni stent
- Maligna opstrukcija TBS nakon laser resekcije i dilatacije
- Postintubacione stenoze nakon laser resekcije i balon dilatacije - silikonski stent
- Traheomalacija (u određenim slučajevima, tj. samo kada je lokalizovana)
- Anastomozne stenoze nakon transplantacije pluća ili pluća i srca
- Traheoezofagealna fistula

Traheobronhijalni stentovi se dele na dve velike grupe: silikonski i metalni stentovi. Trahealna sluznica u boljoj meri toleriše silikonske stentove,

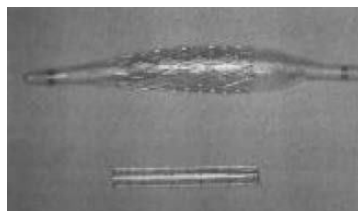
moгу izdržati i nekoliko godina, lako se uklanjanju ali je i tu njihova slabost, a to je da lako mogu da skliznu preko sluznice. Komplikacije plasmana ove vrste stenta ne treba zanemariti ali su one daleko manje od komplikacija plasmana metalnih stentova (28).

Metalne stentove mukoza prorasta tako da su čvrsto fiksirani u mestu i teško se naknadno uklanjaju, omogućavaju normalnu funkciju mukocilijarnog klirensa, a zahvaljujući mrežastoj strukturi šire se i skupljaju. Međutim ovi stentovi produkuju jače granulaciono tkivo i povećavaju učestalost trahealnih infekcija te ih treba izbegavati kod nemalignih stenoza. Najopasnija komplikacija ove vrste stenta je njeno pucanje jer dovodi do mogućnost ozlede krvnih sudova i zida traheje te je ovakva komplikacija opasna po život (29).

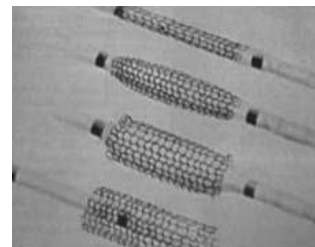
Metalni stentovi (Slika 12-14) dele se na balloon-expandable stentove (Palmaz stent, Strecker stent) i self-expanding stentove (Gianturco-Z stent, Wallstent, Nitinol stent i dr.) Dinamic stent koji je dizajnirao Lutz Freitag je najbolje rešenje jer je to metalni stent koji je presvučen silikonom. Nova generacija kao što je Ultraflex (nitinol) stent (Slika 15-17.) takođe su stentovi prevučeni silikonom.



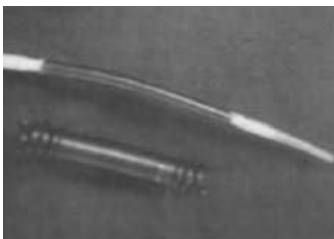
Slika 12. Palmazov stent endoskopski



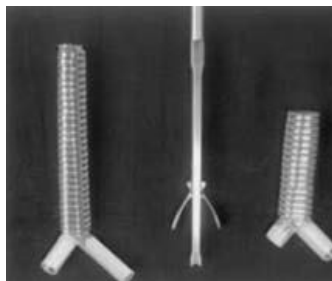
Slika 13. Palmazov stent



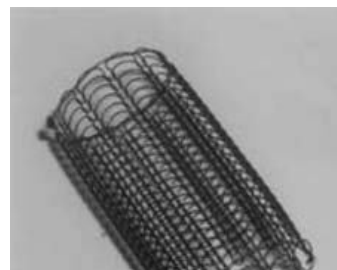
Slika 14. Streckerov stent



Slika 15. Nitinol stent

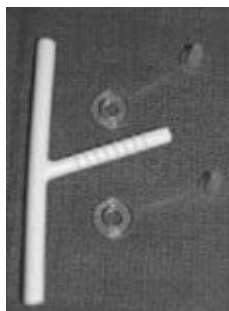


Slika 16. Dinamic stent (Lutz Freitag)



Slika 17. Ultraflex (Nitinol stent)

Najčešće upotrebljavani silikonski stentovi (Slika 18 i 19) su Montgomery T-tube, Dumon, Polyflex.



Slika 18. Montgomery T tube



Slika 19. Dumon stent

SILIKONSKI STENTOVI

Prednosti	Nedostaci
Prilagodljivog su oblika	Aplikacija rigidnim bronhoskopom
Lako se uklanjaju	Otežano plasiranje
Sluznica ih ne prorasta	Dislokacija
Ne izazivaju reakciju sluznice	Smanjen unutrašnji dijametar
Kontrolisana ekspanzija	
Jeftiniji	

METALNI STENTOVI

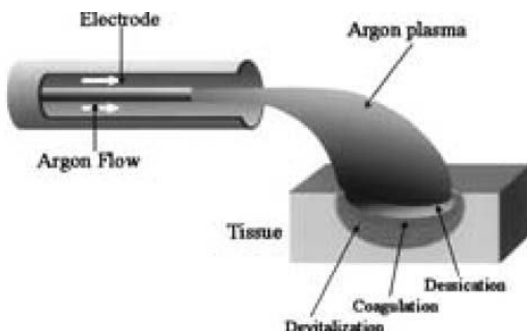
Prednosti	Nedostaci
Plasiraju se fleksibilnim bronhoskopom	Stalni/ definitivni stentovi
Lako se aplikuju	Teško se podešavaju
Stabilni su u poziciji	Potreba za fluoroskopijom
Dobra vizualizacija aplikacije	Stvaranje granulacija
Epitelizacija	Prorastanje tumora
Laka ventilacija	Erozije sluznice
	Skupi su

Idealni stent trebao bi da se jednostavno plasira, lako uklanja, da je dovoljno rigidan da bi izdržao kompresiju spolja i dovoljno stabilan da ne migrira. Stvaranje granulacionog tkiva ili mogućnost prorastanja od strane tumora trebale bi biti minimalne. Takav stent još ne postoji, međutim poslednjih godina rade se eksperimentalne studije na bioapsorbirajućim stentovima koji bi mogli ispuniti zadate uslove.

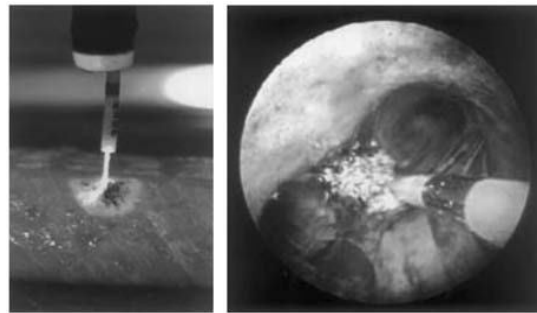
ARGON PLAZMA KOAGULACIJA (APC)

Ovo je takođe jedna od novijih metoda interventne pulmologije, mada se u drugim oblastima medicine koristi više od 20 godina (slika 20, 21). APC je bezkontaktni oblik elektrohirurgije. Kao električni provodnik koristi se jonizovani argon (plazma). Argon se pri visokom naponu jonizuje u

plazmu koja nosi tok električne struje prema ciljnom tkivu. Tada se oslobađa toplotna energija i ona dovodi do koagulacije tkiva i hemostaze. Osnova ove metode je postojanje zatvorenog strujnog kola, što se postiže samo kada je sonda udaljena do 1 cm od tkiva, veća udaljenost će prekinuti strujno kolo. Dubina i zapremina tkiva na koje će toplotna energija uticati zavise od voltaže aplikovane na gas i vremena aplikacije (30).



Slika 20. Shematski prikaz APC



Slika 21. A - demonstracija APC na modelu, vidljiv je beli trag jonizovanog argona u kontaktu sa površinom, B - endoskopski APC, beličasti koagulum tkiva ispod vrha sonde

APC sonda se postavlja kroz radni kanal bronhoscopa tako da joj vrh viri za nekoliko centimetara distalno od vrha bronhoscopa, da bi se izbeglo oštećenje samog bronhoscopa. Standardne sonde su dijametra 1,5 do 2,3 mm i dužine 220 cm. Početna snaga je 30-80W, vreme aplikacije je 2 do 3 sec. Protok argona 0,3 do 2 L/min. Kada je sonda postavljena van vrha bronhoscopa, na udaljenosti od 1 cm započinje se sa aplikacijom argon plazme. Debris se otklanja forcepsom.

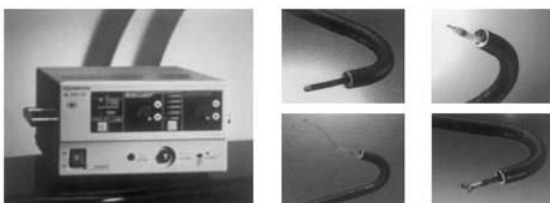
Indikacije za primenu APC su: endobronhijalni tumori, hemostaza kod hemoptizija i resekcija granulacionog tkiva koje okružuje ili prorasta stent (31). Uloga APC u lečenju karcinoma pluća je palijativna, poboljšava kvalitet života pacijenta. Moguće komplikacije koje prate APC su pneumomediastinum, subakutni emfizem, pneumotoraks, masivno krvarenje, opekotine disajnog puta i oštećenje bronhoscopa.

ELEKTROKAUTERIZACIJA (EC)

EC je kao i argon plazma kauterizacija, metoda kontaktne elektrohirurgije, gde se električna struja provodi od sonde do ciljnog tkiva kroz mali vazdušni procep (koji neminovno postoji između ove dve

površine), a napušta telo preko uzemljenja koja se po pravilu aplikuje na ruku pacijenta (32). Prolazak električne struje stvara toplotnu energiju koja dovodi do koagulacije, hemostaze ili ugljenisanja u zavisnosti od snage, karakteristika tkiva, vremena aplikacije i kontaktne površine (slika 22). Koagulacija i hemostaza se postižu primenom manje voltaže, veće jačine struje i manje snage. Ugljenisanje i vaporizacija postižu se primenom visokog napona, male jačine struje i velike snage. Postoje više modaliteta elektrokauterizacije: **cut** modalitet (za resekciju), **blended mod**-mešoviti mod za resekciju i koagulaciju. Postoji i podela na **soft mod**, **hard mod** i **sprey mod**.

Elektrokoagulacija može da se izvodi u rigidnoj ili fleksibilnoj bronhoskopiji. Bolesnik mora biti obezbeđen adekvatnim uzemljenjem, a predlaže se upotreba bronhoscopa sa keramičkim vrhom. Mere opreza su i upotreba nižeg FiO₂ pri ventilaciji bolesnika, izbegavanje kontakta sa svim zapaljivim sredstvima, ograničenje snage na oko 40 W i vremena aplikacije na 2 sec. Takođe su i sonde po izgledu i svrsi različite (slika 23). Indikacije i kontraindikacije za EC slične su kao za AC.



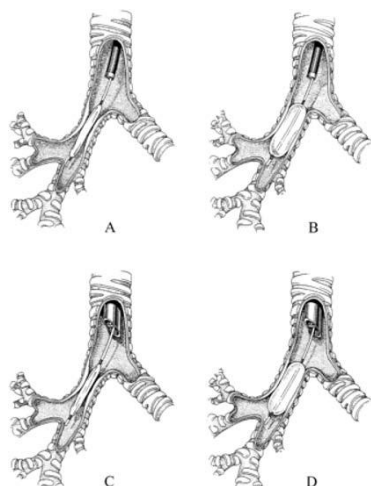
Slika 22. A - generator za EC, B - različite vrste



Slika 23. - EC, A - zatupljena sonda i sonde kauterizacija granulacionog tkiva, B - omča -kauterizacija polipoidne lezije

BALON DILATACIJA

Balon dilatacija je interventna pulmološka procedura koja se koristi za lečenje (dezopstrukciju) kako maligne tako i nemaligne traheobronhijalne opstrukcije (Slika 24). U hitnim stanjima dilatacija se može izvršiti i mehaničkim putem – rigidnim bronhoskopom. Kada to nije toliko hitno, dilatacija se radi upotrebom balona (sekvencionalna balon dilatacija) ili semirigidnih (Jacksonovih) dilatatora. Ova tehnika se sa uspehom radi kod bolesnika sa stenozom traheje nakon transplatacije pluća, postresekcione stenozе traheje, postintubacione stenozе, nekada i kod maligne opstrukcije. Tehnika balon dilatacije prikazana je na Slici 24.



Slika 24. - shematski prikaz balon dilatacije A - plasiranje pomoću fiber bronhoskopa, B - naduvavanje balona u fiber bronhoskopiji, C - plasiranje balon katetera u rigidnoj bronhoskopiji, D - baloniranje u rigidnoj bronhoskopiji

Bronhoskopska balon dilatacija je naročito efektivna za pripremanje stenotičnog segmenta za aplikaciju stenta i širenje traheobronhijalnog stenta nakon aplikacije. Ova metoda ima svoju ulogu i prilikom postavljanja sonde za brahiterapiju, kada se pre postavljanja sonde dilatira stenotični bronh.

Komplikacije podrazumevaju: oštećenje mukoze i proliferacija granulacionog tkiva sa posledičnom restenozom, ruptura disajnog puta, pneumotoraks, pneumomediastinum, medijastinitis, krvarenje. Komplikacije su izuzetno retke, pažljivim rukovanjem opermom i dobrom pripremom bolesnika, one se svode na minimum (33).

ENDOBRONHIJALNA KRIOTERAPIJA

Krioterapija se zasniva na aplikaciji ekstremno niskih temperatura (ispod -40°C) u cilju destrukcije malignog i nemalignog tkiva. Efekat ove terapije zavisi od najniže temeprature, brzine zamrzavanja i odmrzavanja, broja ciklusa i sadržaja vode u tkivima. Dva mehanizma učestvuju u o oštećenju tkiva krioterapijom: fizički i vaskularni mehanizmi. Fizički podrazumeva kristalizaciju ćelijske vode kao posledice smrzavanja i celularnu dehidraciju. Vazokonstrikcija, agregacija trombocita i povećanje viskoznosti krvi u osnovi su vaskularnog mehanizma destrukcije ćelija u krioterapiji (34).

Primena ekstremno niskih temperatura u krioterapiji se bazira na Joule-Thomsonovom efektu kada do pada temperature dolazi prilikom prelaska gasa iz sredine visokog u sredinu niskog pritiska. Kao gas koristi se N_2O , azot-oksidi, jer negativnu temperaturu ovaj gas dostiže za nekoliko minuta. Preporučuju se tri aplikacije u trajanju od 60 sekundi. Prednost ove terapije je njena bezbednost. Kako efekat zavisi od sadržaja vode u tkivima, hrskavica i fibrozno tkivo su praktično kriorezistentni te nema njihovog oštećenja. S druge strane nepogodnost ove terapije je odložen efekat, te ne služi u akutnim situacijama.

ZAKLJUČAK

Karcinom bronha je oboljenje koje nažalost još uvek nema zadovoljavajući terapijski benefit, te je rano dijagnostikovanje uz prevenciju jedna od osnovnih mera potencijalne kurabilnosti. Metode savremene bronhoskopske dijagnostike su time osnova poboljšanja i stope izlečenja. Primena interventnih endoskopskih terapijskih procedura takođe doprinosi boljitku za ove pacijente. Cena ovakvih postupaka je visoka ali je ukupni benefit od prikazanih procedura izuzetno veliki. Savremene bronhoskopske metode su prema tome budućnost dijagnostike i lečenja pacijenata obolelih od karcinomom bronha.

LITERATURA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225-49.
2. Verdecchia A, Francisi S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796.
3. Ferlay J, Parkin D.M, Steliarova-Foucher E. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancet* 2010; 46: 765-781.

4. Ernest A, Silvestri G, Johnstone D: Interventional pulmonary procedures, guidelines from American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123:1693-1717.
5. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta A. Central Airway Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169:1278-1297.
6. Zaric B, Perin B, Becker HD, Herth FJF, Eberhardt R, Djuric M, et al. Autofluorescence imaging (AFI) videobronchoscopy in detection of lung cancer: from research tool to everyday procedure. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8 (2): 167-172.
7. Herth F. Playing with the wavelengths: Endoscopic early lung cancer detection. *Lung Cancer* 2010; 69(2): 131-132.
8. Häussinger K, Pichler J, Stanzel F, Markus A, Stepp H, Morresi-Hauff A, Baumgartner R. Autofluorescence bronchoscopy: The D-light system. In Bolliger CT, Mathur P (Eds):
9. *Interventional Bronchoscopy*. Basel: Karger, 2000, pp 243-252.
10. Häussinger K, Becker HD, Stanzel F, Kreuzer A, Schmidt B, Strausz J et al. Autofluorescence bronchoscopy with white light bronchoscopy compared with white Light bronchoscopy alone for the detection of precancerous lesions: a European Randomized controlled multicenter trial. *Thorax* 2005; 60: 496-503.
11. Overhiser AJ, Sharma P. Advances in endoscopic imaging: narrow band imaging. *Rev. Gastroenterol Disord.* 2008; 8(3):186-19.
12. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in Narrowband endoscopic imaging. *J Biomed Opt.* 2004; 9(3): 568-577.
13. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, Yasufuku K, Iizasa T, Saitoh Y, et al. Subepithelial vascular patterns in bronchial dysplasias using a high magnification bronchovideoscope. *Thorax* 2002; 57(10): 902-907.
14. Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, Sekine Y, et al. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax* 2003; 58: 989-995.
15. Zarić B: Autofluorescentna videobronhoskopija i videobronhoskopija uskog snopa svetlosti u dijagnostici karcinoma bronha. *Doktorska disertacija* 2011: 134.
16. Herth F, Becker HD. Endobronchial Ultrasound (EBUS) – assessment of a new diagnostic tool in bronchoscopy. *Onkologie* 24, 151-154 (2001).
17. Francis D, Sheski, Praveen N, Mathur: Endobronchial ultrasound. *Chest* 2008; 133: 64-270.
18. Masahide Oki, Hideo Saka, Chiyoe Kitagawa, Yoshihito Kogure, Kouki Mori, Shigehisa Kajikawa. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Biopsy Using Moviel Thin Bronchoscope for Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *Journal of thoracic oncology* 2009; vol.4; 10: 1274-1277.
19. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004; 126: 959-965.
20. N. Lalic, E. Budisin, B. Perin, B. Zaric, S. Jovanovic, G. Stojanovic, J. Matijasevic. Evaluation of endobronchial ultrasound guided bronchoscopy in peripheral lung lesion Sampling. 1st European Congress for Bronchology and Interventional Pulmonology, Marseille, France, 2011. Abstract book:37 s.
21. Annema J. EBUS Guided Pulmonary Interventions. *Techniques Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 9: 25-31.
22. F J F Herth, R Eberhardt, P Vilmann, M Krasnik, A Ernst. Real - time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Torax*, Septembar 2006; 61(9): 795-798.
23. Szlubowski A, Kuzdzal J, Kolodziej M. Et al. Endobronchial ultrasound - guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging. *European Journal of Cardio - thoracic Surgery* 2009; 35: 332-336.
24. Takamochi K. et al. Clinical Predictors of N2 Disease in Non-small Cell Lung Cancer. *CHEST* 2000; 117:1577-1582.
25. Ping Gu, Yi-Zhuo Zhao, Li-Yan Jiang, Wei Zhang, Yu Xin, Bao-Hui Han Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis *European Journal of cancer*, May 2009; 45: 1389-1396.
26. Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Mercadente E, Francioni F, Pugliese F, Moretti M, Coloni G. Nd:YAG Laser Resection of Lung Cancer Invading the Airway as a Bridge to Surgery and Palliative Treatment. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;74:995-8.
27. Seijo L, Stermann D. *Interventional Pulmonology*. The New England Journal of Medicine 2001; 344: 740-49.
28. Ernest A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta A. Central Airway Obstruction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169:1278-97.
29. Puma F, Ragusa M, Avenia N. et al. The role of silicone stents in the treatment of cicatricial tracheal stenosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 120:(6): 1064-69.
30. De Mello-Filho F, Antonio SM, Carrau RL, Endoscopically Placed Expandable Metal Tracheal Stents for the Management of Complicated Tracheal Stenosis. *American Journal of Otorhynology* 2003; 24(1): 34-40.
31. Sheski F, Mathur P. Endobronchial Electrosurgery: Endobronchial Electrosurgery. Argon plasma coagulation and Electrocautery. *Seminars in respiratory and critical care Medicine* 2004; 25(4): 367-74.

32. Reichle G, Freitag L, Kullman HJ. Et al. Argon plasma coagulation in bronchology: new method-alternative or complementary. *Journal of Bronchology* 2003; 7:109 -17.
33. Yu-Hsiu Chung, Hung-I Lu1, An-Shen Lin, Meng-Chih Lin. Bronchoscopic Electrocautery for Palliation of Post-anastomotic Tracheal Stricture in a Patient with Complete Tracheal Transection Following Blunt Chest Trauma. *Chang Gung Med J* 2005;28(10): 724-728.
34. Schmidt B, Olze H, Borges A, John M, Lieners U, Kaschke O, Haake K, Witt C. Endotracheal Ballon Dilatation and Stent Implantation in Benign Stenoses. *Annals of Thoracic Surgery* 2001;71:1630-4.
35. Bolliger C.T., Sutedja T.G., Strausz J., Freitag L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect. *Eur Respir J* 2006; 27: 1258-1271.



ULOGA KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE I POZITROSKE EMISIONE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI I STEJDŽINGU KARCINOMA BRONHA

Slobodanka Pena Karan, Miloš Stojanović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon 2012; 49 (1-2):55-59

dr Slobodanka Pena Karan, Centar za radiologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

U radiološkoj proceni TNM stadijuma karcinoma bronha kompjuterizovana tomografija (CT) grudnog koša i gornjeg abdomena (prikaz jetre i nadbubrega) je i dalje osnovna metoda.

“Otkrićem” multislajsnih skenera (MSCT) napravljena je fundamentalna promena u dijagnostici svih plućnih oboljenja, pa i karcinoma bronha. Ova tehnologija omogućila je skeniranje kompletnog volumena pluća (grudnog koša) tokom samo jednog zadržavanja daha pružajući mogućnost za stvaranje trodimenzionalne, visokorezolutivne slike, bez

artefakata¹. Uvođenjem u svakodnevnu kliničku praksu multislajsnih skenera dobijen je čitav niz novih mogućnosti za bolju dijagnostiku²:

-Veća brzina akvizicije koja omogućava skraćanje trajanja pregleda, smanjenje potrošnje kontrasta, eliminaciju artefakata usled kretanja, što sve zajedno bitno utiče na povećanje komfora pacijenta.

-Izotropna rezolucija koja omogućava prikaz detalja u sve tri ravni sa istim kvalitetom slike.



Slika 1a, b, c: karcinom bronha u gornjem lobusu levog plućnog krila, neodvojiv od luka aorte prikazan u aksijalnoj (transferzalnoj), sagitalnoj i koronarnoj ravni

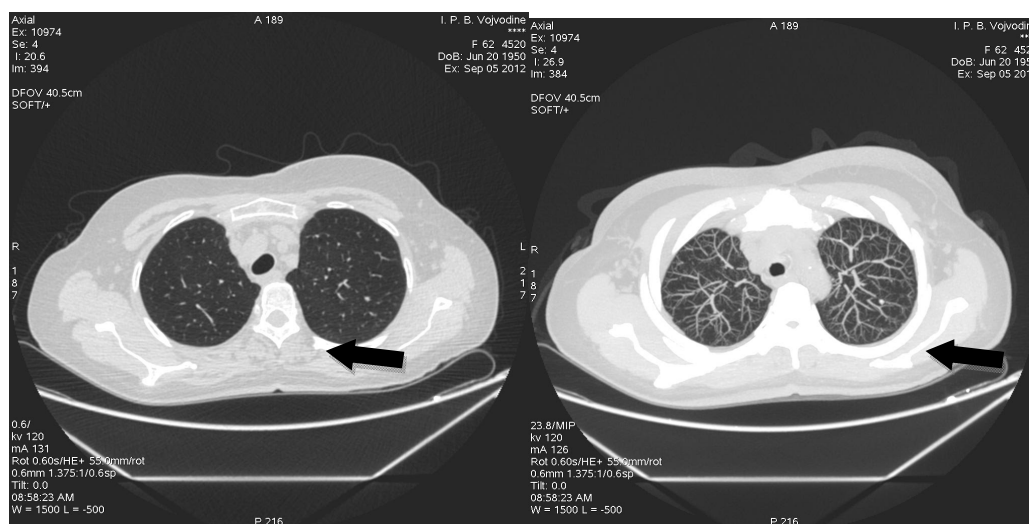
-Bolja prostorna rezolucija omogućava prikaz struktura manjih od 0,4mm i dovela je do tzv. epidemije mikronodulusa.

Imajući u vidu ovu mogućnost multislajсни skeneri se koriste i u skriningu za karcinom bronha kada se radi niskodozni protokol (low dose CT)1. Najnovija istraživanja upućuju da je LDCT opravdano raditi u određenim populacionim grupama visokorizičnih pacijenata3,4: 1) pacijenti starosti od 55 do 74 godina, aktivni pušači sa preko 30 kutija godišnje ili bivši pušači sa preko 30 kutija godišnje koji su prestali da puše u poslednjih 15 godina, ili 2) pacijenti preko 50 godina koji su aktivni pušači sa preko 20 kutija godišnje uz bar jedan dodatni riziko faktor (istorija maligniteta, istorija plućnog oboljenja – hronična opstruktivna bolest pluća, plućna fibroza, izlaganje radonu i profesionalna ekspozicija - arsen,

hrom, azbest, nikl, kadmijum, berilijum, silicijum, isparavanja dizela, dim uglja i čađ). U ovim grupama se očekuje smanjenje mortaliteta za čak 20% (u poređenju sa grupom skriningovanih klasičnim radiogramom) (4,5,6).

Primenom različitih softverskih paketa na „sirove” snimljene aksijalne preseke dobija se mnoštvo novih aplikacija primenljivih u svakodnevnom radu1:

-Maximum intensity projection (MIP)- aplikacija koja povećava debljinu preseka što dodatno naglašava strukture maksimalnog denziteta (tubularne strukture: krvne sudove i bronhe) pa lezije samog plućnog parenhima postaju lakše uočljive. Ova aplikacija je poznata pod i nazivom „skrining na mikronoduluse”.



Slika 2: a) aksijalni presek i b) aksijalni presek na istom nivou sa MIP sa mikronodulusom u gornjem lobusu levog plućnog krila

-Volumetrija- aplikacija koja primenom složenih matematičkih formula omogućava izračunavanje zapremine nodulusa, čime se mnogo ranije uočava progresija bolesti nego ako se prati samo jedna dimenzija (npr. dužina). Brojni autori veliku prednost daju izražavanju zapremine lezije (mm³) naspram maksimalnog dijametra (mm) obzirom da povećanje lezije za 1mm dovodi do povećanja zapremine za trećinu ili čak polovinu ukoliko se radi o vrlo maloj leziji. Mana ove aplikacije je što je moguće precizno izračunavanje zapremine jedino ako je nodulus okružen plućnim parenhimom a ukoliko je nodulus u kontaktu sa pleurom ili

konsolidacijom ili je okružen zonom denziteta mlečnog stakla dolazi do grešaka usled nepreciznosti. Poznato je da je vreme udvostručavanja tumora (tumor volume doubling time) 80 do 120 dana a lezije koje udvostruče svoju zapreminu za manje od 40 ili više od 400 dana smatraju se benignim. Dosta veliki ”prozor” između ovih vremena zahteva kliničko praćenje i timski rad kliničara sa radiologom kako bi se za svakog pacijenta pojedinačno odredio dalji tretman (punkcija ili ekstirpacija promene) (7,8).

U zavisnosti od veličine nodulusa, istorije pušenja i postojanja maligniteta u porodičnoj anamnezi određuje se datum kontrole, a različite grupe autora

predlažu različite šeme snimanja. Ipak, najčešće se sprovodi šema snimanja nakon 3, 3, 6, 12 i 24 meseca i smatra se da je promena benigna ako nakon 2 godine nema promene u veličini.

-Minimum intensity projection (Min IP) je aplikacija koja "gasi" strukture maksimalnog denziteta pa do izražaja dolaze npr. područja "zarobljenog vazduha" čime se postiže bolji prikaz redukcije plućnog parenhima, bronhiektazija.

-Volume rendering (VR) je aplikacija koja pruža lakšu uočljivost koštanih lezija i vaskularnih struktura (varijacije i anomalije).

-Virtuelna bronhoskopija pruža trodimenzionalni prikaz lumena bronha.

Ovo su samo neke od mogućnosti novih CT aparata koje se koriste skoro svakodnevno i spadaju u tzv. "postprocessing" to jest, naknadnu obradu podataka. Mogu se vršiti samo na radnim stanicama i zahtevaju dodatno vreme za analizu snimaka. Važno je napomenuti da se navedene aplikacije ne mogu biti samostalno korišćenje već uvek uz korelaciju sa osnovnim "sirovim" snimcima.

CT je najbolje učiniti pre bronhoskopije, jer omogućava usmerenu dijagnostiku. Neophodan je kod svih bolesnika kada se razmišlja o hirurškom lečenju zbog adekvatne evaluacije proširenosti bolesti kao i nakon primene terapije za procenu odgovora. Može se izostaviti kod bolesnika kod kojih je indikovana simptomatska terapija, zbog lošeg opšteg stanja i/ili raširenosti bolesti.

Odrađivanje T stadijuma bolesti je značajno unapređeno primenom MSCT zbog lakšeg određivanja oblika, precizne lokalizacije, veličine, bliskosti i zahvaćenosti okolnih struktura.

Najveći problem u stejdžingu karcinoma bronha je N status odnosno medijastinalna limfadenogalija. Prilikom evaluacije treba obratiti pažnju na oblik, veličinu i denzitet limfnog čvora nativno i nakon i.v. aplikacije kontrasta kao i na odnos prema okolnim strukturama (eventualno postojanje perinodalnog rasta). Prema CT kriterijumima limfne žlezde veće od 1 cm u najmanjem dijametri 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% (10,11).

Ono što je glavni nedostatak kompjuterizovane tomografije je što ne može da se vidi ono što nije

obuhvaćeno skeniranjem-udaljene metastaze kao ni metabolička aktivnost snimljenog tkiva, što je od izuzetne važnosti u odeđivanju adekvatnog TNM stadijuma bolesti. U poređenju sa standardnim CT nalazom, pozitron emisija tomografija (PET) je superiorna u proceni tumorskih promena u medijastinumu i vanplućne lokalizacije bolesti.

Pet skener se danas najčešće nalazi u hibridnom PET/CT aparatu i izgleda vrlo slično „običnom” CT skeneru.

Snimanje PET-om se vrši se nakon adekvatne pripreme bolesnika. Sedam dana pre snimanja nisu dozvoljene nikakve intervencije (biopsije, male operacije, čak ni injekcije) a dva dana pred snimanje treba se suzdržati od težih fizičkih aktivnosti. Minimum 6 sati pre snimanja treba prekinuti sa unosom hrane a poželjna je konzumacija što više nezaslađene tečnosti (najbolje čiste vode). Izuzev oralnih hipoglikemika sva ostala terapija se uzima redovno, pa in a dan pregleda. Oralni hipoglikemici se uzimaju po specijalnom uputstvu lekara. Pre pregleda odredi se nivo šećera u krvi, potom je potrebno da pacijent miruje 15ak minuta. Nakon toga vrši se aplikacija radiofarmaka, 18F fluoro deoksiglukoza (18F-FDG), pacijent miruje još 45 do 60 minuta i za to vreme treba da popije 1litar vode. Nakon pražnjenja mokraćne bešike počinje snimanje koje traje 30 do 45minuta. Tom prilikom leži se mirno na stolu aparata sa rukama podignutim iznad glave, a aparat meri oslobođeno gama zračenje koje je proporcionalno metaboličkoj aktivnosti tkiva. Maligne ćelije imaju brži metabolizam u odnosu na zdrave i zbog toga se na snimku vide kao zone intenzivnijeg nakupljanja radiofarmaka. Po završetku snimanja 18 do 24h trebalo bi izbegavati kontakt sa malom decom i trudnicama.

Indikacije za primenu PET/CT kod karcinoma bronha su dijagnosika solitarnog pulmonalnog nodusa, staging i restaging NSCLC, praćenje odgovora na terapiju i sumnja na recidiv (12).

Apsolutnih kontraindikacija praktično nema. Relativne prodradumevaju: trudnoću (zbog jonizujućeg zračenja kojem je pacijent izložen prilikom CT skeniranja i koje se oslobađa raspadom radiofarmaka unutar tela), hiperglikemiju (zbog lažno pozitivnih nalaza) (13), telesna masa i građa pacijenta (prečnik otvora aparata je 70cm a između stola i detektora ima cm a nosivost stola je 130kg), kao i postojanje aktivnih bolesti: influence, boginje, herpes zoster, parotitis (14).

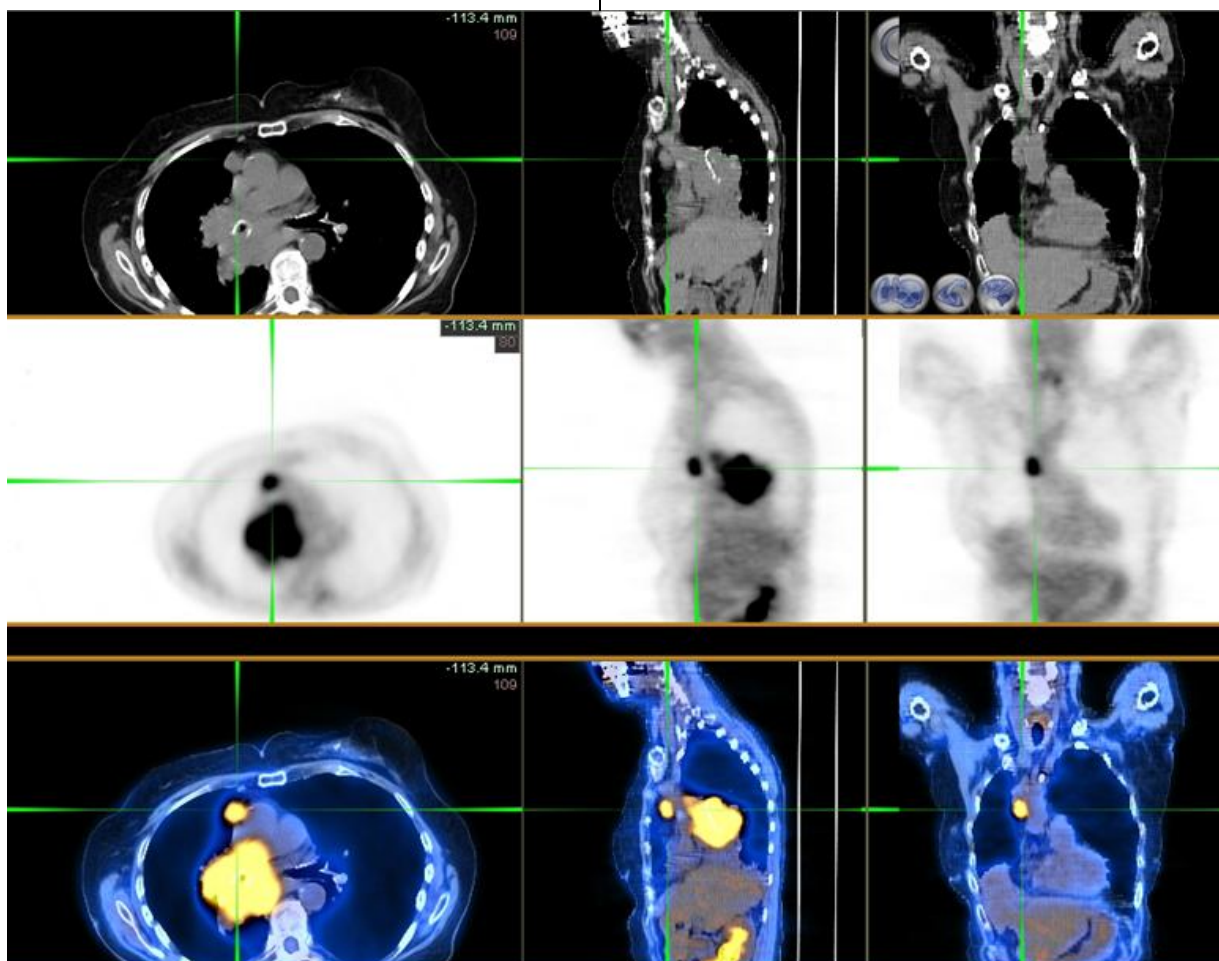
Tačnost PET skena za medijastinalne metastaze je 74% , senzitivnost 74–84%, specifičnost 73–89%, ima negativnu prediktivnu vrednost 93% i pozitivnu

prediktivnu vrednost 79% (15,16). 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.

PET sken ima veliku tačnost (89–96%) za utvrđivanje ekstratorakalnih metastaza. Udaljene metastaze, nepotvrđene konvencionalnim tehnikama, mogu se utvrditi u 4–14% slučajeva. Najveću vrednost ima za istraživanje metastaza u nadbubrežima i muskuloskeletnom sistemu.¹⁷ 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. Kod bolesnika sa limfnim žlezdama medijastinuma

manjim od 1 cm ima 14,4% lažno negativnih nalaza.¹⁸

Pozitivan PET/CT nalaz uvek treba da bude i citološki/patohistološki potvrđen. U tom cilju može se koristiti aspiraciona punkcija tankom iglom pod kontrolom endobronhijalnog ultrazvuka (EBUS-FNA), kao i aspiraciona punkcija tankom iglom pod kontrolom ezofagealnog ultrazvuka (EUS-FNA). Ove tehnike su manje invazivne od medijastinoskopije, njihova specifičnost je visoka, ali je negativna prediktivna vrednost niska. Zbog toga su, u slučaju negativnog nalaza dobijenog ovim postupcima, indikovani invazivniji hirurški postupci. Što se tiče procene odgovora na terapiju (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 (19).



Slika 3: PET/CT nalaz: karcinom bronha stadijuma T3N2M0, preuzeto sa <http://www.med.harvard.edu/jpnm/chetan/lungca/>

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

ZAKLJUČAK

U radiološkoj proceni TNM stadijuma karcinoma bronha CT grudnog koša i gornjeg abdomena je i dalje osnovna metoda. Uvođenjem u svakodnevni rad MSCT uređaja dobijen je čitav niz novih aplikacija koje u nekim situacijama olakšavaju postavljanje prave dijagnoze. Adekvatno preoperativno određivanje stadijuma kao i procena odgovora na terapiju medijastinalnih limfnih žlezda kod obolelih od nemikrocelularnog karcinoma bronha je od ogromnog značaja, jer od toga zavisi izbor terapijskog postupka, a samim tim prognoza i ishod lečenja. Primenom PET/CT dobija se adekvatniji nodalni stadijum bolesti i uvid u estratorakalno širenje ali je neophodno svaki pozitivan nalaz patohistološki potvrditi, zbog toga medijastinoskopija ostaje zlatni standard za sagledavanje stanja žlezda gornjeg medijastinuma.

LITERATURA

1. U. J. Schoepf: Multidetector-Row CT of the Thorax. 2006 Springer p:133-236
2. S. Stojanović: Kompjuterizovana tomografija centralnog nervnog sistema. Novi Sad, Lito studio, 2007. p:9-10.
3. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:33-8
4. NCCN guidelines version 1. 2013. Lung Cancer Screening. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf
5. National Lung Screening Trial Research Team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology* 2011; 258 (1): 243-253
6. Bach P, Mirkin NJ, Oliver KT, Azzoli GC, Berry AD, Brawley WO et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA* 2012; 307(22): 2418-2429
7. Ko JP, Berman EJ, Kaur M, Babb JS, Bomsztyk E, Greenberg AK, et al: Pulmonary Nodules: growth rate assessment in patients by using serial CT and three-dimensional volumetry. *Radiology*. 2012 Feb;262(2):662-71. Epub 2011 Dec 9.
8. Oda S, Awai K, Murao K, Ozawa A, Utsunomiya D, Yanaga Y, et al: Volume-doubling time of pulmonary nodules with ground glass opacity at multidetector CT: Assessment with computer-aided three-dimensional volumetry. *Acad Radiol*. 2011 Jan;18(1):63-9.
9. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP et al: Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005 Nov;237(2):395-400.
10. Iannetti MD. Staging strategies for lung cancer. *JAMA* 2010;394(20):2296-7.
11. 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.
12. http://www.snm.org/docs/PET_PROS/OncologyPracticeGuidelineSummary.pdf
13. Z. Rabkin, O. Israel, Z. Keidar: Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. *J Nucl Med* 2010; 51:1015-1020
14. http://www.hycn.nhs.uk/Downloads/petct_patient_request_form.pdf
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma pluća. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd 2011





NOVINE U FUNKCIONALNOJ PROCENI OPERABILNOSTI BOLESNIKA SA KARCINOMOM BRONHA

Marija Vukoja, Ivan Kopitović

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Funkcionalna procena predstavlja veoma važan deo preoperativne evaluacije bolesnika sa karcinomom bronha. Prilikom selekcije pacijenata za operativni zahvat najvažnije je odrediti odnos između rizika koji operativni zahvat nosi i očekivanog pozitivnog učinka. Tokom protekle decenije značajno su revidirani stavovi u funkcionalnoj preoperativnoj proceni pacijenata sa karcinomom bronha. Cilj ovog rada je da prikaže savremene stavove i algoritme preoperativne evaluacije kandidata za resekciju plućnog parenhima.

Ključne reči: procena operabilnosti, plućna funkcija, test opterećenja, karcinom bronha

Pneumon 2012; 49 (1-2):69-74

dr Marija Vukoja, Centar za patofiziologiju disanja sa medicinom sna, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

UVOD

Funkcionalna procena predstavlja veoma važan deo preoperativne evaluacije bolesnika sa karcinomom bronha. Kako u toku operativnih zahvata u opštoj anesteziji dolazi do tranzitornih promena ventilacije i oksigenacije, a u toku resektivnih zahvata na plućima i do redukcije ukupne respiratorne površine, nameće se potreba za detaljnom preoperativnom evaluacijom i pripremom bolesnika za operativni zahvat (1). Tokom prethodne decenije došlo je do napretka u tehnikama procene funkcionalne rezerve bolesnika i značajne revizije stavova vezane za funkcionalnu procenu operabilnosti.

Prilikom selekcije pacijenata za operativni zahvat najvažnije je odrediti odnos između rizika koji operativni zahvat nosi i očekivanog pozitivnog učinka. Rizik resekcije plućnog parenhima

podrazumeva rizik od ranih, prvenstveno kardiovaskularnih i respiratornih komplikacija, kao i kasnih komplikacija, prvenstveno razvoja hronične respiratorne insuficijencije i hroničnog plućnog srca. Razvoj ovih komplikacija uslovljen je prethodnim kardiorespiratornim statusom bolesnika. Stoga se i funkcionalna procena bolesnika bazira na incijalnoj evaluaciji kardiovaskularnog i respiratornog statusa. Cilj ovog rada je da prikaže savremene stavove i algoritme preoperativne evaluacije kandidata za resekciju plućnog parenhima.

PROCENA KARDIOVASKULARNOG STATUSA

Procena kardiovaskularnog statusa predstavlja prvi korak u proceni operabilnosti pacijenata sa karcinomom bronha (2,3). Procena kardiovaskularnog rizika je individualna i zasniva se na anamnezi, fizikalnom pregledu, EKG-u i

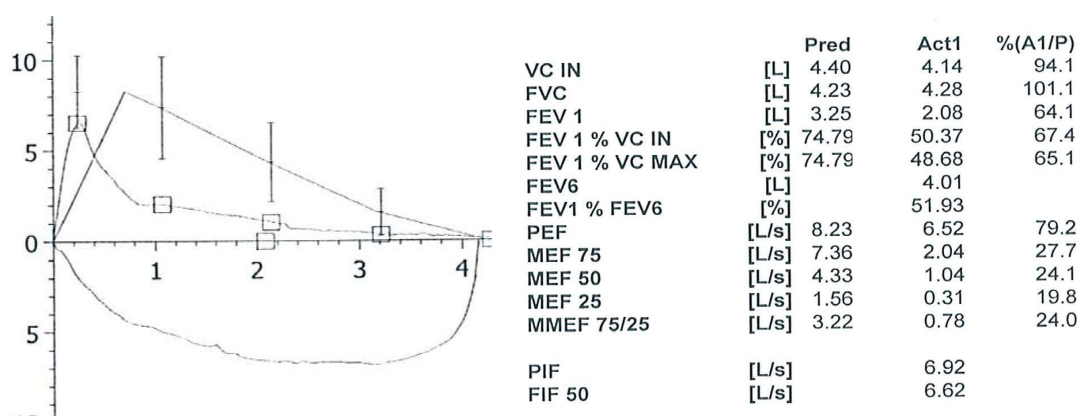
kalkulisanom indeksu kardiovaskularnog rizika (RCRI- *Revised cardiac risk index*) (4). Indeks kardiovaskularnog rizika predstavlja kumulativnu brojčanu vrednost sledećih stanja: operacija visokog rizika (pulektomija/lobektomija), ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, insulin-zavisan dijabetes, prethodni cerebrovaskularni insult /TIA i kreatinin ≥ 2 mg/dl. Ukoliko je RCRI veći od 2 ili pacijent ima: kardiološku bolest koja zahteva medikamentoznu terapiju, sumnju na kardiološko oboljenje ili nemogućnost da izdrži test opterećenja stepeništem dva sprata, neophodna je konsultacija kardiologa sa neinvazivnim ispitivanjem kardiovaskularnog sistema u skladu sa važećim AHA/ACC vodičima pri čemu se procenjuje potreba za koronarnom revaskularizacijom (2, 5). Ukoliko postoji indikacija za koronarnu revaskularizaciju nezavisno od planiranog hirurškog zahvata, potrebno je istu odraditi pre planirane hirurgije karcinoma bronha koja se odlaže za 6 nedelja. Takođe je neophodno optimalizovati medikamentoznu terapiju koronarne bolesti srca, poremećaja srčanog ritma i srčane insuficijencije (2).

PROCENA PLUĆNE FUNKCIJE

Spirometrija

Raniji stavovi u proceni resektabilnosti karcinoma bronha sa stanovišta plućne funkcije zasnivali su se na apsolutnim vrednostima FEV₁, pri čemu vrednosti FEV₁>1.5l dozvoljavaju resekciju na

nivou lobektomije, a vrednosti FEV₁>2l dozvoljavaju operativni zahvat na nivou pulmektomije. Ove vrednosti zasnovane su na podacima tri velike serije od ukupno 2000 pacijenata iz sedamdesetih godina prošlog veka, gde je smrtnost ovako selektovanih pacijenata bila manja od 5% (6). Veliki nedostatak ovog pristupa u odabiru pacijenata za resekciju karcinoma bronha su vrednosti FEV₁ iskazane u apsolutnim brojevima. Naime, referentne vrednosti parametara plućne funkcije zasnovane su na uzrastu, polu i visini pacijenta, pri čemu relativne (procentualne) vrednosti daju bolji uvid u postojanje i stepen oštećenja plućne funkcije. Drugim rečima, starija osoba ženskog pola sa urednim vrednostima FEV₁ (iznad 80% predviđene norme), može u apsolutnim jedinicama imati vrednost FEV₁ manju od 2l. Sa druge strane muškarac visine 180cm i apsolutnim vrednostima FEV₁ iznad 2l, može imati značajan poremećaj plućne funkcije iskazano u relativnim vrednostima (Slika 1). Stoga su vodiči Američkog udruženja grudnih lekara (*American College of Chest Physicians –ACCP*)(3) i Evropskog respiratornog udruženja/Evropskog udruženja torakalnih hirurga (*European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force –ERS/ESTS*) (2) kao prvi korak u funkcionalnoj proceni operabilnosti pacijenata sa karcinomom bronha uvrstili relativne vrednosti FEV₁, pri čemu vrednost FEV₁>80% omogućava operativni zahvat na nivou pulmektomije (2).



Slika 1. Apsolutne i relativne vrednosti FEV₁ u proceni respiratorne funkcije.

Spirometrijski parametri ukazuju na srednje težak opstruktivni poremećaj ventilacije, a krivulja protok-volumen na kolaps disajnih puteva. Apsolutne vrednosti FEV₁ su iznad 2l.

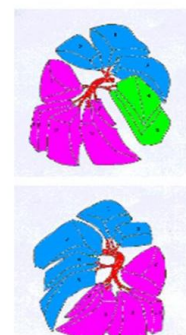
Kapacitet difuzije pluća

Kapacitet difuzije pluća za karbon monoksid (DLCO) daje uvid u stanje alveolokapilarne membrane i nezavistan je prediktor mortaliteta nakon resekcije pluća (7). Prema američkom vodiču za preoperativnu evaluaciju pacijenata sa karcinomom bronha iz 2007. godine (3) ovaj pregled je indikovao kod pacijenata koji imaju $FEV_1 < 80\%$, dispneju pri naporu ili intersticijsku bolest pluća. Budući da je DLCO nezavisan prediktor postoperativnih komplikacija i mortaliteta, te da može biti smanjen i kod pacijenata sa normalnim parametrima plućne funkcije i u odsustvu hronične opstruktivne bolesti pluća Evropsko respiratono udruženje smatra ovaj pregled obaveznim kod svih pacijenata kod kojih se planira hirurška resekcija (2). Vrednosti DLCO $> 80\%$ omogućavaju operativni zahvat na nivou pulmektomije (2, 3). Tehničko merenje DLCO mora biti sprovedeno u skladu sa važećim smernicama, sa obaveznom korekcijom u odnosu na aktuelne vrednosti hemoglobina, budući da anemija snižava merene vrednosti DLCO (8).

Koncept prediktivnih postoperativnih vrednosti (Split funkcija)

Kao što je već navedeno vrednosti $FEV_1 > 80\%$ i $DLCO > 80\%$ omogućavaju operativni zahvat na nivou pulmektomije. U slučaju da je bilo koja od ove dve vrednosti niža od 80% neophodno je sprovesti dalja ispitivanja. Koncept prediktivnih postoperativnih vrednosti zasniva se na činjenici da se pluća sastoje iz 19 funkcionalnih segmenata (Slika 2) pri čemu svaki segment učestvuje sa 5,26% u ukupnoj funkciji pluća (1, 2, 9).

- Desno plućno krilo
 - gornji režanj 3
 - srednji režanj 2
 - donji režanj 5
- Levo plućno krilo
 - gornji režanj 3
 - lingula 2
 - donji režanj 4



Slika 2. Funkcionalni segmenti pluća

Kalkulacijom reseciranih segmenata moguće je odrediti preostalu funkcionalnu rezervu u apsolutnim i relativnim vrednostima (prediktivne postoperativne vrednosti). Kalkulacija se vrši na osnovu sledeće formule:

$$ppoFEV1 = \text{preoperativni } FEV1 \times (1 - S/19),$$

pri čemu je S/19-funkcionalni doprinos parenhima koji se resecira (2).

Na isti način vrši se izračunavanje vrednosti ppoDLCO. Veoma je važno iz navedene kalkulacije isključiti broj funkcionalno neaktivnih segmenata (npr. atelektaza). Funkcionalno neaktivni segmenti mogu se proceniti na osnovu kompjuterizovane tomografije ili perfuzione scintigrafije pluća (preporučena metoda u slučaju procene na nivou pulmektomije) (10). Vrednosti $ppoFEV1 > 40\%$ i $ppoDLCO > 40\%$ smatraju se bezbednim granicama za resektabilnost plućnog parenhima i uvrštene su u vodič Američkog udruženja grudnih lekara (3). Radovi Brunelli i saradnika pokazali su da se bezbedna granica za resekciju plućnog parenhima može spustiti na 30% za prediktivne vrednosti ppoFEV1 i ppoDLCO (11), te je ista uvrštena u aktuelni vodič Evropskog respiratnog udruženja (2). U centru za patofiziologiju disanja Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, od 2010 godine implementirana je elektronska baza podataka parametara plućne funkcije pacijenata sa karcinomom bronha, koja omogućava automatski prikaz apsolutnih i prediktivnih postoperativnih vrednosti za planirani nivo hirurškog zahvata (Slike 3a i 3b).

Statistika

Pretraga

Pregled analiza odabranog pacijenta

Broj ponadenih pacijenata : 19

Gasna analiza i transferi faktori

Spirometrija sa satelitsnom pletizmografijom

Rezultati

Priredi des spirometrije

Drugi des spirometrije

VC IN 0.000 0.000 0.00 L

FVC 2.280 2.960 90.24 L

FEV1 2.820 1.570 55.67 L

PEF 0.000 0.000 0.00 L/s

FEF25 0.000 0.000 0.00 L/s

FEF50 0.000 0.000 0.00 L/s

FEF75 0.000 0.000 0.00 L/s

R tot 0.300 0.300 100.00 kPa*s/L

SR tot 0.000 0.000 0.00 kPa*s

ITGV 2.740 4.590 167.52 L

RV 0.000 0.000 0.00 L

ERV 0.000 0.000 0.00 L

TLC 0.000 0.000 0.00 L

FEV1/FVC 53.04

Nova Analiza

Sabuvati

Stampati Analizu

Otkazati

Omoguciti promene

Izracunati rezultate

Obrnati Analizu

Slika 3a. Elektronska baza parametara plućne funkcije pacijenata sa karcinomom bronha

INSTITUT ZA PLUĆNE BOLESTI VOJVODINE, SREMSKA KAMENICA

INSTITUTE FOR PULMONARY DISEASES OF VOJVODINA, SREMSKA KAMENICA

Podaci pacijenta

Prezime: MUATOVIC

JMBG: 240896030059

Pol: ZENSKI

Vrhina: 1.80 [m]

Analiza ID: S2

Ime: MARKA

Datum rođenja: 24.08.1995

Starost: 25 godina

Težina: 74.6 [kg]

Pacijent ID: 90129

GASNA ANALIZA ARTERIJSKE KRV

1) U mirovanju

pH 7.46

BE [mmol/L] 2.96

PCO2 [mmol/L] 4.52

HCO3 [mmol/L] 11.60

PO2 [mmol/L] 11.60

SpO2 [%] 11.60

2) Opterećenje: [N/A] 0

Tip opterećenja: MIROVANJE

pH 7.46

BE [mmol/L] 2.96

PCO2 [mmol/L] 4.52

HCO3 [mmol/L] 11.60

PO2 [mmol/L] 11.60

SpO2 [%] 11.60

SPIROMETRIJA SATELITNOM PLETIZMOGRAFIJOM

VC IN [L] 2.28

FVC [L] 2.96

FEV1 [L] 1.57

FEV1/FVC 55.67

PEF [L/s] 0.00

FEF25 [L/s] 0.00

FEF50 [L/s] 0.00

FEF75 [L/s] 0.00

R tot [L] 0.30

SR tot [L] 0.30

ITGV [L] 2.74

RV [L] 4.59

ERV [L] 167.52

TLC [L] 167.52

KAPACITET DIFUZIJE PLUĆA (TRANSFER FAKTOR)

DLCO SB 8.60

DLCOVA 1.69

RV-Ha [L] 0.30

TLC-Ha [L] 0.30

FRC-Ha [L] 0.30

PREDIKTIVNI POSTOPERATIVNI PARAMETRI

ppo FEV1 0.74

ppo DLCO 1.44

%ppo FEV1 1.16

%ppo DLCO 1.16

Intervencija: DESNA PULMEKTO MUA

ppo FEV1 1.16

ppo DLCO 2.24

%ppo FEV1 1.16

%ppo DLCO 1.16

Intervencija: GORNJA BILO BEKTO MUA

ppo FEV1 1.32

ppo DLCO 2.26

%ppo FEV1 1.16

%ppo DLCO 1.16

Intervencija: DESNA GORNJA BILO BEKTO MUA

Datum proračuna: 10.3.2010

Slika 3b. Izveštaj sa kalkuliranim prediktivnim postoperativnim vrednostima za planirani nivo hirurškog zahvata

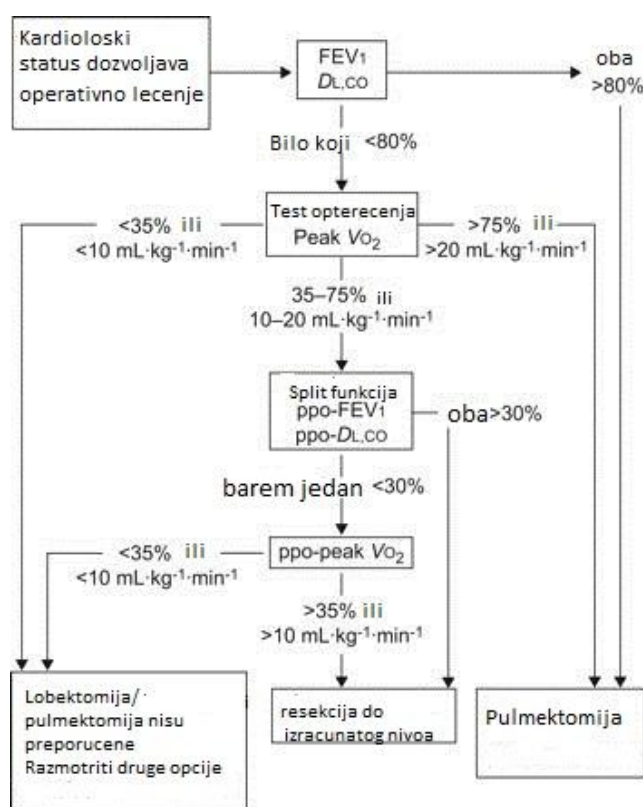
Testovi opterećenja

Testovi opterećenja su prema preporukama Evropskog respiratornog udruženja (2) indikovani kod pacijenta sa $FEV_1 < 80\%$ ili $DLCO < 80\%$, ili prema preporukama Američkog udruženja grudnih lekara kod pacijenata sa $ppoFEV_1 < 40\%$ ili $ppoDLCO < 40\%$ (3). Zlatni standard među testovima

opterećenja predstavlja spiroergometrijski pregled koji zahteva kompleksnu aparaturu i daje detaljan uvid u stanje kardiorespiratornog sistema i utreniranost organizma. Ova metoda zapravo daje uvid u mogućnost pojedinca da podnese fiziološki stres kakav predstavlja resekciona hirurgija pluća i daje uvid u brojne parametre plućne, kardio-vaskularne i metaboličke funkcije, pri čemu je najznačajniji parametar vršna potrošnja kiseonika VO_{2peak} .

Referentne vrednosti VO₂peak zavise od antropometrijskih karakteristika pacijenta (pol, uzrast) i izražavaju se kao apsolutne vrednosti i procenat prediktivnih normi. Smatra se da vrednosti VO₂peak iznad 20ml/kg/min (ili iznad 75% prediktivnih normi) omogućavaju resekciju na nivou pulmektomije, dok vrednosti <10ml/kg/min (<35%) kontraindikuju lobektomiju/pulmektomiju. U slučaju da su vrednosti VO₂peak između ovih granica potrebno je izračunati prediktivne postoperativne vrednosti FEV₁, DLCO i VO₂peak, a potom uraditi

stratifikaciju rizika i doneti odluku o eventualnom operativnom tretmanu. Algoritam Evropskog respiratornog udruženja za funkcionalnu evaluaciju pacijenata sa karcinomom bronha prikazan je na Slici 4. Iako nema jasnih preporuka u pogledu vrednosti VO₂peak za nivo lobektomije ustaljeno je mišljenje da je ovaj zahvat bezbedan ukoliko su vrednosti VO₂peak iznad 15 ml/kg/min (12).



Slika 4. Algoritam preoperativne evaluacije Evropskog respiratornog udruženja i Evropskog udruženja torakalni hirurga

Budući da spiroergometrijski pregled zahteva kompleksnu aparaturu i da nije široko dostupan, alternativu ovom testu čine test opterećenja stepeništem i shuttle walk test. Smatra se da je test stepeništem 22m indikator VO₂peak iznad 15ml/kg/min, dok je brzina penjanja iznad 15m/min indikator VO₂peak iznad 20 ml/kg/min (10). Pacijente koji nisu u stanju da se urade navedeni test treba uputiti na spiroergometrijski pregled. Shuttle walk test može poslužiti kao skrining metoda pri

čemu je pređena distanca <400m indikator VO₂peak<15ml/kg/ml. Šestominutni test hoda nije preporučen kao metoda u preoperativnoj proceni pacijenata sa karcinomom bronha (2). Pad vrednosti saturacije arterijske krvi kiseonikom >4% tokom testa opterećenja je značajan prediktor morbiditeta i mortaliteta postoperativno (13). U cilju prevencije komplikacija posebno je značajno naglasiti važnost prestanka pušenja 2-4 nedelje pre planirane operacije, kao i ranu pre i postoperativnu rehabilitaciju (2).

Limitacije

I pored značajnog napretka u funkcionalnoj proceni kandidata za resekciju karcinoma bronha mora se uzeti u obzir da je većina preporuka zasnovana na nivou dokaza 2 ili 3, odnosno da je stepena preporuke B ili C. Preporuke su zasnovane na dostupnim opservacionim studijama, bez mogućnosti randomizovanih kontrolisanih studija. Stoga se ne sme zaboraviti da je u odluci operabilnosti pacijenta sa funkcionalnog aspekta neophodna individualna procena. Takođe je potrebna dalja prospektivna validacija navedenih vodiča (10).

ZAKLJUČAK

Tokom protekle decenije značajno su revidirani stavovi u funkcionalnoj preoperativnoj proceni pacijenata sa karcinomom bronha. Stavovi su objedinjeni i publikovani u vidu vodiča Američkog udruženja grudnih lekara iz 2007. i vodiča Evropskog respiratornog udruženja i Evropskog udruženja torakalnih hirurga iz 2009. godine. I pored jasnih smernica u pogledu izbora pacijenata koji su sa funkcionalnog aspekta resektabilni, funkcionalna procena vrši prvenstveno stratifikaciju rizika, dok je konačna odluka o odnosu rizika i potencijalnog benefita hiruške intervencije, odnosno odluka o operabilnosti pacijenata sa karcinomom bronha uvek multidisciplinarna i uključuje timski rad grudnog hirurga, onkologa, radiologa i pulmologa.

LITERATURA

- Kopitovic I, Perin B, Kojicic M, Jovancevic Drvenica M. Algoritam preoperativne evaluacije kandidata za resekciju plucnog parenhima. *Scripta Medica*. 2010;41(1):306-9.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009 Jul;34(1):17-41.
- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):161S-77S.
- Auerbach A, Goldman L. Assessing and reducing the cardiac risk of noncardiac surgery. *Circulation*. 2006 Mar 14;113(10):1361-76.
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007 Oct 23;116(17):1971-96.
- BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax*. 2001 Feb;56(2):89-108.
- Santini M, Fiorello A, Vicidomini G, Di Crescenzo VG, Laperuta P. Role of diffusing capacity in predicting complications after lung resection for cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Sep;55(6):391-4.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005 Oct;26(4):720-35.
- Juhl B, Frost N. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1975;57:39-45.
- Fitness before lung resection in lung cancer patients 2012. Available from: <http://www.ers-education.org/cmeOnline/movie.aspx?idPage=2>.
- Brunelli A. Algorithm for functional evaluation of lung resection candidates: time for reappraisal? *Respiration*. 2009;78(1):117-8.
- ERS Handbook of Respiratory Medicine. 2010.
- Brunelli A, Refai M, Xiume F, Salati M, Marasco R, Sciarra V, et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jan;33(1):77-82.



CILJANA TERAPIJA I HEMIOTERAPIJA U LEČENJU KARCINOMA BRONHA

Nevena Sečen, Daliborka Bursać, Danica Sazdanić-Velikić, Aleksandar Tepavac, Tatjana Šarčev

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

Pneumon 2012; 49 (1-2):75- 85

Ass mr sci med. dr Daliborka Bursać, Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

Multimodalni pristup je danas standard u lečenju bolesnika sa malignom bolešću. Takav pristup predstavlja kombinovanu primenu hirurškog lečenja, hemioterapije, ciljane terapije i radioterapije. Odluka o modalitetu lečenja prvenstveno zavisi od precizno utvrđenog stadijuma bolesti, ali i opšteg stanja bolesnika i prisutnih komorbiditeta.

NEMIKROCELULARNI KARCINOM BRONHA

Rani stadijum NSCLC

U ranom stadijumu nemikrocelularnog karcinoma bronha operativno lečenje je modalitet koji daje najveće šanse za izlečenje bolesnika, koji su dobrog performans statusa i koji mogu tolerisati hirurški tretman. Kod bolesnika sa kompletno reseciranim nemikrocelularnom karcinomom bronha adjuvantna hemioterapija cisplatinskim dubletima poboljšava preživljavanje bez bolesti i ukupno preživljavanje bolesnika(1).

Rezultati velikog istraživanja, The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) su pokazali statistički duže preživljavanje kod bolesnika u I, II i III stadijumu koji su primili adjuvantnu hemioterapiju na bazi cisplatine. Obuhvaćeno je 1867 operisanih bolesnika, koji su praćeni 56 meseci.

Kod bolesnika koji su primali adjuvantnu hemioterapiju petogodišnje preživljavanje je bilo 45% naspram 40% kod bolesnika koji su samo praćeni. Preživljavanje bez bolesti, disease-free survival, je bio 39% prema 34%. Iako je nakon 7,5 godina praćenja bilo više smrtnih slučajeva u grupi bolesnika koji su primali hemioterapiju, opšti zaključak bio da na cisplatinu bazirana adjuvantna hemioterapija poboljšava petogodišnje preživljavanje nakon lečenja i smanjuje pojavu metastaza(2).

U ANITA istraživanju (The Adjuvant Navelbine International Trialist Association) upoređivano je preživljavanje 840 bolesnika u Ib, II i II a stadijumu koji su postoperativno dobijali cisplatin/vinorelbin protokol i bolesnika koji su samo praćeni. Adjuvantna hemioterapija je produžila preživljavanje bolesnika prve grupe 66 naspram 44 meseca, odnosno petogodišnje preživljavanje je produženo za 8,5% (3).

Rezultati pet velikih randomiziranih trajala, objedinjeni u meta-analizi LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), koja je obuhvatila 4584 bolesnika, su pokazali da adjuvantna hemioterapija povećava preživljavanje od 64% do 67% za stadijum IB, od 39% do 49% za stadijum II i od 26% do 39% za stadijum III nemikrocelularnog karcinoma bronha (5,7).

Na Tabeli 1. su prikazane preporuke za primenu adjuvantne hemioterapije i radioterapije kod kompletno resekiranih bolesnika od I-IIIa stadijuma

bolesti (National Comprehensive cancer Network-NCCN i American Society of Clinical Oncology-ASCO)

Tabela 1. Preporuke za adjuvantu terapiju

Stadijum	Preporuka
IA	Adjuvantna hemioterapija se ne preporučuje
IB	Adjuvantna hemioterapija se ne preporučuje za rutinsku upotrebu(visoko rizični bolesnici)
IIA	Adjuvantna hemioterapija na bazi cisplatine se preporučuje
IIB	Adjuvantna hemioterapija na bazi cisplatine se preporučuje
IIIA	Adjuvantna hemioterapija na bazi cisplatine se preporučuje

Stadijum IA-preporuke

Osnovni oblik lečenja je operativno, s tim da se kod bolesnika sa negativnim marginama savetuje dalje praćenje, kod bolesnika sa pozitivnim marginama savetuje adjuvantna radioterapija prema preporukama National Comprehensive Cancer Network-NCCN. Rutinska adjuvantna hemioterapija se ne preporučuje. Kod medicinski inoperabilnih bolesnika preporučuje se radikalna radioterapija ili stereotaktična radioterapija (1,5,9).

Stadijum IB- preporuke

Osnovni bolik lečenja je operativno. Prema preporukama National Comprehensive Cancer Network-NCCN kod bolesnika sa negativnim marginama se preporučuje dalje praćenje ili adjuvantna hemioterapija kod visokorizičkih bolesnika(stepen preporuke 2B), a kod bolesnika sa pozitivnim marginama se preporučuje adjuvantna hemioradioterapija. Visokorizični bolesnici su bolesnici sa loše diferentovanim tumorima, uključujući neuroendokrine, invazijom krvnih sudova, wegde resekcijom, tumorima preko 4 cm, kao i zahvatanjem visceralne pleure. Drugi vodiči(American Society of Clinical Oncology-ASCO, NICE -The National Colaborating Centre for Cancer, British Thoracic Society-BTS) takođe, ne preporučuju rutinsku adjuvantnu hemioterapiju u ovom stadijumu, preporučuju razmatranje u posebnim slučajevima. Kod medicinski inoperabilnih bolesnika preporučuje se radikalna radioterapija ili

stereotaktična radioterapija (Stereotactic Body Radiation Therapy –SBRT) sa ili bez hemioterapije (1,7,9,11,12).

Stadijum IIA- preporuke

Nakon operativnog lečenja preporučuje se adjuvantna hemioterapija,(stepen preporuke 1), a prema vodiču National Comprehensive Cancer Network-NCCN i adjuvantna radioterapija, kod pozitivnih resekcionih margina. Kod medicinski inoperabilnih bolesnika se preporučuje radikalna ili stereotaksična radioterapija sa ili bez hemioterapije(1,9).

Stadijum IIB-preporuke

Nakon operativnog lečenja preporučuje se adjuvantna hemioterapija kod negativnih margina(stepen preporuke 1) i adjuvantna hemioradioterapija ili hemioterapija kod pozitivnih margina. Kod medicinski inoperabilnih bolesnika se preporučuje radikalna ili stereotaksična radioterapija sa ili bez hemioterapije(1,9).

Na Tabeli 2 su prikazani hemioterapijski protokoli koji se koriste u adjuvantnoj terapiji, prema vodiču National Comprehensive Cancer Network-NCCN i vodiču Komisije za citotoksične lekove Ministarstva za zdravlje Republike Srbije

Tabela 2. Hemioterapijski protokoli koji se koriste u adjuvantnoj terapiji

Preporučeni hemioterapijski protokoli			
cisplatin 100mg/m ² dan 1.	etoposid 100mg/m ² dan 1.-3	svakih 28 dana	4 ciklusa
cisplatin 100mg/m ² dan 1	vinorelbin 25-30mg/m ² dan 1.8.15.22.	svakih 28 dana	4 ciklusa
cisplatin 50mg/m ² dan 1. i 8.	vinorelbin 25mg/m ² dan 1.8.15.22.	svakih 28 dana	4 ciklusa
Drugi prihvatljivi protokoli bazirani na cisplatinu			
cisplatin 75mg/m ² dan 1.;	gemcitabin 1250mg/m ² dan 1.8.	svakih 21 dana	4 ciklusa
za adenokarcinom, makrocelularni karcinom i NSCLC NOS			
Hemioterapijski protokoli za bolesnike sa komorbiditetima koji ne tolerišu cisplatin			
paklitaksel 200 mg/m ² dan 1.	karboplatin AUC 6 dan 1.	svakih 21 dan	4 ciklusa

Neoadjuvantna hemioterapija

Uloga hemioterapije pre operativnog lečenja je testirana u brojnim kliničkim istraživanjima. Cilj ovog načina lečenja je prevođenje maligne bolesti u niži stadijum (*downstaging*) putem dejstva na primarni tumor, medijastinalne limfne žlezde i eventualno prisutne mikrometastaze. Ona se preporučuje u IIAN2 stadijumu bolesti. Smatra se da se kod 40-60% bolesnika bolest prevodi u niži stadijum, a da se kod 5-10% bolesnika razvija kompletni odgovor. Osim toga, bolja je komplijansa od strane bolesnika prilikom primene neoadjuvantne u odnosu na adjuvantnu terapiju. Preporuke Evropskog udruženja za medicinsku onkologiju, European Society for Medical Oncology (ESMO) i National Comprehensive Cancer Network-NCCN se odnose na primenu najmanje tri ciklusa hemioterapije na bazi cisplatine (stepen prepurke IIB). Međutim, preoperativna hemioterapija može odložiti potencijalno operativno lečenje zbog razvoja komplikacija (1,7).

U istraživanju Cochrane Collaboration Revuwe, Burdett i saradnici, koje je obihvatilo bolesnike iz sedam randomiziranih kontrolisanih trajala obuhvaćeno je 988 bolesnika stadijuma I,II i IIIA nemikrocelularnog karcinoma bronha. Preoperativna hemioterapija je doprinela povećavanju ukupnog preživljavanja od 6% za sve stadijume, $p=0,022$. Po

stadijumima poboljšanje preživljavanja je bilo sledeće: IA 4%, I B 6%, II i III 7%(13).

LOKALNO UZNAPREDOVALI NEMIKROCELULARNI KARCINOM (III stadijum)

Lokalno uznapredovali ili stadijum III čini 30% od svih bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha, čije lečenje predstavlja kontroverzno područje, uglavnom zbog velike heterogenosti različitih podgrupa.

Prezentacija trećeg stadijuma se kreće od resektabilnih tumora do neresektabilne bolesti, "bulky disease" sa multiplim zahvatanjem limfnih čvorova. Bolesnici sa sa kliničkim stadijumom IIIA-N2 imaju petogodišnje preživljavanje od 10-15%, dok bolesnici sa "bulky disease" imaju stopu petogodišnjeg preživljavanja manju od 5%.

Potvrda širenja bolesti u medijastinum odnosno N2 limfne žlezde postavlja pitanje svrsishodnosti primene hirurškog lečenja kod ovih bolesnika koji su tehnički resektabilni.

U lečenju bolesnika u trećem stadijumu bolesti se koriste sva tri modaliteta lečenja-operativno lečenje, hemioterapija i radioterapija, a glavni problem je kojim redosledom koristiti oblike lečenja(5). Danas je stadijum III podeljen u šest podgrupa, kako je prikazano na Tabeli 3 (7).

Tabela 3. Subklasifikacija III stadijuma nemikrocelularnog karcinoma bronha

IIIA-0	T3 N1 or T4 N0-1 bez N2 zahvatanja
IIIA-1	incidentalne nodalne metastaze ustanovljene patološkim pregledom resekata
IIIA-2	nodalne metastaze na jednoj poziciji prepoznate intraoperativno
IIIA-3	nodalne metastaze na jednoj ili više pozicije prepoznate pre torakotomije (medijastinoskopijom, nodalnom biopsijom ili PET skenom)
IIIA-4	<i>bulky</i> ili nodalna zahvaćenost više pozicija N2 bolest
IIIB	nodalne metastaze u N3 limfnim čvorovima

Za bolesnike za neresektabilnim IIIA i IIIB stadijumom kombinovani modalitet terapije (hemioradioterapija) je bolja opcija u odnosu na samo radioterapiju. Konkurentna hemioradioterapija ima više neželjenih efekata, ali i bolji terapijski odgovor nego sekvencijalna primena. Randimozovano kontrolisano ispitivanje koje je obuhvatilo 203 neresektabilna bolesnika u IIIA stadijumu kao i bolesnike u IIIB stadijumu je pokazalo da bolje preživljavanje imaju bolesnici koji

su primali hemioradioterapiju, u odnosu na bolesnike koji su dobijali hemioterapiju, a nakon toga radioterapiju (18,7 meseci naspram 14,1 mesec, $p=0,091$) (14).

Na Tabeli 4. su prikazani hemioterapijski protokoli koji se koriste sa radioterapijom prema vodiču National Comprehensive Cancer Network-NCCN i vodiču Komisije za citotoksične lekove Ministarstva za zdravlje Republike Srbije.

Tabela 4. Hemioterapijski protokoli koji se koriste sa radioterapijom

Konkurentna hemioradioterapija			
paklitaksel 45-50mg/m2 sedmično	karboplatin AUC 2 sedmično	konkurentno sa RT	
Sekvencijalna hemioradioterapija			
paklitaksel 200 mg/m2	karboplatin AUC 6	svake 3 nedelje 2 ciklusa, nakon toga RT	
Konkurentna hemioradioterapija sa hemioterapijom u nastavku lečenja			
cisplatin 50mg/m2 dan 1. 8,29,36	etoposid 50mg/m2 dan 1.-5.,29-33	konkurentno sa RT	nakon toga cisplatin 50mg/m2 i etoposid 50 mg/m2, 2 dodatna ciklusa
paklitaksel 45-50mg/m2 sedmično	karboplatin AUC 2 sedmično	konkurentno sa RT	nakon toga paklitaksel 200 mg/m2 i karboplatin AUC 6 2 dodatna ciklusa

Četvrti stadijum nemikrocelularnog karcinoma bronha

Prema podacima Nacionalnog Instituta za karcinom, National Cancer Institute, 40% novodijagnostikovanih bolesnika ima četvrti stadijum bolesti. Hemioterapija na bazi platine produžava preživljavanje, poboljšava kvalitet života i smanjuje simptome kod bolesnika s dobrim performans statusom (1,8).

Brojni lekovi se koriste u hemioterapiji u četvrtom stadijumu bolesti i to su najčešće derivati platine (cisplatin, karboplatin), taksani (docetaksel, paklitaksel), vinorelbin, vinblastin, etoposide, pemetreksed i gemcitabin. Smatra se da su kombinacije lekova delotvornije u odnosu na "single" hemioterapiju, te da za 30 do 40% povećavaju jednogodišnje preživljavanje kod ovih bolesnika(1).

Veliko istraživanje Cochrane Collaboration Group je obuhvatilo sve randomizovane trajale od 1980. do 2006. godine, ukupno 65 ispitivanja i 13 601 bolesnika. Vršeno je upoređivanje terapijskih dubleta naspram "single" hemioterapije i upoređivanje tripleta hemioterapije sa dubletima u odmaklom nemikrocelularnom karcinomu bronha. Prilikom upoređivanja dupleta sa primenom jednog hemioterapijskog agensa ustanovljeno je povećanje odgovora na terapiju i povećanje jednogodišnjeg preživljavanja u korist dubleta. Jednogodišnje preživljavanje kod primene dubleta je bilo 35%, a kod primene jednog leka 30%. Toksični efekti gradusa 3 i 4 su bili veći prilikom primene dubleta, ali infekcija nije bila češća. Nije ustanovljeno povećanje jednogodišnjeg preživljavanja prilikom primene tripleta u odnosu na dublete(16).

Prilikom donošenja odluke o lečenju treba uzeti u obzir histološki podtip, godine starosti, performans status, komorbiditete, kao i želje bolesnika. Brojna istraživanja ukazuju na to da bolesnici sa dobrim performans statusom i ograničenim brojem komorbiditeta mogu imati korist od kombinovane hemioterapije. Godine same po sebi nisu jedini faktor koji utiče na donošenje odluke o vrsti lečenja kod bolesnika sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha. Stariji bolesnici dobrim performans statusom imaju duže preživljavanje i bolji kvalitet života pri primeni hemioterapije u odnosu na

najbolju potpornu negu. U sklopu kliničke studije Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study obuhvaćeno je 154 bolesnika starijih od 70 godina, koji su primali vinorelbin naspram najbolje potporne nege. Bolesnici koji su primali vinorelbin su imali jednogodišnje preživljavanje 32% u poređenju sa 14% kod pacijenata koji su lečeni najboljom potpornom negom. Kvalitet života je bio statistički značajno bolji, dok je toksičnost primene hemioterapije bila prihvatljiva(19).

Lečenje treba započeti nakon interdisciplinarne odluke u čije donošenje su uključeni onkolog, radiolog, grudni hirurg i patolog. Prema preporukama Evropskog udruženja medicinskih onkologa, European Society for Medical Oncology-ESMO, sprovođenje sistemskog lečenja (hemioterapije) bi trebao voditi iskusni onkolog(8).

Preporuke za terapiju prve linije su sledeće

- -cisplatin ili karboplatin u kombinaciji sa jednim od sledećih lekova: paklitaksel, gemcitabin, etoposide vinorelbin, pemetreksed
- -bevacizumab uz hemioterapiju (paklitaksel/karboplatin kod bolesnika sa neskvamoznom histologijom i ECOG 0-1)
- -cetuximab + vinorelbin/cisplatin kod pacijenata sa ECOG 0-1
- -erlotinib i gefitinib kod pacijenata sa aktiviranom EGFR mutacijom u Exon-u 19 i/ili 21
- -krizotinib kod ALK pozitivnih bolesnika
- -cisplatin/pemetreksed su superioriniji kod pacijenata sa neskvamoznom histologijom
- -cisplatin/gemcitabin superioriniji kod pacijenata sa skvamoznom histologijom
- -preporučuje se primena 3 do 4 hemioterapijska ciklusa, a maksimalan broj je 6 ciklusa(1,4,5,8).

Na Tabeli 5 su prikazane najčešće kombinacije hemioterapeutika i doze prema Vodiču Komisije za citotoksične lekove Ministarstva za zdravlje Republike Srbije

Tabela 5. Najčešće kombinacije hemioterapeutika i doze

Vrsta leka i doze		Režim davanja
cisplatin 75-80 mg/m ² 1.dan	gemcitabin 1 250 mg/m ² 1, i 8. dan	Na 21 dan
cisplatin 70-80 mg/m ² 1.dan	vinorelbin 25 mg /m ² nedeljno	Na 28 dana
karboplatin AUC-6 1. dan	paklitaksel 225 mg/m ² 1. dan	Na 21. dan
cisplatin 75 mg/m ² 1. dan	pemetreksed 500 mg/m ² 1. dan	Na 21 dan

Preporuke za terapiju druge linije

Druga linija lečenja smanjuje simptome i poboljšava preživljavanje kod bolesnika sa performans statusom ECOG 0-2. Iako je dostupan veliki broj novih lekova u lečenju karcinoma bronha, smatra se da je stopa odgovora na terapiju druge linije manja od 10%(1).

Preporučuju se, prema vodiču National Comprehensive Cancer Network-NCCN

- docetaxel u kombinaciji sa cisplatinom(docetaxel 75 mg/m², cisplatin 75 mg/m²) ili
- pemetreksed u kombinaciji sa cisplatinom(kod bolesnika sa neskvamoznom
- histologijom, pemetreksed 500 mg/m², cisplatin 75 mg/m²) ili
- erlotinib ili
- paclitaxel/carboplatin i bevacizumab,
- a prema vodiču National Cancer Institute i gefitinib i krizotinib kod ALK translokacije.

Preporuke za terapiju treće linije

Kod bolesnika sa performans statusom ECOG 0-2 preporučuje se erlotinib (ukoliko do tada nije korišten), dok se kod bolesnika sa nižim performans statusom ECOG 3-4 preporučuje erlotinib ili najbolja potporna nega(best supportive care- BSC)(1,10).

Prema vodiču National Institute for Health Research krizotinib u se može koristiti drugoj i trećoj liniji terapije(12).

Terapija održavanja

Prema National Comprehensive Cancer Network-NCCN preporukama, nakon završene prve linije hemioterapije potrebno je uraditi CT grudnog koša radi procene terapijskog efekta. Smatra se da oko 25% bolesnika razvija progresiju nakon inicijalnog lečenja. Terapija održavanja je sistemska terapija

koja se može davati pacijentima sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom nakon 4-6 ciklusa hemioterapije prve linije. Kandidati za primenu terapije održavanja su oni bolesnici koji imaju smanjenje tumora na primenu prve terapijske linije ili stabilnu bolest, a u toku hemioterapije su ispoljili minimalnu toksičnost. Terapija održavanja se može primeniti kao nastavak terapije sa jednim od lekova koji su bili uključeni u terapiju prve linije ili kao "switch" terapija, odnosno uključivanje leka koji nije bio u sklopu terapije prve linije. Mišljenja o primeni terapije održavanja su podeljena. Klinička istraživanja ukazuju na različite rezultate. U nekim istraživanjima postoji u poboljšanje ukupnog preživljavanja i vremena do progresije bolesti kao što je ispitivanje Ciuleanu i saradnika koje je obuhvatilo 663 bolesnika. Ustanovljeno je statistički duže ukupno preživljavanje, 13,4 naspram 10,6 meseci i statistički duži period bez progresije bolesti 4,3 naspram 2,6 meseci kod bolesnika koji su primali pemetreksed kao terapiju održavanja(20).

U drugom istraživanju koje je obuhvatilo 539 bolesnika bilo je kraće vreme do progresije bolesti (4,1 mesec naspram 2,8 meseci), ali ne i ukupno preživljavanje kod bolesnika koji su primali pemetreksed kao terapiju održavanja(21).

Ciljana terapija

Specifična ciljana terapija je razvijena za lečenje uznapredovalog nemikrocelularnog karcinoma bronha.

Bevacizumab je rekombinovano monoklonsko antitelo koje blokira vaskularni endotelijalni faktor rasta (the Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF). Lek je 2006.g. odobren od strane Agencije za hranu i lekove (Food and Drug Administration-FDA) za bolesnike sa neresektabilnim, lokalno uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim neskvamoznim nemikrocelularnim karcinomom bronha. Bevacuzimab se daje kod bolesnika sa neskvamoznim karcinomom bronha, bez prisutnih

hemoptizija, sa performans statusom 0 ili 1, i kod kojih je EGFR mutacija negativna ili nepoznata(1).

Erlotinib je aktivni inhibitor EGF tirozin kinaze, odobren od strane Food and Drug Administration-FDA 2004. godine za lečenje bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom bronha nakon neuspeha bar jedne hemioterapijske linije. Daje se peroralno u dnevnoj doziod 150 mg. Međutim, erlotinib se takođe preporučuje i kao terapija prve linije za bolesnike sa uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim neskvamoznim nemikrocelularnim karcinomom bronha koji imaju mutaciju EGFR. Ta preporuka je bazirana na rezultatima III faze kliničkog istraživanja IPASSS stiduje (Iressa Pan-Asia study) u kojem je ispitivan uticaj drugog TKI inhibitora, gefitiniba. Dokazano je povećanje preživljavanja bez progresije bolesti (24,9 naspram 6,7%), stope odgovora (71,2% naspram 47,3%) i kvaliteta života sa manje nuspojava u poređenju sa hemioterapijskim protokolom karboplatin i paklitaksel. Na osnovu rezultata kliničke studiji TORCH preporučuje se testiranje na prisustvo EGFR mutacije kod bolesnika sa uznapredovalim neskvamoznim nemikrocelularnim karcinomom bronha. Rezultati te studije su pokazali da je preživljavanje bolesnika sa wild tipom EGFR mutacije bilo duže ukoliko su primili prvu liniju hemioterapije u poređenju sa bolesnicima koji su primili erlotinib i nakon toga hemioterapiju druge linije(10,8 naspram 7,7 meseci)(1,8,10).

Gefitinib je selektivni inhibitor epidermalnog faktora rasta, tirozin kinaze, koji blokira singalne puteve koji su uključeni u proliferaciju ćelija. Na taj način se blokira rast i širenje tumorskih ćelija. Daje se peroralno u dozi od 250mg dnevno(12).

Aktivirana EGFR mutacija (Exoni 19 i 21) je prediktor odgovora i trajanja preživljavanja bez progresije bolesti kod primene tirozin kinaza inhibitora, erlotiniba i gefitiniba. Prema podacima Evropskog udruženja za medicinsku onkologiju, European Society for Medical Oncology-ESMO incidenca EGFR mutacije je oko 10% kod pripadnika bele rase. Veća učestalost je primećena kod nepušača, žena i pripadnika azijske populacije(8).

Prema podacima Američkog udruženja za kliničku onkologiju(American Society of Clinical Oncology-ASCO) u SAD oko 15% pacijenata sa adenokarcinomom ima pozitivnu EGFR mutaciju. Najveći broj tih mutacija je na 19 i 21 eksonu gena za EGFR. Faze III randomizovanih kontrolisanih ispitivanja sa tirozin kinaza inhibitorima u prvoj linij terapije su pokazale benefit u terapijskom odgovoru i

preživljavanju bez progresije bolesti, ali ne i u ukupnom preživljavanju bolesnika(18).

Krozitinib je mala molekula koja je inhibitor proteina ALK (anaplastic lymphoma kinase) i cMET(c-Met/Hepatocyte growth factor receptor HGFR tirozin kinaze) koji su uključeni u onkogenezu. Odobren je od strane Agencije za hranu i lekove,Food and Drug Administration-FDA u avgustu 2011.godine. Koristi se kod bolesnika koji imaju određene hromozomske promene koje utiču na ALK gen. Primena krozitiniba kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom bronha je bazirana na rezultatima studija II faze, sa porastom stope odgovora od 80%, kod bolesnika koji su prethodno imali progresiju bolesti(studija Crino i sar i Camidge i sar). Bolesnici koji su primali krizotinib su imali značajno smanjenje kašlja, dispneje i bola(22,23).

Cetuksimab je monoklonsko antitelo protiv EGFR receptora. U sklopu III faze FLEX studije je ispitivan je hemioterapijski protokol cisplatin/vinorelbin sa ili bez cetuksimaba kod bolesnika sa IV stadijumom nemikrocelularnog karcinoma bronha. U grupi bolesnika koji su dobijali cetuksimab ukupno preživljavanje je bilo veće, 11,3 prema 10,1 meseci, p=0,04. Mada se cetuksimab može davati i kod bolesnika sa komorbiditetima (npr loša bubrežna funkcija), neki kliničari se ne slažu sa njegovom efikasnošću(1, 24).

Postoje brojni podaci o nastanku rezistencije na EGFR inhibitore. Ustanovljena su tri tipa rezistencije:

1. nastanak sekundarnih mutacija na EGFR
2. amplifikacija MET onkogen
3. aktivacija IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor).

Prema istraživanju Riely-a i saradnika, ukoliko se kod pacijenata koji imaju pozitivnu EGFR mutaciju obustavi primena EGFR inhibitora, doći će do još intenzivnijeg rasta karcinoma, što je vidljivo po intenziviranju simptoma bolesti, povećavanju veličine tumora, kao i intenziviranju vezivanja fluorodeoksiglukoze na PET skeniranju(25).

Novosti u lečenju nemikrocelularnog karcinoma brionha

Lečenje metastatskog nemikrocelularnog karcinoma bronha predstavlja veliki izazov, kako u svakodnevnoj kliničkoj praksi, tako i u pravcu novih istraživanja.

Anti-PD-1 ili BMS – 936558 je lek koji je na ASCO sastanku 2012.g. predstavljen kao lek koji najviše obećava u lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha u 2012.godini. To je lek koji blokira programiranu smrt (PD-1) ko-inhibitornog receptora koji aktivira T-ćelije. Bolesnici s uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom bronha su dobijali ovaj lek tretirani su prethodno jednom linijom hemioterapije. Kod 10 od 74 bolesnika terapijski odgovor odnosno dužine bez progresije bolest je bila duža od 6 meseci(27).

Efektekt leka afatinib, ireverzibilnog tirozin kinaza inhibitora, je ispitivan u kliničkoj studiji LUX LUNG3. Ustanovljeno je signifikantno produženje preživljavanja bez relapsa bolesti sa HR 0,58 u odnosu na bolesnike koji su primali hemioterapiju prema protokolu cisplatin i pemetreksed(28).

Brojna istraživanja se vrše i u području regulacije odgovora na hemioterapiju na bazi cisplatine. Jedno od njih je značajno istraživanje koje je obuhvatilo prognostički uticaj prekursora vitamina B6 u regulaciji odovora na hemioterapiju na bazi cisplatine. Piridoksal-kinaza (PDXK) je enzim koji pretvara prekursor vitamina B6 u aktivni oblik. Utvrđeno je da pacijenti sa visokim nivoom PDXK imaju bolji hemioterapijski odgovor na cisplatinu i bolje preživljavanje.

MIKROCELULARNI KARCINOM BRONHA

Mikrocelularni karcinom čini 15% svih bronhogenih karcinoma. I pored poboljšanja u dijagnostici i terapiji tokom poslednjih 25 godina prognoza mikrocelularnog karcinoma je i dalje nezadovoljavajuća. Bez terapije, SCLC ima agresivniji klinički tok od bilo koje vrste plućnog tumora, koji je udružen sa ranim lokoregionalnim i udaljenim metastazama,

uz medijanu preživljavanja od dijagnoze od samo 2 do 4 meseca. Oko 10% bolesnika ima disease free period 2 godine od početka bolesti. Sveukupno petogodišnje preživljavanje je od 5 do 10%. Važan prognostički faktor za SCLC je proširenost bolesti. Bolesnici s ograničenom bolešću (limited disease LD) imaju bolju prognozu od bolesnika sa proširenom bolešću (extensive disease ED). Za bolesnike sa ograničenom bolešću medijana preživljavanja je od 16 do 24 meseci i 5-godišnje preživljavanje je 14% do 20%. Kod bolesnika sa proširenom bolešću medijana preživljavanja od 6 do 12 meseci, ali je dugoročno preživljavanje retko(5,26). Na Tabeli 6. su prikazani svi modaliteti lečenja mikrocelularnog karcinoma bronha.

Tabela 6. Lečenje mikrocelularnog karcinoma bronha

Stadijum	Standardne terapijske opcije
<u>Ograničena</u> bolest	Hemioterapija i radioterapija
	Hemioterapija
	Operativno lečenje <u>kod</u> selektovanih bolesnika
	Profilaktičko zračenje endokranijuma (PCI)
<u>Proširena</u> bolest	<u>Hemioterapija</u>
	Radioterapija kod selektovanih bolesnika
	Profilaktičko zračenje endokranijuma (PCI)
Rekurentna bolest	Hemioterapija
	<u>Palijativno</u> lečenje

Lečenje ograničene bolesti LD-limited disease-preporuke

Hemioterapija.

Bolesnike sa ograničenom bolešću treba lečiti primenom polihemioterapije uz zračnu terapiju. Preporučuje se hemioterapijski protokol cisplatin/etoposid (stepen preporuke I,A.). Preporučuje se primena maksimalno 6 ciklusa hemioterapije, nije ustanovljeno produženje preživljavanja aplikacijom većeg broja ciklusa(1,5,26). Na Tabeli 7 su prikazani hemioterapijski protokoli koji se koriste u prvoj liniji lečenja ograničene bolesti LD.

Tabela 7. Hemioterapijski protokoli u prvoj liniji lečenja ograničene bolesti

Cisplatin 60mg/m ² 1. dan	Etoposide 120 mg/m ² 1, 2. i 3. dan
Carboplatin AUC 5-6 1. dan	Etoposide 100 mg/m ² 1, 2. i 3. dan

Lečenje proširene bolesti ED (extensive disease)-preporuke

Hemioterapija

Preporučuje se primena cisplatine u kombinaciji sa etoposidom, stepen preporuke [I, C]. Karboplatin može biti prihvatljiva opcija sa stepenom preporuke II, C .Kod određenog broja bolesnika hemioterapija se ne može aplikovati zbog niskog performans statusa i prisutnih komorbiditeta. Kod takvih bolesnika se u sklopu kliničkih trajala aplikovao peroralni etoposid, ali nije pokazao značajan efekat na preživljavanje bolesnika i smanjenje simptoma bolesti, tako da se ne preporučuje u terapiji prve linije (I,C). Dodavanje trećeg leka na standardne hemioterapijske dublete nije pokazalo benefit(26). Preporučuje se aplikacija 4-6- hemioterapijskih ciklusa(1,5,26). Na Tabeli 8. su prikazani hemioterapijski protokoli koji se preporučuju kod proširene bolesti.

Tabela 8. Hemioterapijski protokoli u prvoj liniji lečenja proširene bolesti

Cisplatin 75mg/m ² 1. dan	Etoposide 100 mg/m ² 1, 2. i 3. dan
Carboplatin AUC 5-6 1. dan	Etoposide 100 mg/m ² 1, 2. i 3. dan

Rekurentni mikrocelularni karcinom

Rekurentni mikrocelularni karcinom

Terapija druge linije

Kod bolesnika sa relapsom bolesti je potrebno je razmotriti primenu hemioterapije druge linije radi poboljšanja kvaliteta života i dužeg preživljavanja. Kandidate za drugu liniju hemioterapije treba odabrati na temelju odgovora na prvu liniju terapije, vremenskog razdoblja od završetka prve linije terapije, rezidualnih toksičkih efekata (nefrotoksičnost i periferna neuropatija) kao i performans statusa (26).

Mikrocelularni karcinom bronha je inicijalno hemosenzitivna bolest (RR na prvu liniju hemioterapije je 70%-90% kod LD i 50%-60% kod ED). Razvoj rezistencije na terapiju je veliki problem. Većina bolesnika ima relaps u prvoj godini nakon inicijalnog tretmana (oko 80% LD i svi ED). Verovatnoća odgovora na terapiju druge linije zavisi od odgovora na prvu liniju. Kao i kod drugih hemiosenzitivnih tumora kod mikrocelularnog karcinoma postoje dve kategorije bolesnika koji su primili terapiju prve linije: senzitivni i rezistentni. Kod senzitivnih bolesnika odgovor na terapiju prve linije je trajao više od 90 dana nakon tretmana i oni imaju najveću korist od druge linije kemoterapije. Bolesnici sa senzitivnom bolešću reaguju na isti početni režim u oko 50% slučajeva. Međutim, mogu nastati kumulativni toksični efekti. Rezistentni bolesnici ili ne reaguju na prvu liniju hemioterapije ili su odgovorili na početku, ali je do relapsa bolesti došlo za manje od 90 dana od dana završetka njihove primarne terapije(5).

Jedini lek koji trenutno ima licencu u EU i U.S. za tretman relapsa kod mikrocelularnog karcinoma je Topotecan (kada retreatman sa lekovima prve linije hemioterapije nije pogodan zbog refraktorne ili rezistentne bolesti). Oralni Topotecan se preporučuje kod bolesnika sa DFI od 45 dana ili duže. Oralna aplikacija je mnogo komfornija za bolesnika, od nuspojava javlja se gradus $\frac{3}{4}$ dijareje dok se kod

intravenske aplikacije javlja gradus $\frac{3}{4}$ neutropenija. Daje se u peroralnoj dozi od 2,3 mg/m² /d, 5 uzastopnih dana, ponavljano na 21 dan. Amrubicin (treća generacija antraciklina) ispitivan je u fazi II kao single činilac sa obećavajućim rezultatima, kao i u kombinaciji sa irinotecanom ili topotecanom, analize pokazuju duže ukupno preživljavanje, a studije su u toku.

LITERATURA

1. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer v.3. 2012. www.nccn.org
2. Arrigada 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
3. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL 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
4. Vodič ministarstva za zdravlje Republike Srbije, 2012.
5. National Cancer Institute guidelines, <http://www.cancer.gov>.
6. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za karcinom pluća, 2011.
7. Crino L, Weder W, Meerbeeck J et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* 2010;21:103-115
8. D'Addario G, Fruh M et al. Metastatic Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21:116-119
9. Pisters K et al. Cancer Care Ontario and the American Society of Clinical Oncology Guideline for Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-IIIa Resectable Non-Small Cell Lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2007;34:5504-5518
10. Azzoli C et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2011;29:3825-3831
11. Guidelines on the Radical Management of Patients with Lung Cancer, British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland, *Thorax*, 2010;65
12. NICE clinical guidelines, Lung cancer, The diagnosis and treatment of lung cancer, The National Collaborating Centre for Cancer, april 2011.
13. Burdett S, Stewart L, Rydzewska et al. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611-621.
14. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pöllinger B, Gosse H 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
15. Provincial Non Small Cell Lung Cancer Treatment Guidelines, Approved at the Provincial Thoracic Oncology Meeting, March 12, 2011.
16. Clegg A, Scott DA, Hewitson P, et al.: Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 57 (1): 20-8, 2002.
17. Lung Cancer 2012 Treatment Guidelines. Providence Cancer Center
18. Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy, *Journal of Clinical Oncology*, Published Ahead of Print on April 11, 2011 as 0.1200/JCO.2010.31.8923
19. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, et al., Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904)., *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3657-63
20. Ciuleanu T, Brodowicz T et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study, *The Lancet*, 374, (9699,):432 – 1440
21. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M. Et al, Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC)., *Lancet Oncol* 13 (3):247-55, 2012
22. Crino L et al., Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005., *J Clin Oncol* 2011;29: (suppl; abstr 7514)
23. Camidge DR et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), *J Clin Oncol* 2011;29: (suppl; abstr 2501)
24. Pirker R et al, FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3)

25. Riely GJ et al, Prospective FDG-PET and CT assessment of discontinuation of erlotinib (E) or gefitinib (G) in patients with EGFR TKI sensitive non-small cell lung cancer (NSCLC) who subsequently progress radiographically on E or G ("acquired resistance") followed by re-initiation of E or G and the subsequent addition of everolimus (RAD001). Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7065
26. M. Sørensen¹, M. Pijls-Johannesma² & E. Felip³ On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
27. Neal JW Lung Cancer Highlights from ASCO 2012: Anti-PD-1 Antibody in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Global Resource for Advancing Cancer Education
28. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA7500).



MESTO I ULOGA ZRAČNE TERAPIJE U LEČENJU KARCINOMA BRONHA

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER

Aleksandar Tepavac

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

Radioterapija (RT) predstavlja važan modalitet u lečenju malignih bolesti i procenjuje se da se oko 50% svih obolelih od malignih bolesti leči i radioterapijom. U lečenju nemikrocelularnog karcinoma bronha (Non-Small Cell Lung Cancer – NSCLC) RT se može primeniti kao: neoadjuvantna (indukciona), samostalna ili u kombinaciji sa hemoterapijom, palijativna i adjuvantna. Aktuelno, rutinski način primene spoljašnje radioterapije je 3D konformalna radioterapija u kojoj se koristi više zračnih polja koja su prilagođena obliku i volumenu ciljnog tkiva odnosno organa, u cilju isporuke homogene doze zračenja u isti, sa maksimalnom poštedom okolnog zdravog tkiva. Pored 3D radioterapije u lečenju NSCLC se primenjuju i stereotaktična ablativna radioterapija i intenzitetom modulirana radioterapija. U odnosu na vreme, dozu i frakcionisanje zračenje može biti: kontinuirano, hipofrakcionisano, hiperfrakcionisano, ubrzano hiperfrakcionisano i „Split-course“ brzo hiperfrakcionisano. Standardni tretman za najveći broj bolesnika obolelih od mikrocelularnog karcinoma bronha (Small-Cell Lung Cancer – SCLC) je primena hemioterapije i RT konkurentno. Profilaktičko zračenje glave ne poboljšava preživljavanje obolelih od NSCLC, međutim može biti primenjeno u individualnim slučajevima, dok se kod obolelih od SCLC preporučuje nakon postignute kompletne ili parcijalne remisije.

Ključne reči: karcinom bronha, preživljavanje, profilaktičko zračenje glave, radioterapija

SUMMARY

Radiation therapy (RT) represents an important modality in the treatment of malignant diseases and it is estimated that about 50% of all cases of malignancy are treated with radiotherapy. In the treatment of NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer - NSCLC) RT can be applied as: induction, alone or in combination with chemotherapy, palliative and adjuvant. Currently, the routine use of external radiotherapy is the 3D conformal radiation therapy that uses more air fields that are adapted to the shape and volume of the target tissue or organ, to deliver a homogenous dose of radiation in the same, with maximal sparing surrounding healthy tissue. In addition to 3D radiotherapy for NSCLC it can be applied stereotactic ablative radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. In relation to time, dose and fractionation radiation can be:

continuous, hypofractionated, hyperfractionated, rapidly hyperfractionated and "split-course" regime. Standard treatment for most patients with small cell lung cancer (Small-cell lung cancer - SCLC) is the concurrent use of chemotherapy and RT. Prophylactic cranial irradiation does not improve the survival of patients with NSCLC, however, it can be applied in individual cases, while in patients with SCLC it is recommended after achieved complete or partial remission of primary tumor.

Ključne reči: lung cancer, prophylactic cranial irradiation, radiation therapy, survival

Pneumon 2012; 49 (1-2):87-101

Mr sci. med. dr Aleksandar Tepavac, Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine, +381214805215, occiput5@yahoo.com, Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

UVOD

Radioterapija (RT) predstavlja važan modalitet u lečenju malignih bolesti. Procenjuje se da se oko 50% svih obolelih od malignih bolesti leči i radioterapijom.

Radioterapija se može primeniti kao:

1. neoadjuvantna (indukciona), samostalna ili u kombinaciji sa hemioterapijom u cilju „down-staginga“,
2. primarna, samostalna (definitivna) kod bolesnika sa inoperabilnim ili neresektabilnim nemikrocelularnim karcinomom bronha (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer),
3. palijativna, kod bolesnika sa nekurabilnim NSCLC i
4. adjuvantna, postoperativna kod bolesnika sa resektabilnim NSCLC (1).

Radioterapijski principi su se dramatično promenili sa pojavom trodimenzionalnog planiranja tokom 1980ih godina i nastavljaju da se menjaju u pogledu implementacije novih tehnologija. CT-simulacija i trodimenzionalni sistem planiranja (3DTPS – Three-Dimensional Radiation Treatment Planning System) obezbeđuju uslove za izvođenje 3D konformalne radioterapije (3DCRT – 3D Conformal Radiation Therapy), koja se danas rutinski koristi u kliničkoj praksi u cilju isporuke velike doze zračenja u ciljno tkivo sa maksimalnom poštedom okolnih zdravih tkiva i organa (2).

Tranzicija u pravcu 3DCRT nije išla lako, jer sama tehnika 3DCRT ne predstavlja samo dodatak na prethodno postojeći 2D (dvodimenzionalni) sistem planiranja, već šta više, ona predstavlja radikalnu promenu u pristupu i načinu sprovođenja RT (3).

Stariji, 2D sistem planiranja, naglašavao je upotrebu konvencionalnog Rtg simulatora u kojem

se dobijala slika u planaranoj ravni, i osnovna mana mu je bila nemogućnost eskalacije doze. Nasuprot tome, 3DCRT naglašava volumetrijski zasnovanu virtuelnu simulaciju, sa određivanjem volumena tkiva koji treba da se ozrači, ali uz maksimalnu poštedu okolnih zdravih organa kod svih bolesnika, a od radioterapeuta se očekuju veći zahtevi u smislu delinacije volumena tumora/targeta i okolnih organa sa većom tačnošću (3,4).

Aktuelno, rutinski način primene spoljašnje radioterapije je 3DCRT. U 3DCRT tehnici se koristi više zračnih polja koja su prilagođena obliku i volumenu ciljnog tkiva odnosno organa, a u cilju isporuke homogene doze zračenja u isti, sa maksimalnom poštedom okolnog zdravog tkiva (2-4).

U mnogim slučajevima se koriste imobilizacioni uređaji za uspostavljanje reproduciibilnog pozicioniranja bolesnika tokom lečenja i planiranja (5).

U 3DCRT tehnici se koristi kompjuterizovana tomografija (CT), odnosno skeniranje regiona od interesa za dalje planiranje lečenja-zračenja. Digitalno rekonstruisana radiografija (DRR - Digitally Reconstructed Radiographs) se generiše iz baze podataka (prethodno urađeni CT), i može se koristiti kao šablon za verifikaciju položaja pacijenta tokom tretmana (6,7).

CT podaci se koriste u planiranju polja zračenja, i na taj način se određuje "Bruto volumen tumora" (GTV - Gross Tumor Volume), koji sadrži makroskopski vidljivu bolest na prethodno urađenom CT-u za planiranje, kao i rizik zahvatanja susdenih organa (OAR - Adjacent Organs at Risk), na svim aksijalnim CT slikama (6).

Nekoliko sigurnosnih margina mora biti dodato GTV-u u cilju postizanja adekvatnog

tretmana. Ove margine obuhvataju mikroskopsko širenje tumora - klinički ciljni volumen (CTV-

Clinical Target Volume) i tzv. "geometrijsku neizvesnost", koja može da potiče od pomeranja pacijenta, netačnog pozicioniranja kao i kretanja organa, što sve čini "planirani ciljni volumen" (PTV - Planning Target Volume) (5,7,8).

Međunarodna komisija za jedinice zračenja i merenja (ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements) preporučuje i korišćenje internog ciljnog volumena (ITV - Internal Target Volume) kako bi se u obzir uzele i

varijacije u veličini, obliku i poziciji CTV-a. (8,9).

Na osnovu prethodno utvrđenog PTV-a i OAR -a, dalji plan lečenja (zračenja) je generisan u smislu optimizacije broja snopova zračenja, njihovih uglova i energije.

Smatra se optimalnim kada se homogena doza zračenja isporuči ciljnom volumenu tkiva, bez prekoračenja doze maksimalne tolerancije normalnih struktura (6,9).

U okviru planiranja različitih shema RT razmatraju se, pored ukupne doze i: doza po frakciji, broj frakcija na dan, broj frakcija u toku nedelje i način primene (10).

Kontinuirana RT se sprovodi neprekidno (izuzev u dane vikenda) u ukupnoj dozi od 50-65 Gy koristeći 1.8-2.0 Gy po frakciji dnevno, odnosno 5 dana (frakcija nedeljno). „Split-course“ se sprovodi po brzom hiperfrakcionisanom režimu, odnosno 2.5-4.0 Gy po frakciji, 5 dana (frakcija) nedeljno, nakon čega sledi 3 nedelje pauze te se ceo ciklus potom ponavlja. Kod hipofrakcionisanja se koristi smanjen broj frakcija sa većom dozom zračenja po frakciji (> 3 Gy dnevno), jednom do tri puta nedeljno, u ukupnoj dozi koja je ista ili nešto manja od konvencionalne. Kod hiperfrakcionisanja se koriste manje doze po frakciji, ali sa više frakcija na dan (2-3), a ubrzana hiperfrakcionisana terapija se takođe primenjuje 2-3 puta dnevno, ali su doze po frakciji uobičajene, čime se vreme tretmana skraćuje (10).

Uloga Pozitron emisije tomografije u selekciji bolesnika i planiranju RT

Radikalna RT i/ili hemio- i RT predstavljale bi metod izbora za lečenje bolesnika u IIIA i IIIB stadijumima. Tačno određivanja stadijuma bolesti u smislu procene i nodalne zahvaćenosti bio bi preduslov za primenu radikalne RT. Zasnovano na rezultatima mnogih studija, smatra se da je primana

Pozitrom emisije tomografije (PET - Positron Emission Tomography)/CT-a najpouzdaniji ne invazivni test u selekciji bolesnika za primenu radikalne RT. U prospektivnoj studiji sprovedenoj u Peter MacCallu kancer centru, nakon primene PET-a i do 30 % bolesnika je odbijeno za primenu radikalne RT zbog otkrivanje ekstenzivne intratorakalne proširenosti koja bi bila rizična za sprovođenje radikalne RT, kao i ekstratorakalne diseminacije. Nakon sprovedene radikalne RT stadijum bolesti određen PET-om snažno je korelirao sa preživljavanjem (11,12).

U separatnoj studiji Peter MacCallum-a procena T i N statusa konvencionalnim metodama kod bolesnika lečenih radikalnom RT, bila je loš prediktor preživljavanja. Otkrivanje udaljenih metastaza je od kritičnog značaja u izbegavanju uzaludnog sprovođenja radikalne RT, koja svakako uključuje i značajne troškove lečenja (12).

Planiranje RT bazirano na PET doprinosi značajnom poboljšanju postizanja kvaliteta RT. Literaturni podaci ukazuju da je procena raširenosti bolesti znasnovana na PET/CT-u značajno drugačija i mnogo tačnija u odnosu na primenu samo CT-a, i danas se smatra zlatnim standardom u planiranju i sprovođenju RT. U velikom broju studija je komparirano planiranje i sprovođenje RT zasnovano samo na CT-u u odnosu na primenu PET/CT-a. RT bazirana na primeni PET-a se pokazala veoma značajna naročito u slučajevima postojanja atelektaze. Primenom PET mnogo je lakše određivanje granice između atelektatičnog područja i tumora. U svim do sada sprovedenim studijama dokazan je značajan uticaj primene PET-a u planiranju i u sprovođenju RT (13,14).

Danas, PET treba smatrati standardnom procedurom u planiranju RT, jer obezbeđuje najtačniju procenu ekstenzivnosti bolesti. Upotreba PET-a u isključivanju bolesnika sa ekstenzivnim i potencijalno inkurabilnim stadijumima značajno će poboljšati ukupne rezultate primene radikalne RT, a samim tim uticati i na troškove lečenja (14).

RT za NSCLC

RT predstavlja efikasan metod lečenja za lokalnu kontrolu bolesti i može se koristiti kao definitivni metod lečenja kod selektiranih bolesnika. Zbog svojih karakteristika RT se obično dobro podnosi, a obezbeđuje i dobru palijaciju simptoma pogotovu kod inoperabilnih bolesnika. Palijativna korist od primene RT se ogleda u kontroli simptoma kao što su: hemoptizije, kašalj, otežano disanje, bol,

anksioznost, umor, i poteškoće u spavanju. Radioterapija može da se koristi samostalno ili u kombinaciji sa hemioterapijom, (konkurentno ili sekvencijalno) (15).

Oba modaliteta lečenja, hirurško lečenje i RT kao samostalni modaliteti lečenja korišćeni su kod NSCLC sa ciljem postizanja lokalne kontrole, kako primarnog tumora tako i zahvatanja regionalnih limfnih čvorova (15).

U jedinom randomizovanom trajalu u kojem su komparirani rezultati operativnog lečenja i RT za stadijume I i II NSCLC, utvrđeno je da je jednogodišnja stopa preživljavanja bila 43% za operisane i 64% za lečene RT, ali je stopa četvorogodišnjeg preživljavanja za operisane bila 23% u odnosu na 7% koji su lečeni samo RT. Kod bolesnika koji su inoperabilni, primena RT može biti razumna alternativa u lečenju, posebno kod bolesnika sa malim tumorima (15).

U četiri studije u kojima je bilo uključeno 200 bolesnika (sa T1-2 tumorima) koji su bili inoperabilni ili su odbili operativno lečenje, primenjena RT u dozama od 50 do 60 Gy je rezultirala 5- godišnjom stopom preživljavanja 16 do 32 % (15).

Terapijske strategije koje su korišćene i razvijane tokom protekle 2 decenije odražavale su primenu sve više agresivnijih pristupa, uključujući i kombinovane modalitete lečenja (16).

Tehnološki napredak, uopšte, imao je snažan uticaj i na mnoge aspekte RT za NSCLC, počevši od razvoja kompjuterizovanog planiranja i lečenja do drugih inovativnih metoda u sprovođenju i integraciji drugih modaliteta lečenja zajedno sa RT. Studije Radioterapijske onkološke grupe (RTOG - Radiation Therapy Oncology Group, na primer, RTOG 73-01) su pokazale potrebu primene dovoljno visokih doza zračenja na adekvatnu regiju u cilju postizanja tumorske regresije, smanjenja recidiva i poboljšanja preživljavanja (15).

Pravilna selekcija bolesnika je od ključne važnosti za postizanje maksimalne koristi od primene RT, što je i dokazano u RTOG trajalima. U hiperfrakcionisanoj RT primenjuju se doze 1.1 do 1.2 Gy umesto uobičajenih dnevna doza od 1.8 do 2.0 Gy. Iako ovakav režim RT može dovesti do pojačanja negativnih efekata, on može da dozvoli ukupno povećanje primenjene doze (17).

U sprovedenoj pilot studiji sugerisano je da se doza do 69.6 Gy može primenjivati u hiperfrakcionisanom režimu, a rezultati RTOG trajala (RTOG 83-11) su i dokazali superiornost

ukupne doze 69.6 Gy sprovedene po ovom režimu u poređenju sa onima koji su dobili manje doze (60 Gy ili 64.8 Gy) (17).

U drugom trajalu sprovedenom u 11 centara u Velikoj Britaniji 509 bolesnika je randomizovano da prima 17 Gy u 2 frakcije jednom nedeljno ili 39 Gy u 13 frakcija 5 dana u toku nedelje. Preživljavanje je bilo produženo u grupi bolesnika koji su primili više frakcija, iako je palijacija simptoma bila podjednaka u obe grupe. Medijana preživljavanja bolesnika koji su primili 2 frakcije je bila 7 meseci, u odnosu na 9 meseci u drugoj grupi. Stope preživljavanja nakon 1 i 2 godine su bile 31% i 9% u prvoj, odnosno 36% i 12 % u drugoj grupi (18,19).

U nekoliko trajala faze III i meta analiza demonstrirana je superiornost kombinovanog lečenja uznapredovalog NSCLC, primenom HT i RT u odnosu na samo RT (20).

U meta analizi na 2589 bolesnika sa lokalno uznapredovalim NSCLC, dodavanje i HT dovelo je do produženja medijane preživljavanja sa 10.3 do 12 meseci. Međutim, ovakav modalitet lečenja je bio udružen i sa povećanjem toksičnosti. Buduća istraživanja treba da se fokusiraju na optimizaciji sprovođenja HT/RT i pažljivoj kvantifikaciji benefita ove vrste lečenja (15,21,22).

Kada se nakon prethodno sprovedene HT aplikuje i RT smanjuje se ukupna toksičnost lečenja, a sama RT se isporučuje u manji volumen tkiva čime se smanjuju i mogući neželjeni efekti na okolno zdravo tkivo. Međutim, prethodno ispoljena toksičnost na HT može odložiti administraciju RT, čelije mogu povećati svoju rezistenciju što može da umani ukupnu efikasnost RT, a ukupna dužina lečenja može biti produžena. U nekoliko trajala je dokazana korist od sekvencijalne RT nakon prethodne indukcione HT. U „The Cancer and Leukemia Group B (CALGB)25“ uključeni su bili samo bolesnici sa malim gubitakom na telesnoj masi i dobrim performans statusom. Poboljšano preživljavanje je bilo verifikovano o ovom trajalu sa srednjim preživljavanjem od 13.7 meseci u grupi bolesnika koji su sekvencijalno primali RT nakon prethodne HT, naspram 9.6 meseci u grupi koja je primala samo RT (15,20,23).

Istovremena primena HT i RT predstavlja način da se iskoristi sinergizam različitih modaliteta lečenja u cilju postizanja što bolje lokalne kontrole bolesti, ali i metastatske diseminacije. Konkurentni režimi mogu biti kraći u ukupnom trajanju, ali sa

ispoljenom većom toksičnošću što može voditi redukciji prethodno planirane doze. Rezultati aktuelnih trajala ukazuju na poboljšanu stopu preživljavanja obolelih od uznapredovalog NSCLC koji su lečeni konkurentnim režimima sa HT baziranoj na platini (15,24).

U studiji koju je sprovedla Evropska organizacija za istraživanje i lečenje raka, bolesnici su bili randomizovani na sledeći način: primali su RT u 10 frakcija od 3 Gy dnevno, samostalno ili u kombinaciji sa nedeljnim cisplatinom: 30 mg/m² jednom nedeljno ili 6 mg/m² dnevno. Stopa preživljavanja je bila značajno bolja u grupi koja je primila konkurentno RT sa cisplatinom u dozi od 6 mg/m² dnevno u odnosu na grupu koja primala samo RT (p=0.009), dok stopa preživljavanja nije bila značajno bolja u grupi koja je primala konkurentnu terapiju sa cisplatinom 30 mg/m² jednom nedeljno (p=0.36). Bolesnici koji su konkurentno primali HT/RT imali su značajno duže vreme do progresije bolesti (p=0.015), naročito u grupi koja je primala cisplatin dnevno u dozi od 6 mg/m² (p=0.003). Umesto cisplatina i karboplatina u kombinaciji sa RT takođe može predstavljati dobru alternativu u lečenju lokalno uznapredovalog NSCLC (15,25,26).

Konkurentni i sekvencijalni režimi su takođe bili komparirani u dosadašnjim trajalima. U fazi III trajala, 320 bolesnika sa IIIA i IIIB stadijumima NSCLC su randomizovani za dalje lečenje hemioterapijom baziranoj na cisplatinu sa konkurentnom ili sekvencijalnom RT od 56 Gy. Preliminarna analiza je pokazala značajno bolji odgovor i preživljavanje u grupi sa konkurentnim režimom. Različite strategije, koje maksimiziraju prednosti a minimiziraju nedostatke kod sekvencijalnog i/ili konkurentnog načina lečenja inoperabilnog NSCLC stadijuma IIIA i IIIB treba i dalje razvijati u cilju optimizacije lečenja (27).

Zračenje glave i stereotaktična radiohirurgija

Mnogi bolesnici sa NSCLC imaju i moždane metastaze (30-50%) koje narušavaju kvalitet života (28).

Zračenje cele glave se preporučuje nakon urađene hirurške intervencije u selektiranim slučajevima (dobar PS i pojedinačna metastaza). Stereotaktična radiohirurgija (SRS – Stereotactic Radiosurgery) je druga opcija nakon urađene hirurške resekcije, iako ima svega nekoliko retrospektivnih studija koje podržavaju ovu opciju (29).

Bolesnici sa solitarnom moždanom metastazom koji odbijaju ili nisu kandidati za hirurško lečenje mogu biti lečeni primenom SRS, a nakon toga zračenjem cele glave (28,30,31).

Profilaktičko zračenje glave (PCI – Prophylactic Cranial Irradiation) ne poboljšava preživljavanje obolelih od NSCLC, međutim može biti primenjeno u individualnim slučajevima. U randomizovanom trajalu faze III (RTOG 0214) kod bolesnika sa stadijumom III NSCLC smanjena je incidencija moždanih metastaza kod bolesnika koji su primili PCI (18% naspram 7.7%), iako nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju (32).

Postoperativna RT za NSCLC

Uloga post-operativne radioterapije (PORT) u lečenju NSCLC je nejasna. Aktuelno, dostupni podaci ukazuju da je PORT indikovana za stadijume II i III (N pozitivni), ali ne i u stadijumu I NSCLC. Međutim, još uvek se polemiše u kojim slučajevima je opravdana primena PORT i u kojim slučajevima je opravdana primena RT sa ili bez (pre, u toku i posle) hemioterapije (16).

Napredak u tehnologiji dozvoljava precizniju administraciju većih doza zračenja sa manjom ekspozicijom zdravog tkiva, što rezultira u boljoj lokalnoj kontroli bolesti i manjim neželjenim reakcijama. Procena koristi i rizika u smislu ukupne korisnosti primenom PORT je teška i zahteva dodatna istraživanja (16,33).

Dok adjuvantna HT ima svoje jasno definisano mesto u lečenju, uloga PORT za NSCLC i dalje ostaje kontroverzna. PORT popravља lokalnu kontrolu, naročito u slučajevima N pozitivnih II i III stadijuma, ali je njen efekat na preživljavanje nejasan. Istorijski, prospektivni randomizovani trajali u kojima je proučavan efekat PORT uglavnom dolaze iz perioda od 1960. do 1970. godine pre nastanka velikih dostignuća na polju RT. Međutim, nove studije sugerišu da PORT može poboljšati ne samo lokalnu kontrolu već i preživljavanje za pN2. Bolesnici sa pN2/IIIA stadijumom predstavljaju grupu za primenu PORT pored adjuvantne HT (16,34).

Da bi se razumele potencijalne korsi od primene adjuvantne terapije, esencijalno je da se razumeju i načini relapsa nakon operativnog lečenja.

Verlotto sa saradnicima je objavio stopu od 29% lokalnog relapsa za stadijum I NSCLC koristeći definiciju relapsa u ipsilateralnom pluću. Međutim,

ako se koristi druga definicija lokalnog relapsa (ipsilateralni hilus/medijastinum ili bronhijalni patrljak – regije koje su „pokrivene konformalnom RT) stopa lokalnog relapsa iznosi samo 16%.

Sawyer sa saradnicima je uradio retrospektivni pregled 224 bolesnika kod kojih je urađena kompletna resekcija N2 bolesti NSCLC na Mayo klinici u periodu 1987-1993, najveća studija u to vreme u kojoj je evairana uloga PORT u N2 NSCLC. Bolesnici su bili podeljeni u grupu koja je primila adjuvantnu PORT i grupu bez PORT. Obe grupe su bila slične u pogledu prosečne starosti, pola, histološkog tipa, broja zahvaćenih limfnih čvorova, i dr. Rezulatti su ukazivali da je četvorogodišnja stopa relapsa i preživljavanja bila 60 odnosno 17% u grupi operisanih bez PORT, i 22 odnosno 43% u grupi koja primila PORT. Ovi podaci su bili statistički značajni u pogledu značaja PORT, i u zaključku se napominje da PORT može poboljšati lokalnu kontrolu bolesti ali i preživljavanje (16,35).

Idealno, PORT bi trebalo sprovoditi korišćenjem najboljih tehnologija, kao što su 3D konformalna RT, sa limitirajućom dozom na okolne vitalne organe i dozom isporučenom na target ne većom od 54 Gy (36).

ZAKLJUČAK

Lokalni relaps nakon operativnog lečenja ostaje važan problem u lečenju NSCLC. Najvažniji prediktivni faktor za nastanak lokalnog relapsa je zahvaćenost limfnih čvorova, odnosno N2 bolest. Opšte je prihvaćeno, da PORT smanjuje rizik lokalnog relapsa, ali i dalje ostaje nejasan njen uticaj na ukupno preživljavanje. Moguće je da su njeni korisni efekti preceñeni u nekim studijskim grupama, ali se pretpostavlja da će rezultati randomizovanih trajala sa primenom PORT koji su u toku razjasniti njenu pravu ulogu.

Prema aktuelnim preporukama kod većine bolesnika u stadijumima I i II PORT se ne sprovodi, dok bi kod bolesnika u stadijumu III (N2 bolest) trebalo sprovesti i PORT, ali sa prioriteto adjuvantne HT jer je dokazan njen pozitivan učinak na ukupno preživljavanje. Još uvek ostaje dosta toga da se nauči o načinima relapsa, i prediktornim kliničko-biološkim faktorima koji utiču na nastanak lokalnog relapsa nakon hirurškog lečenja. Buduće studije su neophodne u proceni precizinih indikacija za sprovođenje PORT kao i integracija sa adjuvantnom HT (16).

Stereotaktična ablativna radioterapija

Efikasnost i bezbednost RT ogleda se u međusobnom odnosu između ukupne doze zračenja isporučene u područje tumora, dnevnog fracionisanja i volumena koji se zrači (37).

Stereotaktična ablativna radioterapija (SABR - Stereotactic Ablative Radiotherapy), poznata i kao stereotaktična telesna radioterapija (SBRT - Stereotactic Body Radiotherapy) koristi napredne tehnike imobilizacije i jedinstveno polje zračenja u isporuci precizne oligofracionisane radioterapije u ciljno tkivo kod različitih vrsta tumora. SABR je ustanovljena kao tehnološki inovativna terapija za rani stadijum NSCLC, a vremenom je prerasla u standardnu terapijsku opciju kod inoperabilnih bolesnika. U najnovijim trajalima se i dalje evaluira uloga SABR u operabilnim i graničnim slučajevima, komparirajući podatke sa podacima koji se odnose na operisane bolesnike (38-40).

Stereotaktična hirurgija se prvo pojavila kao tehnika tokom 1950-ih kreirana od strane Lars Leskell-a. Ovi tretmani su bili fundamentalno drugačiji u komparaciji sa konvencionalnom fracioniranom radioterapijom (Conventionally Fractionated Radiotherapy – CFRT). Leskell je ustanovio principe imobilizacije i preciznog određivanja „targeta“ koristeći poseban okvir za određivanje kordinatnog sistema koji dozvoljava sprovođenje tretmana, imobilizaciju bolesnika i olakšava tačnu isporuku doze sa maksimalnom poštedom normalnog okolnog tkiva. Zasnovano na uspesima intrakranijalne radiohirurgije, Henric Blomgren, Ingmar Lax i Minoru Uematsu su razvili tehnologiju koja dozvoljava sličnu tačnost u tretmanu za „targete“ unutar tela. Dok intrakranijalni tumori nemaju mogućnost dodatnog pomeranja nakon fiksacije lobanje, tumori drugih lokalizacija su podložni kretanju zbog respiracija, srčanih kontrakcija i gastrointestinalne peristaltike (39).

SABR je definisana od strane Američkog udruženja radiologa (American College of Radiology – ACR) i Američkog društva radioterapeuta i onkologa (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology – ASTRO) kao upotreba velike doze zračenja po frakciji, i posebni vodiči su ustanovljeni za njihovu implementaciju u lečenju (39).

SABR je radiobiološki jedinstvenija u odnosu na CFRT. Red veličine doze po frakciji iznosi 10-20 Gy u komparaciji sa 1.8-2 Gy kod konvencionalnog fracionisanja. Ovim ablativnim efektom je pogođeno i normalno okružujuće tkivo, te se kao imperativ navodi izbegavanje nepotrebne toksičnosti

zdravog tkiva. Poboljšanje u određivanju preciznih targeta, dozimetriji i isporuci zračenja dovela je do poboljšanja poštediti zdravog tkiva i učinila ove visoke doze zračenja po frakciji veoma učinkovitim uprkos mogućim neželjenim efektima (38-40).

Sa konvencionalnom RT, trogodišnje preživljavanje kod ovih bolesnika je oko 20-35%, i sa visokom stopom lokalnog recidiva, dok se lokalna kontrola bolesti poboljšava primenom SABR (41).

Kod bolesnika sa stadijumom I NSCLC, SABR obezbeđuje značajno duže petogodišnje preživljavanje u odnosu na konformalnu 3DRT (42).

Primenom SABR medijana preživljavanja je 32 meseca i stopa trogodišnjeg preživljavanja je 43% kod bolesnika sa stadijumom I NSCLC (43).

Opisuje se više različitih režima primene SABR: od 60 Gy podeljeno u 3 frakcije, 50 Gy u 5 frakcija, 48 Gy u 4 frakcije do 30 Gy u jednoj frakciji (44).

Biološka ekvivalentnost doze u ovim režimima je značajno veća u odnosu na ukupnu dozu isporučenu kroz veliki broj frakcija u toku kratkog vremenskog perioda. Tako je doza od 60 Gy podeljena u 3 frakcije ekvivalentna dozi od 150 Gy isporučene u konvencionalnom fracionisanju sa po 2 Gy (45).

SABR se takođe može koristiti i u slučajevima limitiranog broja plućnih metastaza i u palijativne svrhe. Rezultati studija ukazuju da se SABR može koristiti i za palijaciju zbog skeletnih, moždanih i jetrenih metastaza (38,46).

Rezultati najnovijih studija ukazuju da SABR poboljšava preživljavanje kod starijih bolesnika (> 75 godina) u stadijumu I NSCLC koji nisu lečeni na drugi način. I pored toga što se koriste velike doze zračenja toksični efekti se retko sreću (gradus 3 i 4 u manje od 4% slučajeva). To je verovatno zbog činjenice da velike doze zračenja u SBRT uzrokuju obliteraciju krvnih sudova u zračnoj zoni time olakšavajući neusklađenost ventilaciono-perfuzionog odnosa, koji igra značajnu ulogu u nastanku simptoma toksičnosti standardne RT. Incidenca simptomatskog postradijacionog pneumonitisa se kreće do 5 % (47).

Kod bolesnika se velikim perifernim tumorima kao odložene komplikacije zabeleženi su bolovi u zidu grudnog koša i prelomi rebera. Ove komplikacije zabeležene su u 5-15% i smatra da su zavisne od primenjene doze i režima fracionisanja (48,49).

Fibroza mekih tkiva, oštećenje kože kao i brahijalna plexopatija su opisane kod manje od 1 % slučajeva i mogu biti prevenirane izmenama u planiranju zračenja (50,51).

U nekoliko kliničkih trajala se trenutno proučava efikasnost i bezbednost SBRT. U RTOG trajalu se istražuje doza i fracionisanje kod inoperabilnih bolesnika kao i izvodljivost i bezbednost SBRT kod selektiranih operisanih bolesnika. RTOG 0813 je faza I/II studije u kojoj se ispituje maksimalno tolerantna doza SBRT u ranom stadijumu centralno lokalizovanog NSCLC. RTOG 0915 je randomizovana faza II studije kod inoperabilnog perifernog NSCLC, u kojoj se komparira singl frakcija 34 Gy i 48 Gy u 4 frakcije sa krajnjim ciljem ispitivanja toksičnosti. RTOG 0618 je faza II trajala kod operisanih bolesnika u kojoj se pokušava demonstrirati >2 godine lokalna kontrola bolesti.

U Evropi postoji randomizovani trajal sa primenom hirurgije ili SBRT za stadijum IA NSCLC (ROSEL) koji se sprovodi u Holandiji. U Skandinaviji, u randomizovanom trajalu faze II komparira se SBRT naspram konvencionalno fracionisane RT u inoperabilnom IA stadijumu NSCLC, u kojem se SBRT sprovodi u 45 Gy u tri frakcije, a konvencionalna RT u 66 Gy i 22 frakcije. Rezultati ovog traja još uvek nisu objavljeni (37).

ZAKLJUČAK

SBRT je priznata kao bezbedna i efikasna tehnika za inoperabilni stadijum I NSCLC i smatra se da ova tehnika predstavlja standardni način lečenja za ovu populaciju, međutim, buduće kliničke studije treba da garantuju dugoročne rezultate njene primene.

Intenzitetom - modulirana radioterapija

Aktuelna dostignuća i inovacije u radioterapijskom planiranju doveli su do usvajanja novog modaliteta, Intenzitetom - modulirane zračne terapije (IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy). IMRT je sofisticirana forma 3-dimenzionalnog planiranja i sprovođenja zračenja koja dozvoljava sprovođenje i isporuku RT u kompleksne „targete“ unutar plućnog parenhima. IMRT obezbeđuje poštedu struktura koje okružuju „target“, sa konkavnim odnosno konveksnim površinama. Za razliku od 3D-CRT, u IMRT važe posebna ograničenja u pogledu doze i volumena kako za „tergete“ tako i za okolno, normalno tkivo (1,2).

Upotreba IMRT nastavlja da raste, i od 32% tokom 2002. godine njena upotreba se povećala na 73.2 % tokom 2004 godine (3).

Relativno sporije usvajanje IMRT kao metode u lečenju karcinoma bronha je verovatno uslovljena pokretima intratorakalnih struktura. Dok respiratorni pokreti predstavljaju problem za sprovođenje IMRT, to nije slučaj i sa 3D-CRT. IMRT proces je dinamičan, kao i respiratorni ciklusi i zahteva apsolutnu koordinaciju u cilju homogene isporuke RT (4).

Intratorakalne strukture se kreću i do 5 cm tokom mirnog disanja, a veličina pokreta je varijabilna i nepredvidljiva (2,5).

Tokom sprovođenja IMRT zbog neusklađenosti pokreta „targeta“ i izvora zračenja izmena u dozi zračenja može iznositi i do 10% u odnosu na kalkulisanu dozu, ali usklađivanjem pomenutih nedostataka ova razlika se smanjuje na oko 1% (6,7).

U ove svrhe se koristi 4-dimenzionalna kompjuterizovana tomografija (4D-CT), koja obezbeđuje važne podatke o pokretima organa u funkciji vremena (7-11).

Uloga IMRT u kliničkom radu se ogleda u mogućnosti eskalacije doze sa postizanjem veće stope lokalne kontrole bez pridruženih toksičnih efekata. Obzirom da se kod ovog modaliteta RT smanjuju margine, a da je gardijent doze veom strm, neophodna je precizna delineacija „targeta“ (2).

U planiranju pre sprovođenja IMRT preporučuje se čak upotreba i PET-a u jasnoj delineaciji tumora od atelektatičnog područja kako bi se izbegla iradijacija funkcionalnog plućnog tkiva (12,13).

Postoje različiti podaci koji se odnose na komparativne rezultate primene 3D-CRT i IMRT u lečenju NSCLC. Grills *et al.* navodi da primenom IMRT postoji mogućnost eskalacije doze od 25% do 30% na „target“ u odnosu na 3D-CRT, bez značajno povećane stope toksičnosti (14).

Schwarz *et al.* su takođe komparirali primenu 3D-CRT i IMRT u lečenju obolelih od NSCLC, i došli do zaključka da se primenom IMRT doza može eskalirati i za 35% u odnosu na dozu koja se primenjuje u 3D-CRT (15).

Yom *et al.* su evaluirali ishod lečenja 68 bolesnika tretiranih IMRT u odnosu na 222 bolesnika tretirana 3D-CRT, u III stadijumu NSCLC. IMRT je rezultirao u značajno manjem volumenu zdravog tkiva koje je bilo izloženo zračenju. Nakon godinu dana pneumonitis gradusa III je bio verifikovan kod 8% bolesnika lečenih po IMRT modu u odnosu na 32% lečenih 3D-CRT, a lokalna kontrola bolesti je iznosila 93.5% odnosno 55.3% (16).

ZAKLJUČAK

IMRT je tehnika koja će se još razvijati u budućnosti kao i njena primena u lečenju obolelih od karcinoma bronha. Klinička primena IMRT je pokazale neke prednosti u odnosu na primenu 3D-CRT, a koje se odnose na mogućnost eskalacije doze u komparaciji sa standardno primenjivanim dozama.

NCCN preporuke (Verzija 2.2012)

Rani stadijum (stadijum I)

1. SABR se preporučuje kod bolesnika koji su inoperabilni, i predstavlja dobru opciju za starije bolesnike (> 75 godina). Primenom SABR se postiže dobra stopa lokalne kontrole bolesti i ukupno preživljavanje u prospektivnim studijama u komparaciji sa hirurškim lečenjem i u odnosu na 3DRT u nerandomizovanim trajalima. U “cost-effectivnes” analizi SABR je pokazala superiornost u komparaciji sa 3DRT.
2. Kod bolesnika sa visokim rizikom za operativno lečenje (bolesnici koji tolerišu samo sublobarnu resekciju, ali ne i lobektomiju), SABR i sublobarna resekcija postižu komparabilno preživljavanje i lokalnu kontrolu.
3. Za potencijalno operabilne bolesnike koji odbijaju operativno lečenje uprkos funkcionalnoj podobnosti, preporučuje se SABR.
4. U ustanovama u kojima se SABR ne primenjuje preporučuju se hipofrakcionisani i 3DCRT režimi.
5. Kod operisanih bolesnika PORT se rutinski ne primenjuje, osim u slučajevima N2 bolesti i pozitivnih margina.

Lokalno uznapredovala bolest (stadijumi II i III)

1. Standardni način lečenja za inoperabilni stadijum II i III je konkurentna HT/RT. Sekvencijalna HT/RT je podobna za bolesnike koji ne tolerišu konkurentni režim.
2. Najčešće primenjivana doza za definitivnu RT je 60-70 Gy sa 2 Gy po frakciji. Eskalacija doze bez obzira da li se RT primenjuje smostalno, sekvencijalno ili konkurentno udružena je i sa boljim

- preživljavanjem. Doze do 74 Gy sa konkurentnom HT mogu se bezbedno primeniti uz poštedu okolnog tkiva. Rezultati trajala RTOG 0617 u kojem su komparirane doze od 60 i 74 Gy još uvek nisu objavljene.
3. Operativno lečenje sa preoperativnom konkurentnom HT/RT ili preoperativnom HT i postoperativnom RT su opcije u grupi selektiranih bolesnika sa resektabilnim IIIA (N2) stadijumom. Ukoliko je pneumonektomija izvodiljiva kontraverzna je neophodnost primene neoadjuvantne HT sa ili bez RT. Preoperativna konkurentna HT/RT se preporučuje kod resektabilnog „Superior sulcus tumora”.
 4. U preoperativnoj RT CTV treba da obuhvati i limfne noduse sa najvećim rizikom širenja bolesti. Doza 45-50 Gy sa frakcijama 1.8-2 Gy predstavlja standard.
 5. PORT se ne preporučuje za pN0 i pN1, jer je njena primena tada udružena i sa većim mortalitetom.
 6. Kod bolesnika sa pN2 PORT značajno poboljšava preživljavanje kao dodatak adjuvantnoj HT. Iako ne postoji zvaničan stav, preporučuje se njena primena nakon završene adjuvantne HT. PORT sa konkurentnom adjuvantnom HT je bezbedno sprovoditi kod bolesnika sa dobrim PS i preporučuje se u slučaju pozitivnih resekcionih margina. Sa RT treba započeti što pre jer je lokalni relaps najčešći vid relapsa kod operisanih bolesnika.
 7. U PORT, CTV treba da obuhvata bronhijalni patrljak kao i visoko rizične drenirajuće limfne čvorove. Standardna doza nakon kompletne resekcije je 50-54 Gy sa frakcijama 1.8-2 Gy, ali i „bust” može biti dodat na visoko rizične regije kao što su: ekstrakapsluarna nodalna ekstenzija ili mikroskopski pozitivne magrine.
 8. Za razliku od SCLC profilaktičko zračenje glave ne pokazuje značajan uticaj na preživljavanje kod obolelih od NSCLC, ali značajno redukuje moždane metastaze. PCI se generalno ne preporučuje, ali potencijalne rizike i korist treba razmotriti u svakom slučaju pojedinačno

Uzanpredovala bolest (stadijum IV)

1. RT se preporučuje za lokalnu palijaciju i/ili prevenciju simptoma.
2. Doze i fracionisanje kod palijativne RT treba individualno prilagoditi. Kada se primenjuju veće doze (> 30 Gy) trebalo bi primenjivati 3DCRT u cilju smanjenja iradijacije okolnog tkiva.
3. Definitivna lokalna terapija izolovanih metastatskih mesta dovodi do produženog preživljavanja kod selektiranih bolesnika sa dobrim PS koji su već primili radikalnu terapiju za intratorakalnu bolest. Definitivna RT u slučaju oligometastaza, naročito SABR, je razumna opcija u nekim slučajevima ukoliko može biti sprovedena bezbedno

Rani stadijum/SABR

1. Kod SABR, visoka doza ($BED \geq 100$ Gy) je udružena sa boljom lokalnom kontrolom i preživljavanjem u odnosu na manje intenzivne režime.
2. Tretaman centralno lociranih tumora primenom SABR nije bezbedan, ali će se modifikovanim i adaptiranim režimima u budućnosti i ovaj problem prevazići.
3. SABR se najčešće koristi kod tumora do 5 cm, iako se i veći tumori mogu tretirati SABR uz poštedu okolnog zdravog tkiva.

Mikrocelularni karcinom bronha

Mikrocelularni karcinom bronha (SCLC – Small-Cell Lung Cancer) je visoko agresivan karcinom i čini oko 20 % svih karcinoma pluća. Dodatak radioterapije u lečenju obolelih od SCLC poboljšalo je preživljavanje ovih bolesnika (69,69).

Primena RT zahteva procenu nekoliko faktora, uključujući vreme aplikacije hemioterapije i RT (konkurentno ili sekvencijalno), vreme aplikacije RT (rano ili kasno), volumen tkiva (primarnu veličinu ili veličinu nakon sprovedene HT), dozu zračenja kao i fracionisanje. Rana, konkurentna hemio-radioterapija zasnovana na randomizovanim trajalima se preporučuje kod bolesnika sa LD SCLC (70).

Meta analize u kojima je bilo uključeno više od 2000 bolesnika su pokazale da RT u ograničenom

stadijumu SCLC dopirnosu smanjenju lokalnog relapsa u 25-30%, a u 5-7% poboljšava dvogodišnje preživljavanje u odnosu na samu HT (71,72).

U odnosu na dozu i frakcionisanje RT koja se koristi kod SCLC, približno iznosi oko 50 Gy, standardno frakcionisana. Čak i u eri konkurentne RT, najveći problem se odnosi na pojavu recidiva (oko 30% lokalnog, i u 20% u vidu udaljenih metastaza). U većini studija ovaj problem je evaluiran retrospektivno, sa jednom studijom (Choi i Carey 1989) u kojoj je observirana bolja lokalna kontrola kod primene 40-50 Gy u odnosu na dozu manju od 40 Gy. U drugoj studiji je lokalna kontrola zabeležena u 97% nakon primene 60 Gy (16).

Međutim, utvrđeno je da je maksimalna tolerantna doza u kombinaciji sa hemioterapijom iznosila čak 70 Gy (Choi i sar. 1998). Još noviji podaci (Bogart i sar. 2002) preliminarne analize faze II trajala su ukazali da je primena doze od 70 Gy izvodljiva i efektivna kada se aplikuje konkurentno sa prva tri ciklusa hemioterapije. Srednje vreme do pojave relapsa je iznosilo 12.9 meseci, sa srednjim ukupnim preživljavanjem od 19.8 meseci i stopom jednogodišnjeg preživljavanja od 70% (16).

U randomizovanom trajalu Japanske kooperacione grupe onkologa (JCOG – Japanese Cooperative Oncology Group) procenjivan je efekat sekvencijalne u odnosu na konkurentnu RT sa HT prema protokolu PE u LD SCLC. U izveštaju se navodi da bolesnici koji su tretirani konkurentnom RT imaju bolje preživljavanje u odnosu na one tretirane sekvencijalnom RT (73).

Drugi randomizovani trajal faze III (Nacionalni institut za kancer u Kanadi) komparirao je početak sprovođenja RT u odnosu na redni broj ciklusa HT (drugi ili šesti), i demonstrirao da je ranije započinjanje sprovođenja RT udruženo sa boljom lokalnom i sistemskom kontrolom kao i sa dužim preživljavanjem (74).

U sistemskoj analizi vremena započinjanja RT u LD SCLC se navodi da ranije započinjanje konkurentne RT rezultira u malom, ali značajnom poboljšanju ukupnog preživljavanja, kada se poredi sa kasnijom konkurentnom ili sekvencijalnom RT (74).

U drugoj meta analizi takođe je potvrđeno da rana konkurentna RT sa HT zasnovanoj na preparatima platine produžava dvo- i petogodišnje preživljavanje (75).

Dok je u ranijim studijama uglavnom korišćeno konvencionalno frakcionisanje (jednom dnevno, pet dana u nedelji), u nekima od njih je korišćen i hipofrakcionisani režim sa ciljem da se izazove što

veće oštećenje tumorskih ćelija. Međutim, najnoviji podaci ukazuju da izmena režima RT, hipofrakcionisano sa konvencionalnim, ne dovodi do izmene ishoda lečenja u pogledu preživljavanja, lokalne kontrole bolesti i toksičnosti. Primena ubrzane, hiperfrakcionisane RT činila bi se logičnim izborom za lečenje obolelih od SCLC zbog visoke senzitivnosti kao i brze proliferacije tumorskih ćelija. U „Intergroup studiji“ aplikovano je 45 Gy u 30 frakcija tokom 3 nedelje, što je poređeno sa istom dozom aplikovanom jednom dnevno, i postignutim boljim petogodišnjim preživljavanjem u prvoj grupi (26% naspram 19%), ali je istovremeno bilo i praćeno sa većom incidencijom akutne toksičnosti (16).

Ista problematika je proučavana i od strane drugih istraživača (Nort Central Cancer Treatment Group), u kojima je kompariran efekat hiperfrakcionisanog zračenja u odnosu na konvencionalno zračenje u istoj dozi isporučenog zračenja, ali bez postignute razlike u lokalnoj kontroli i ukupnom preživljavanju (medijana i stopa petogodišnjeg preživljavanja je iznosila u prvoj grupi 20.4 meseca, odnosno 22%, a u drugoj grupi 20.5 meseci, odnosno 21%). Buduće studije u kojima se direktno kompariraju efekti hiperfrakcionisanog i konvencionalnog zračenja će doneti definitivne odgovore u pogledu optimalne doze i režima frakcionisanja (16).

U studiji Istočne kooperativne grupe onkologa (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) i grupe onkologa radioterapije (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) kompariran je efekat RT isporučene jednom odnosno dva puta dnevno sa HT prema PE protokolu. U ovom trajalu 412 bolesnika sa LD SCLC je lečeno konkurentnom HT i RT do ukupne doze od 45 Gy isporučene tokom 3 nedelje dva puta dnevno, ili jednom dnevno tokom pet nedelja. Aplikacija RT dva puta dnevno je dovela do poboljšanja u preživljavanju, ali sa većom incidencijom ezofagitisa gradus III i IV u komparaciji sa jednodnevnim režimom zračenja. Medijana preživljavanja je bila 23 odnosno 19 meseci, a petogodišnje preživljavanje 26% odnosno 16%. Najznačajnija kritika ovog traja se odnosila na biološku neekvivalentnost doze RT korišćene u ove dve grupe ispitanika. U tom pogledu, tekući trajali treba da procene biološku ekvivalentnost doze 45 Gy isporučene dva puta dnevno u odnosu na dozu od 60-70 Gy isporučene jednom dnevno (76).

U drugom randomizovanom trajalu faze III demonstrirano je da nema razlike u preživljavanju u odnosu na različite režime sprovođenja RT, uključujući jednodnevnu isporuku zračenja u

ukupnoj dozi od 50.4 Gy, u odnosu na konkurentnu HT i RT po „split course“ režimu sa dva puta dnevnom isporukom zračenja do ukupne doze 48 Gy (77).

U pogledu određivanja volumena tkiva koje treba da se zrači pojavljuju se nova pitanja. Ova pitanja se odnose na određivanje da li pre-hemioterapijskog ili post-hemioterapijski vidljivog volumena tkiva, i kolike treba da budu bezbedonosne margine oko merljivog tumora i da li je potrebno obuhvatanje i limfnih čvorova. Ne postoji jedinstven konsenzus po ovom pitanju, ali je jedinstven stav da je potrebno obuhvatiti primarni tumor sa marginama od oko 1.5 do 2 cm. Široko zračno polje neminovno vodi i ka većoj toksičnosti, ali isporuka zračenja na manje zračno polje može biti povezana i sa većom stopom recidiva (16).

U svakom slučaju nove dijagnostičke tehnike poput PET mogu biti korisne u određivanju optimalnog volumena „target tkiva“ za zračenje, kao i trodimenzionalno planiranje i upotreba konformalnih tehnika.

Profilaktičko zračenje glave

Moždane metastaze su prisutne kod više od 50% obolelih od SCLC. Randomizovane studije su pokazale da je profilaktičko zračenje glave (PCI – Prophylactic Cranial Irradiation) efektivno u smanjivanju incidencije moždanih metastaza, ali u većini individualnih studija ova prednost nije jasno dokazana. Šta više, kasne neurološke sekvele su pripisane sprovedenom PCI, naročito u slučajevima kada su frakcije zračenja bile veće od 3 Gy i kada je PCI sprovedena konkurentno sa HT (78).

Ukoliko se PCI sprovede nakon završene HT u malim dozama po frakciji, neurološke sekvele su ređe. U meta analizi svih randomizovanih trajala sa PCI objavljeno je za 25% smanjenje incidencije moždanih metastaza u trogodišnjem periodu, sa 58.6% u kontrolnoj grupi na 33.3% u grupi koja je primila PCI (79).

Dalje, izgleda da PCI prevenira nastanak, ali ne odlaže pojavu moždanih metastaza. Ova meta analiza je utvrdila produženje trogodišnjeg preživljavanja za 5.4% u grupi koja je primila PCI, odnosno sa 15.3 u kontrolnoj grupi na 20.7 % u grupi koja je primila PCI (79).

Iako je broj bolesnika sa ED stadijumom SCLC u ovoj meta analizi bio mali, čini sa da je ovo poboljšanje bilo slično u obe grupe, i LD i ED grupi. U najnovijoj retrospektivnoj studiji u grupi bolesnika

sa LD nađeno je da PCI povećava dvo- peto- i desetogodišnje preživljavanje u odnosu na one koji nisu primili PCI (80).

U randomizovanom EORTC trajalu procenjivan je značaj primenjene PCI kod 286 bolesnika ED stadijuma koji su imali dobar terapijski odgovor na primenjenu HT. PCI je smanjila simptomatske moždana metastaze (14.6% naspram 40.4%) i produžila stopu jednogodišnjeg preživljavanja (27.1% naspram 13.3%) u odnosu na kontrolnu grupu (80).

Pre nego što se donese odluka za sprovođenje PCI neophodna je selekcija bolesnika kod kojih bi se ista i primenila. PCI se preporučuje kako kod bolesnika sa LD tako i kod bolesnika sa ED koji postignu CR ili PR na HT. Preporučena doza je 25 Gy u 10 frakcija (2.5 Gy po frakciji) ili 30 Gy u 15 frakcija. Preporučuje se i doza od 20 Gy u 5 frakcija kod bolesnika sa ED SCLC (81).

PCI ne bi trebalo sprovoditi konkurentno sa sistemskom terapijom zbog povećanog rizika od neurotoksičnosti. Opšta slabost, glavobolja, mučnina i povraćanje su najčešći akutni neželjeni događaji nakon sprovedene PCI (82,83).

NCCN preporuke (Verzija 2.2012)

Za ograničen stadijum SCLC preporuka je da RT treba sprovoditi konkurentno sa HT, i da sa RT treba započeti tokom prvog ili drugog ciklusa HT u dozi:

1. 1.5 Gy po frakciji dva puta dnevno do ukupne doze od 45 Gy ili
2. 2.0 Gy po frakciji jednom dnevno do ukupne doze od 60-70 Gy.
3. Konkurentno HT i RT treba preferirati u odnosu na sekvencijalnu RT kod bolesnika sa dobrim PS.
4. Ukoliko je dostupna treba preferirati trodimenzionalnu (3D) konformalnu RT. Radijacioni „target“ volumen treba definisati koristeći PET/CT i to kao prehemioterapijski.
5. Kod selektiranih bolesnika ED stadijuma, nakon inicijalne HT i postignutog dobrog terapijskog odgovora (CR ili CR) treba planirati sprovođenje sekvencijalne RT u dozi od 54 Gy podeljene u 36 frakcija. Ovakav način lečenja može produžiti medijanu preživljavanja (17 naspram 11 meseci).
6. Četvorodimenzionalni imidžing i/ili druge dostupne tehnike treba koristiti u proceni

pokretljivosti tumora i praćenja pokreta, s tim da isto ne bi smelo da bude veće od 1 cm u odnosu na margine ili PTV margine treba povećati.

7. PCI se preporučuje kako kod bolesnika sa LD tako i kod bolesnika sa ED koji postignu CR ili PR na HT. Preporučena doza je 25 Gy u 10 frakcija (2.5 Gy po frakciji) ili 30 Gy u 15 frakcija. Preporučuju se i doza od 20 Gy u 5 frakcija kod bolesnika sa ED SCLC.

ZAKLJUČAK

Standardni tretman za najveći broj bolesnika obolelih od SCLC je primena hemioterapije i RT konkurentno, uz napomenu da sa RT treba započeto što pre. Primena RT i kod obolelih od ED SCLC može imati svoje značajno mesto uz pažljiv odabir potencijalnih kandidata za njenu primenu. Pažnju treba usmeriti na one bolesnike koji imaju povoljnu prognozu nakon indukcionog HT, odnosno koji razviju kompletnu ili parcijalnu remisiju intratorakalno. Kod ovih bolesnika nakon tri ciklusa HT prema PE protokolu ubrzana, hiperfrakcionisana RT dovodi do boljih rezultata u odnosu na samu HT (medijana preživljavanja je 17 meseci u odnosu na 11 meseci; stopa petogodišnjeg preživljavanja je 9.1% naspram 3.7% pri $p=0.041$).

Zanimljivo je napomenuti da nakon inicijalnih 3 ciklusa HT primenjena RT dovodi do boljeg odgovora nago samo dodatnih još tri ciklusa HT. I kada se evaluiira naredni terapijski odgovor, dodatni ciklusi HT dovode do jako malog terapijskog odgovora u odnosu na prethodno već postignuti, indirektno postavljajući pitanje o limitaciji ukupnog broja ciklusa HT koje treba primeniti.

LITERATURA

1. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: definitive results of a phase II randomized trial. *Radiother Oncol* 2002;62:11^9.
2. Armstrong JG, Burman C, Fontenla D, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy may improve the therapeutic ratio of high dose radiation therapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:685-6892
3. Graham M, Purdy J, Emami B, et al. Preliminary results of a prospective trial using three dimensional radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:993-1000
4. McGibney C, Holmberg O, McClean B, et al. Dose escalation of CHART in non-small cell lung cancer: is three-dimensional conformal radiation therapy really necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:339-350
5. De Boer H, van Sijnsen de Koste J, Senan S, et al. Analysis and reduction of 3D systematic and random setup errors during the simulation and treatment of lung cancer patients with CT-based external beam radiotherapy dose planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:8578-68
6. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 50: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU 1993
7. Van Sornsen de Koste JR, de Boer HC, Schuchhart-Schipper RH, et al. Procedures for high precision setup verification and correction of lung cancer patients using CT-simulation and digitally reconstructed radiographs (DRR). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:804-810
8. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905-919
9. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). Bethesda, MD: ICRU 1999
10. B. Perin, Nemikrocelularni karcinom bronha. Novi Sad, Medicinski fakultet, 1999.
11. Buck AK et al. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology: evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med Technol* 2010;38:6-17
12. Deniaud-Alexandre E et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1432-1441
13. Dungan d et al. Staging by positron emission tomography predicts survival in patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;119:333-339
14. Eschmann SM et al. Impact of staging with 18F-FDG-PET on outcome of patients with stage III non-small cell lung cancer: PET identifies potential survivors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:54-59
15. William T. Sause. The Role of Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *CHEST* 1999; 116:504S-508S
16. B Jeremić (ed.). *Advances in radiation Oncology in Lung Cancer, Medical Radiology, Radiation Oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
17. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma; report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990; 8:1543-1555

18. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status: Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:167–175
19. Saunders MI, Lyn BE, Dische S. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 9:221–228
20. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1210–1215
21. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:417–423
22. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996; 125:723–729
23. Oncology Group (RTOG) 88 – 08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:198–205
24. Belani CP. Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 302–314
25. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 26:524–530
26. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1065–1070
27. Wagner H Jr. Radiation therapy in the management of patients with unresectable stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24:423–428
28. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Non-small cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006; 106:1998–2004
29. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systemic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:33–43
30. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systemic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96:45–68
31. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2483–2491
32. Gore EM, Bae K, Wong SJ, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29:272–278
33. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: update of an individual patient data meta analysis. *Lung cancer* 2005; 47:81–83
34. Decker RH, Wilson LD. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20(3):184–187
35. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4):1097–1105
36. Kelsey CR, Marks LB, Wilson LD. Postoperative radiation therapy for lung cancer: where do we stand? *Oncology* 2008; 22(3):301–310
37. Gregory M, Videtic M, Kevin L, Stephens. The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Non-Small Cell Lung Cancer: An Emerging Standard for the Medically Inoperable Patient? *Curr Oncol Rep* (2010); 12:235–241
38. Dahele M, Senan S. The role of stereotactic ablative radiotherapy for early-stage and oligometastatic non-small cell lung cancer: evidence for changing paradigms. *Cancer Res Treat* 2011; 43:75–82
39. Heinzerling JH, Kavanagh B, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiation therapy for primary lung tumors. *Cancer J* 2011; 17:28–326
40. Potters L, Kavanagh B, Galvin Jm, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:326–332
41. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303:1070–1076
42. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon ions for non-small cell lung cancer: a meta analysis. *Radiother Oncol* 2010; 95:32–40
43. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:677–682
44. Song DY, Kavanagh BD, Benedict SH, Scheffer T. Stereotactic body radiation therapy. Rationale, techniques, applications, and optimization. *Oncology* 2004; 18:1419–1432

45. Fowler JF, Tome WA, Fenwick JD, Mehta MP: A challenge to traditional radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1241-1256
46. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once – weekly, high dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:707-715
47. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:5153-5159
48. Dunlap NE, Cai J, Biedermann GB, et al. Chest wall volume receiving >30 Gy predicts risk of severe pain and/or rib fracture after lung stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:796-801
49. Petterson N, Nyman J, Johansson KA. Radiation-induced rib fracture after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer: a dose- and volume-response analysis. *Radiother Oncol* 2009;91:360-368
50. Kawase T, Takeda A, Kunieda E, et al. Extrapulmonary soft-tissue fibrosis resulting from hypofractionated stereotactic body radiotherapy for pulmonary nodular lesions. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:349-354
51. Hoppe BS, laser B, Kowalski AV, et al. Acute skin toxicity following stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: who's risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1283-1286
52. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, et al. : Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58: 1616– 1634.
53. Purdy J: Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2004, 14: 27– 40.
54. Mell LK, Mehrotra AK, Mundt AJ: Intensity-modulated radiation therapy use in the US, 2004. *Cancer* 2005, 104: 1296– 1303.
55. Palta JR, Deye JA, Ibbott GS, et al. : Credentialing of institutions for IMRT in clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59: 1257– 1259.
56. Chen QS, Weinhaus MS, Deibel FC, et al. : Fluoroscopic study of tumor motion due to breathing: facilitating precise radiation therapy for lung cancer patients. *Med Phys* 2001, 28: 850– 1856.
57. Stevens CW, Munden RF, Forster KM, et al. : Respiratory-driven lung tumor motion is independent of tumor size, tumor location, and pulmonary function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 51: 62– 68.
58. Liu HH, Balter P, Tutt T, et al. : Assessing respiration-induced tumor motion and internal target volume using four-dimensional computed tomography for radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68: 531– 540.
59. Britton KR, Starkschall G, Tucker SL, et al. : Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68: 1036– 1046.
60. Lagerwaard FJ, Senan S: Lung cancer: intensity-modulated radiation therapy, four-dimensional imaging and mobility management. *Front Radiat Ther Oncol* 2007, 40: 239– 252.
61. Pan T, Lee TY, Rietzel E, et al. : 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multislice CT. *Med Phys* 2004, 31: 333– 340.
62. Keall PJ, Starkschall G, Shukla H, et al. : Acquiring 4D thoracic CT scans using a multislice helical method. *Phys Med Biol* 2004, 49: 2053– 2067.
63. Grills IS, Yan D, Martinez AA, et al. : Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57: 875– 890.
64. Song Y, Chan M, Burman C, Cann D: Inter-modality variation in gross tumor volume delineation in 18FDG-PET guided IMRT treatment planning for lung cancer. *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*. August 30– September 3, 2006; New York, NY.
65. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, et al. : Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 59: 78– 86.
66. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, et al. : Dose heterogeneity radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62: 561– 570.
67. Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. : Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68: 94– 102. An excellent retrospective analysis comparing the outcome of patients treated with 3D-CRT or IMRT for NSCLC.
68. Sandler A. Chemotherapy for small cell lung cancer, 2003. *Semin Oncol*;30:9-25
69. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung 2003. *semin Oncol*;30:3-8
70. Curran WJ. Combined-modality for limited stage small cell lung cancer, 2001. *Semin Oncol*; 28:14-22
71. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J med* 1992;327:1618-1624
72. Earle P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell lung carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890-895

73. Saito H, Takada Y, Ichinose Y, et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. *J Clin Oncol* 2006;24:5247-5252
74. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. The national cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344
75. Oijls-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;33:461-473
76. Turrisi AT, Kim K, Blum 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;340:265-271
77. Schild SE, Bonner JA, Shanahan TG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:943-951
78. Arriagada R, le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183-190
79. 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;341:476-484
80. Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009;115:842-850
81. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-672
82. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy: a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-474
83. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomlay A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms-Results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC radiation oncology and lung cancer groups. *J Clin Oncol* 2009;27:78-84



PALIJATIVNA TERAPIJA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM BRONHA

PALLIATIVE TREATMENT OF LUNG CANCER PATIENTS

Aleksandra Anđelković, Jelena Stanić

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica

SAŽETAK

U Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici svake godine se dijagnostikuje oko 1200 novoobolelih od raka pluća. U njihovom daljem lečenju se primenjuju standardni terapijski postupci u zavisnosti od stadijuma bolesti i prisutnih komorbiditeta. Tokom lečenja, a i nakon završetka specifičnih antitumorskih tretmana na više od 4500 ambulantnih pregleda Onkološkog konzilijuma, prati se tok njihove bolesti i procenjuje efekat lečenja. Više od 85% bolesnika sa rakom pluća ima potrebu za palijativnim zbrinjavanjem brojnih simptoma koji su prisutni od početka, ili su se javili tokom bolesti, a nastali su kao odraz širenja bolesti u udaljene organe ili lokalnog invazivnog rasta u okolne strukture. Neke od ovih okolnosti predstavljaju istovremeno i urgentna stanja u pulmološkoj onkologiji koja zahtevaju pravovremeno prepoznavanje i adekvatno zbrinjavanje. Simptomi raka pluća su intenzivni, dinamični, perzistentni. Pacijenti su uglavnom osobe starije životne dobi i sa brojnim komorbiditetima kao što su hronična opstruktivna bolest pluća, srčana slabost, tromboembolijski događaji, prethodna resekcija plućnog parenhima, pothranjenost, što dodatno pogoršava simptome i otežava lečenje. Depresija, anksioznost, nesanica, zamor prate uznapredovali rak pluća i zahtevaju poseban tretman. Palijativno zbrinjavanje kod bolesnika sa rakom pluća sem benefita za bolesnike treba da obezbedi i pomoć porodici, skрати dužinu hospitalizacije, smanji intrahospitalnu smrtnost i redukuje cenu koštanja lečenja.

Ključne reči: *karcinom bronha, palijativna terapija, komorbiditeti, performans status*

SUMMARY

About 1.200 new lung cancer patients are yearly detected in the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica (Serbia). These patients are submitted to standard treatment protocols depending on their disease stage, performance status, and involved comorbidities. The disease course is monitored and the treatment effects assessed during the treatment itself, as well as after completion of specific anti tumorous treatment procedures, at over 4,500 out-patient control examinations performed by the Oncology Board in a year. Over 85% of lung cancer patients need the palliative treatment of numerous symptoms, manifested from the very start, or developing in the course of the disease. Most lung cancer patients necessitate management of numerous symptoms and clinical conditions which are either due to the disease spread to distant organs, or to an intense local growth of the tumor into the surrounding structures.

Some of these conditions are at the same time considered urgent conditions in pulmonology, requiring timely recognition and adequate treatment. Lung cancer symptoms are intensive, dynamic and persistent. Lung cancer patients are usually the elderly with numerous comorbidities, including the chronic obstructive pulmonary disease, cardiac disorders, thromboembolism events, formerly resected lung parenchyma, undernourishment, which all additionally deteriorate the symptoms and make the treatment more difficult/Depression, anxiety, insomnia, fatigue accompany the advanced lung cancer and require a specific treatment. The palliative treatment of lung cancer patients should bring benefits not only for the patient himself, but also help his/her family, reduce the hospital stay, intra hospital mortality and treatment costs.

Key words: lung cancer, palliative treatment, comorbidity, performance status

Pneumon 2012; 49 (1-2):103-112

dr Aleksandra Anđelković, Klinika za pulmološku onkologiju, Institut za plućne bolesti Vojvodine,
Put doktora Goldmana br. 4. Sremska Kamenica

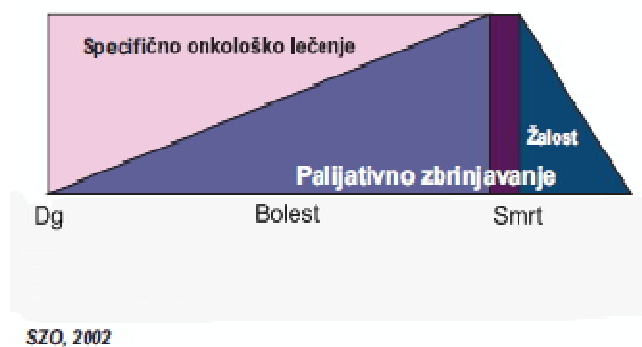
U Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici svake godine se dijagnostikuje oko 1200 novoobolelih od raka pluća. U njihovom daljem lečenju se primenjuju standardni terapijski postupci u zavisnosti od stadijuma bolesti i prisutnih komorbiditeta. Tokom lečenja, a i nakon završetka specifičnih antitumorskih tretmana na više od 4500 ambulantnih pregleda Onkološkog konzilijuma, prati se tok njihove bolesti i procenjuje efekat lečenja. Više od 85% bolesnika sa rakom pluća ima potrebu za palijativnim zbrinjavanjem brojnih simptoma koji su prisutni od početka ili su se javili tokom bolesti.

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije, palijativna terapija je terapija koja ima za cilj poboljšanje kvaliteta života bolesnika i njegove porodice, u uslovima životno ugrožavajuće bolesti, kroz prevenciju i oslobađanje od patnje na vreme prepoznatih simptoma blagovremeno primenjenom terapijom. Terapija može biti usmerena kako na fizičke simptome tako i na psihološku i duhovnu patnju. Palijativna terapija afirmiše život i sagledava smrt kao normalan proces (1,2).

Većina bolesnika koji obole od raka pluća, tokom svoje bolesti imaju potrebu za lečenjem i zbrinjavanjem brojnih simptoma i kliničkih stanja koja nastaju ili kao odraz širenja bolesti u udaljene organe ili lokalnog invazivnog rasta u okolne strukture. Neke od ovih okolnosti predstavljaju istovremeno i urgentna stanja u pulmološkoj onkologiji koja zahtevaju pravovremeno prepoznavanje i adekvatno zbrinjavanje.

Palijativna terapija kod bolesnika sa rakom pluća ima svoje specifičnosti i karakteristike imajući u vidu kliničke okolnosti koje prate uznapredovali rak

pluća. Stoga je potrebno naglasiti značaj palijativnog zbrinjavanja, njegove definicije i strategiju unapređenja kroz multidisciplinarni rad u okviru sistema zdravstvene zaštite koji treba da obuhvati visoko specijalizovane ustanove, regionalne zdravstvene centre sa pulmološkim odeljenjima, primarnu zdravstvenu zaštitu, socijalnu službu i psihološku podršku (3).



Palijativno zbrinjavanje kod bolesnika sa rakom pluća sem benefita za bolesnike treba da obezbedi i pomoć porodici, skрати dužinu hospitalizacije, smanji intrahospitalnu smrtnost i redukuje cenu koštanja lečenja.

Simptomi raka pluća koji zahtevaju palijativnu terapiju su grupisani na one koji su:

1. uzrokovani samim tumorskim rastom na pr. dispneja, kašalj, hemoptizije, bol i td.
2. uzrokovani lokalnim invazivnim rastom tumora kao što su sindrom gornje šuplje vene (Syndroma Venae Cavae Superior-SVCS), traheozofagealna fistula, izliv u pleuri, perikardu i td.

3. nastali kao posledica specifičnog antitumorskog lečenja hemioterapijom i zračenjem
4. nastali kao posledica ekstratorakalnog širenja bolesti u kosti, mozak, kičmenu moždinu, jetru...

Simptomi raka pluća su intenzivni, dinamični, perzistentni. Pacijenti su uglavnom osobe starije životne dobi i sa brojnim komorbiditetima kao što su hronična obstruktivna bolest pluća, srčana slabost, tromboembolijski događaji, prethodna resekcija plućnog parenhima, pothranjenost što dodatno pogoršava simptome i otežava lečenje. Depresija, anksioznost, nesanic, zamor prate uznapredovali rak pluća i zahtevaju poseban tretman (4).

PALIJATIVNE TERAPIJSKE PROCEDURE KOD DISPNEJE

Dispneja se definiše kao subjektivan osećaj otežanog disanja. Uzroci dispneje kod bolesnika sa rakom pluća mogu biti uzrokovani direktnim tumorskim rastom u velikim disajnim putevima - glavnim bronhim ili traheji, masivnom infiltracijom plućnog parenhima, difuznom karcinomom pluća, masivnim izlivom u pleuri i perikardu, SVCS, ascitesom i td. Indirektni razlozi za pojavu dispneje mogu biti mišićna slabost zbog tumorske kaheksije, anemija ili plućna infekcija usled mijelosupresije, plućna embolija, postradijaciona fibroza pluća i td. Kod bolesnika sa uznapredovalom bolešću dispneja je najčešće multifaktorijalna.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog nalaza, radiografskog snimka pluća, krvne slike i gasne analize. Za brzu procenu dispneje koristi se numerička skala od 0 do 10 (0 bez dispneje, 10 najteža moguća dispneja). Kad god je moguće treba sprovesti kauzalno lečenje uzroka dispneje što se procenjuje detaljnim pregledom, procenom težine dispneje i dopunskim dijagnostičkim procedurama.

Lečenje podrazumeva primenu farmakoloških i nefarmakoloških metoda - endoskopskih procedura koje imaju za cilj dezopstrukciju disajnih puteva mehaničkim odstranjenjem tumora, laserskom resekcijom tumora, endobronhijalnom zračnom terapijom, argon plazma koagulacijom tumora, krioterapijom, elektrokauterizacijom ili aplikacijom stenta.

Farmakološko lečenje dispneje podrazumeva primenu opioida i drugih lekova.

Primena oksigenoterapije je opravdana u uslovima respiratorne insuficijencije. Kortikosteroidi su pokazali pozitivan efekat kod dispneje uzrokovane karcinomatoznim limfangitisom, postradijacionim pneumonitisom i sindromom gornje šuplje vene (SVCS).

Mora se imati u vidu da je dispneja u korelaciji sa anksioznošću koja prati pacijente sa odmaklim rakom pluća. Anksiolitici se mogu primeniti u standardnim dozama, čak i kao dodatak opioidima, bez opasnosti od depresije respiratornog centra.

Primena bronhodilatatora je opravdana ukoliko je jedan od uzroka dispneje i bronhospazam.

PALIJATIVNE TERAPIJSKE PROCEDURE KOD KAŠLJA

Svi centralno lokalizovani tumori bronha imaju za rani simptom kašalj, a u zavisnosti od stepena opstrukcije vazdušnog puta ili posledičnog opstruktivnog pneumonitisa izazivaju i dispneju. Palijativne procedure koje su usmerene na dezopstrukciju disajnog puta imaju za rezultat istovremeno smanjenje i kašlja i dispneje.

Farmakoterapijsko lečenje podrazumeva primenu ekspektoransa koji smanjuju iritaciju receptora kašlja i preporučuju se kod produktivnog kašlja sa viskoznom sekrecijom. Inhalatorni antiholinergici (ipratropium i tiotropium) iako smanjuju produkciju mukusa nisu u rutinskoj primeni. Primena antibiotika je opravdana i efikasna kod kašlja uzrokovanog bakterijskom infekcijom. Fizioterapija kašlja se može sprovoditi u bolničkim i vanbolničkim uslovima sa ciljem da se raznim tehnikama poveća ekspektoracija, suprimira neproduktivan kašalj, a bolesnici obučeni da koriste fizioterapijsku opremu i metode kojima se poboljšava ekspektoracija.

Primena antitusika sa centralnim mehanizmom delovanja, adekvatno doziranih,

kao što su morfin, kodein ili sintetički derivati (dihydrocodein, noscapin) je opravdana kod nadražajnog i neproduktivnog kašlja.

PALIJACIJA BOLA

Hronični kancerski bol je jedan od najčešćih simptoma maligne bolesti. "Bol je sve ono što pacijent kaže da ga boli" (dr Robert Twycross), a dobra kontrola bola je osnova palijativnog zbrinjavanja onkoloških bolesnika.

Bol koji prati maligne tumore pluća može biti posledica:

a) direktnog širenja tumora u okolna meka tkiva grudnog zida ili medijastinuma, kosti, visceralne organe,

b) infiltracije ili kompresije neuralnih struktura,

c) vaskularne opstrukcije,

d) infiltracije i zahvatanja seroznih membrana,

Indirektni bol može biti manifestacija paraneoplastične aktivnosti tumora, ređe bol može biti posledica antineoplastične terapije (postiradijacione promene)

Za uspešno lečenje bola neophodna je njegova kvalifikacija tj. procena da li se radi o nociceptivnom bolu nastalom kao posledica stimulacije normalnih nervnih završetaka (somatski i visceralni bol), neuropatskom bolu koji je izazvan strukturnim ili funkcionalnim oštećenjem nerava ili se radi o mešovitom bolu.

Klinička procena podrazumeva kvantifikaciju bola, obično numeričkim skalama od 0 do 10 uz detaljan fizikalni pregled i anamnestičke podatke o lokalizaciji bola, širenju, varijabilnosti tokom dana (proboj bola), kao i faktorima koji ga provociraju ili ublažavaju.

Uspešno lečenje hroničnog kancerskog bola podrazumeva poštovanje principa koje je preporučila Svetska zdravstvena organizacija (7). Treba preferirati peroralno davanje analgetika uključujući i morfinske preparate. Analgetike treba uzimati u redovnim vremenskim intervalima. Kod akutnog „proboja bola” lek se može uzeti po potrebi. Preporučuje se trostepeni pristup tj. „princip stepenica”. Za lečenje blagog bola (na numeričkoj skali 1-3) preporučuju se nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ili Paracetamol. Pacijentima sa rizikom za primenu NSAIL treba dati i gastroprotektore. Za lečenje blagog do umerenog bola (na skali 4-6) preporučuju se kodein ili tramadol kojima se mogu se dodati i NSAIL. U lečenju umereno jakog i jakog bola (na skali 7-10) opioidi su lekovi izbora. Za optimalno lečenje su potrebni tzv. kratkododelujući i dugododelujući morfinski preparati. Doziranje je individualno i po principu „titracije” do postizanja maksimalnog analgetskog efekta, uz minimum neželjenih dejstava. Doze za proboj bola približno odgovaraju 1/6 dnevne doze dugododeljućeg morfina. Ukoliko nije moguća oralna primena opioida lek se može aplikovati rektalno, transdermalno i subkutano. Fentanilski transdermalni patch se primenjuje kod kompromitovanog gutanja, nekontrolisanog povraćanja i neželjenih dejstava na oralnu terapiju.

Neke vrsta bolova se bolje kontrolišu dodavanjem koanalgetika. Kod neuropatskog bola mogu se

primeniti antidepresivi i/ili antikonvulzivi. Kod bolova usled povišenog intrakranijalnog pritiska, kompresije ili infiltracije nervnih plexusa, ili usled kompresije kičmene moždine mogu se primeniti i kortikosteroidi.

PALIJACIJA HEMOPTIZIJA

U slučaju nemasivnih hemoptizija mogu se primeniti interventne bronhološke procedure kao što su argon plazma koagulacija (APC), elektroauterizacija (EC) i krioterapija. Metode se zasnivaju na primeni toplotne energije koja izaziva koagulaciju tumorskog tkiva (APC) ili prolasku električne energije čime se proizvodi isti efekat na tkivo tumora, dok se krioterapijom tj. smrzavanjem izaziva ćelijska dehidracija i vazokonstrikcija.

Veći broj studija ukazuje i na efikasnost brahiterapije kao i laserske resekcije malignog tumora u cilju rekanalizacije disajnog puta, čime se postiže smanjenje dispneje, kašlja i hemoptizija.

U slučaju masivnih hemoptizija koje se ne mogu kontrolisati interventnim bronhološkim procedurama preporučuje se perkutana iradijacija.

PALIJACIJA SINDROMA GORNJE ŠUPLJE VENE

Sindrom gornje šuplje vene (SVCS) predstavlja grupu znakova i simptoma nastalih kao rezultat kompresije i/ili okluzije gornje šuplje vene što definiše urgentno stanje u pulmološkoj praksi. Maligni tumori uzrokuju više od 85% SVCS, a među njima prednjači karcinomom bronha, ređe limfomi ili metastaze u limfnim čvorovima medijastinuma tumora drugih lokalizacija (dojka, testis).

Klinički se SVCS ispoljava karakterističnim znacima nastalim kao posledica venske kongestije i usporene drenaže krvi kroz gornju šuplju venu u vidu otoka lica, očnih kapaka, vrata, gornjih delova grudnog koša i gornjih ekstremiteta, sa naglašenim kolateralnim venskim sudovima na koži grudnog koša.

Inicijalni terapijski postupak je primena oksigenoterapije i kortikosteroida upotrebom venskog puta na donjim ekstremitetima. Perkutana iradijacija medijastinuma je najčešći palijativni postupak u uslovima postojanja SVCS. Kod bolesnika sa sitnoćelijskim rakom pluća opravdana je primena i hemioterapije, bilo sekvencionalno, bilo konkurentno.

Kod bolesnika sa lokalno uznapredovalim nesitnoćelijskim rakom pluća odgovor na

radioterapiju se može očekivati kod oko 63% slučajeva. Kod bolesnika sa lošim odgovorom na radio i/ili hemioterapiju, kao i kod onih kod kojih se zbog lošeg performans statusa ovo lečenje ne može primeniti, ukoliko postoje uslovi može se plasirati kava stent. Plasiranje stenta u venu kavu dovodi do veoma brzog povlačenja simptoma SVCS što olakšava i omogućava dalje antitumorsko lečenje (8).

PALIJACIJA MALIGNIH PLEURALNIH IZLIVA

Maligni pleuralni izlivi kod raka pluća predstavljaju znak odmakle bolesti. Njegovo prisustvo komplikuje i otežava lečenje osnovne bolesti. Mehanizmi nastanka izliva kod raka pluća mogu biti direktni i indirektni, a mogu i oba mehanizama učestvovati istovremeno u pojavi izliva.

Direktni mehanizmi su:

- a) metastatska zahvaćenost pleure koju prati povećana permeabilnost krvnih sudova sa stvaranjem tečnosti,
- b) pleuralne metastaze sa opstrukcijom pleuralnih limfatika,
- c) tumorska infiltracija medijastinalnih limfnih žlezda, sa smanjenjem pleuralne limfne drenaže,
- d) opstrukcija ductus thoracicus,
- e) opstrukcija bronha sa pneumonitisom i parapneumoničnim izlivom,
- f) opstrukcija bronha sa atelektazom,
- g) opstrukcija gornje šuplje vene.

Indirektni mehanizmi za nastanak izliva se vezuju za :

- a) sistemske efekte tumora:
 - plućna tromboembolija (zbog povećane koagulabilnosti krvi)
 - nizak sistemski onkotski pritisak (hipoproteinemija)
- b) posledice terapije:
 - postiradijaciona fibroza sa oštećenom limfnom drenažom
 - reakcija na citostatike

Ispoljavanje kliničkih simptoma kod malignih pleuralnih izliva više zavise od brzine stvaranja nego od količine izliva. Klinički se manifestuju dispnejom, kašljem, bolovima, najčešće su udruženi sa opštim simptomima kao što su slabost, inapetencija, gubitak na telesnoj težini.

Pristup u lečenju zavisi od veličine izliva, brzine kojom se reakumulira nakon evakuacione punkcije, opšteg stanja bolesnika i očekivane dužine preživljavanja.

Sistemska hemioterapija je efikasna u kontroli malignih pleuralnih izliva kod sitnoćelijskog raka pluća.

Lokalna terapija je najčešći vid palijativnog zbrinjavanja malignih pleuralnih izliva i ima za cilj slepljivanje listova parijetalne i visceralne pleure i obliteracije pleuralnog prostora. Pleurodeza se postiže hemijskim sredstvima, najčešće taklom. Uslov za njeno uspešno izvođenje je ostvarivanje reekspanzije pluća na oboleloj strani. U slučaju da je očekivana dužina života kraća od mesec dana ponavljane torakocenteze se preporučuju kao jedini metod lečenja (9).

PALIJACIJA MALIGNNE TRAHEOEZOFAGEALNE FISTULE

Zbrinjavanje traheoezofagealne ili bronho-ezofagealne fistule ima za cilj sprečavanje aspiracije hrane, orofaringealnog ili gastričnog sadržaja i sprečavanje razvoja aspiracione pneumonije. U tu svrhu moguće je plasiranje ezofagealnih ili trahealnih stentova, a perkutana endoskopska gastrostoma (PEG) treba da obezbedi mogućnost enteralne ishrane bolesnika u takvim uslovima. Radikalni hirurški zahvati i premošćavanje fistule se ne preporučuju zbog očekivano kratkog preživljavanja pacijenata sa ovakvim komplikacijama.

PALIJACIJA MALIGNOG IZLIVA U PERIKARDU

Kod približno 80% bolesnika uzrok malignih izliva u perikardu su karcinom pluća, dojke i limfomi. Zahvatanje perikarda je najčešće zbog direktne tumorske invazije, ređe su posledica hematogene ili limfogene diseminacije bolesti. Spora akumulacija izliva u perikardni prostor i količina tečnosti do 1000 ml ne moraju izazvati znake tamponade srca. Nju može izazvati brzo nakupljanje izliva u perikardu i u znatno manjoj količini, kada se minutni volumen srca smanjuje, venski pritisak raste i javljaju se tahikardija i pad arterijskog pritiska. Kliničkom slikom dominira dispneja, ortopneja, bol u grudima, suv kašalj, hepatomegalija, distenzija vena vrata i periferni edemi. Sve nabrojano uz paradoksalni puls i tahikardiju pri minimalnom naporu, ili bez njega, može prethoditi tamponadi srca.

Lečenje malignih izliva u perikardu je palijativno sa ciljem smanjenja tegoba i poboljšanja kvaliteta života bolesnika. Leče se perikardiocentezom, a u

slučaju recidiviranja izliva fenestracijom perikarda i otvorenom drenažom u pleuru.

PALIJACIJA MUČNINE I POVRAĆANJA

Mučnina i povraćanje često prate bolesnike sa malignim tumorima. Mogu biti posledica same bolesti ili posledice specifične antitumorske terapije. Poznavanje patofizioloških mehanizama koji učestvuju u nastanku mučnine i povraćanja doprinosi odabiru adekvatnog terapijskog postupka kao i razlikovanje mehanizama koji su odgovorni za pojavu akutne, odložene, anticipacione, probojne, refraktorne i hronične mučnine.

Uzroci hronične mučnine kod karcinoma bronha mogu biti povišen intrakranijalni pritisak, hepatomegalija, ascites, mehanička opstrukcija creva, metabolički poremećaji (hiperkalcemija, hiponatremija, uremija), bubrežna insuficijencija, opstipacija, bol i veoma često primena opioda. Mučnina i povraćanje uzrokovani primenom hemioterapije značajno utiču na kvalitet života pacijenta, kao i lošiju saradnju sa zdravstvenim osobljem tokom narednih ciklusa terapije.

Farmakoterapija je osnova lečenja. Preporučuje se oralni put, a intravenski i subkutani su neophodni ako mučnina perzistira ili postoje česte epizode povraćanja.

U otklanjanju hronične mučnine izazvane opioidima metoklopramid i haloperidol se ravnopravno preporučuju dok se haloperidol preporučuje kao lek prvog izbora kod metaboličkih poremećaja (hiperkalcemija, insuficijencija jetre ili bubrega). Deksametazon se preporučuje kao antiemetik prvog izbora kod povišenog intrakranijalnog pritiska u uslovima postojanja moždanih metastaza (6).

Farmakološki preparati koje se koriste pri lečenju mučnine i povraćanja uzrokovanih hemioterapijom su kortikosteroidi, antagonisti dopamina (metoklopramid, haloperidol), antagonisti serotonina (ondasetron, granisetron, dolasetron, palonosetron), antagonisti NK-1 receptora (aprepitant, casopitant), kanabinoidi i benzodiazepini kod anticipacione mučnine i povraćanja (10).

Tabela br. 1. Tretman muke i povraćanja kod hemioterapije

Emetogeni potencijal	Pre hemioterapije	Posle hemioterapije
NIZAK 10%-30% (etoposid, docetaxel, gemcitabin)	Deksametazon 12mg PO/IV Metoclopramid 10-40mg IV/PO	Nema rutinske profilakse
UMEREN 30-90% (carboplatin)	Deksametazon 8mg PO/IV Serotonin 5HT3 antagonista: -granisetron 1 mg IV ili -ondansetron 8mg IV ili -palonosetron 0.25mg IV aprepitant 125mg PO	-aprepitant 80mg 2.-3.dan
VISOK > 90% (cisplatin)	Deksametazon 12 mg PO/IV Serotonin 5HT3 antagonista: -granisetron 1 mg IV -ondansetron 8 mg IV -palonosetron 0.25mg IV aprepitant 125mg PO +/-lorazepam 0,5-2mg PO	-Deksametazon 12 mg PO/IV 2.-4.dan -aprepitant 80mg 2.-3.dan +/-lorazepam 0,5-2mg PO 2-4.dan

PALIJATIVNE PROCEDURE KOD KOŠTANIH METASTAZA

Koštane metastaze su česta komplikacija kod bolesnika sa rakom pluća. Tokom bolesti 30-40% bolesnika razvija koštane metastaze.

Koštane metastaze prati jak bol, a kao komplikacije se mogu ispoljiti patološka fraktura, kolaps pršljenkog tela sa kompresijom kičmene moždine i hiperkalcemija.

Lečenje podrazumeva kontrolu bolesti primenom sistemske hemioterapije ukoliko je ona moguća, palijativnu antidoloroznu iradijaciju kao i ortopedске procedure stabilizacije nosećih delova skeleta.

Primena bisfosfonata u cilju smanjenja povećane koštane razgradnje i uspostavljanja ravnoteže između aktivnosti osteoklasta i osteoblasta je opravdana. Sem toga što smanjuju bol, preveniraju komplikacije, popravljaju funkcionalni status pacijenata, njegovu mobilnost i kvalitet života.

Radioterapija ima antidolorozni efekat i sprečava dalji razvoj osteolitičkih i osteoplastnih promena, smanjuje rizik za nastanak patoloških fraktura, a poboljšava stanje ukoliko je ona već prisutna. Antidolorozni učinak radioterapije nije proporcionalan veličini doze zračenja. Najnižom efikasnom jednokratnom dozom se smatra doza od 8 Gy, jer omogućava dobru kontrolu bola. Krajnja odluka o dozi i broju frakcija zavisi od performans statusa bolesnika, lokalizacije metastaze i dužine očekivanog preživljenja.

Hirurške fiksacije se mogu preporučiti u odabranim slučajevima kod bolesnika u dobrom opštem stanju i sa očekivanim dužim vremenom preživljavanja.

PALIJACIJA MOŽDANIH METASTAZA

Moždane metastaze su česta komplikacija kod bolesnika sa rakom pluća. Tokom bolesti 20-40% bolesnika razvija moždane metastaze.

Kod bolesnika sa moždanim metastazama plućnog raka moguće je primeniti jedan ili više terapijskih postupaka.

- medikamentozna terapija podrazumeva primenu sistemskih kortikosteroida u cilju smanjenja moždanog edema. Mogu se davati uporedo sa kratkotrajnom višednevnom infuzijom rastvora Manitol ili hipertone glikoze,
- radioterapija celog mozga
- hirurška resekcija solitarnih moždanih metastaza
- stereotaksična radiohirurgija (gama knife) kojom se tretiraju manje intrakranijalne lezije jednokratnim aplikovanjem visokih doza

fokusiranog transkutanog zračenja kod pacijenata sa stabilnom bolešću. Može se izvoditi sama ili u kombinaciji sa radioterapijom celog mozga.

PALIJACIJA ANEMIJA

Anemija predstavlja smanjenje broja eritrocita uz sniženje vrednosti hematokrita i hemoglobina. Smatra se da 50-70% bolesnika sa NSCLC razvija anemiju tokom bolesti, a približno 30% bolesnika ima tešku i po život opasnu anemiju. Povišen rizik za njenu pojavu imaju bolesnici stariji od 60 godina, sa gubitkom telesne težine i većom kumulativnom dozom platine koja deluje kao mijelosupresorni agens i oštećuje renalnu produkciju eritropoetina.

Anemija	Hgb g/l	NCI	WHO
I stepen (blaga)		>100	95-109
II stepen (srednja)		80-100	80-94
III stepen (teška)		65-80	65-79
IV stepen (opasna po život)		< 65	< 65
V stepen		smrt	

Uzroci nastanka anemije su mnogobrojni. Može nastati kao posledica primene hemioterapije, radioterapije, postojanja koštanih metastaza, malnutricije, neadekvatnog odgovora kostne srži na eritropoetin, krvarenja i hemoliza.

Usled anemije dolazi do smanjenog transporta kiseonika u organizmu i konsekutivne hipoksije organa što dovodi do brojnih fizioloških i metaboličkih poremećaja sa razvojem različitih fizičkih i psihičkih simptoma. U kliničkoj slici dominiraju zamor, malaksalost, smanjenje tolerancije na fizički napor, tahikardija, bledilo, glavobolje, nesvestica i depresija.

Anemija u bolesnika sa rakom pluća se smatra prediktorom lošeg ishoda lečenja i lošijeg preživljavanja, u sklopu drugih okolnosti koji prate terminalni stadijum bolesti.

Lečenje anemije podrazumeva primenu transfuzija dekantiranih eritrocita u slučajevima teške ili simptomatske anemije. Efekat nastupa brzo, ali je kratkotrajan. Rekombinovani humani eritropoetin, kod umerene anemije (Hgb 9-11 g/l) podiže nivo Hgb, smanjuje broj transfuzija, popravljajući kvalitet života, ali nema učinka na teške forme anemije.

PALIJACIJA MALAKSALOSTI, DEPRESIJE I DRUGIH SIMPTOMA

Malaksalost je subjektivan osećaj fizičkog, emotivnog i psihičkog zamora ili iscrpljenosti koja je povezana sa karcinomom ili njegovim tretmanom, a nije proporcionalna prethodnoj fizičkoj aktivnosti. Zavisna je od pridruženih stanja kao što su anemija, loše kontrolisan bol, depresija, nutritivni status, prisutnih komorbiditeta, poremećaja sna i nuspojava na lekove. Tretman podrazumeva upotrebu psihostimulanasa, megestrol acetata, kortikosteroida, psihoterapije, korekciju anemije i tretman prisutnih komorbiditeta.

Depresija je prisutna kod 15-25% bolesnika i manifestuje se tugom, osećajem bespomoćnosti, bezvrednosti i beznađa, gubitkom interesa za dotadašnje aktivnosti, slabljenjem koncentracije, poremećajem sna, gubitkom apetita, razmišljanjem o smrti. Faktori koji utiču na njen nastanak su slabo kontrolisana bol, uznapredovala bolest, postojanje fizičkog oštećenja ili naruženosti, pozitivna lična ili porodična anamneza, alkoholizam, nedostatak podrške porodice. Treba je prepoznati i lečiti na vreme. Lečenje podrazumeva kombinaciju anti-depresiva, konsultaciju psihijatra i psihologa (16).

Anksioznost kod bolesnika sa rakom pluća je često uzrokovana jakim bolovima, telesnim invaliditetom, samoćom, slabim uspehom u lečenju. Ukoliko je uzrokovana moždanim metastazama sa neurološkim ispadima lečenje kortikosteroidima može provocirati i pogoršati stanje anksioznosti. Stanje veoma intenzivne anksioznosti naziva se panika. Pacijenti tada mogu ispoljiti dispneju, drhtanje, znojenje, tahikardiju, mučninu, vrtoglavicu, povraćanje, različite senzacije, strah. Napad panike pože trajati i do nekoliko sati. U tretmanu anksioznosti pacijenta bitno je pružiti mu adekvatno i dovoljno informacija o bolesti i mogućnostima lečenja. Indikovana je medikamentozna terapija u kombinaciji sa psihoterapijom, grupnom terapijom ili relaksacionom terapijom.

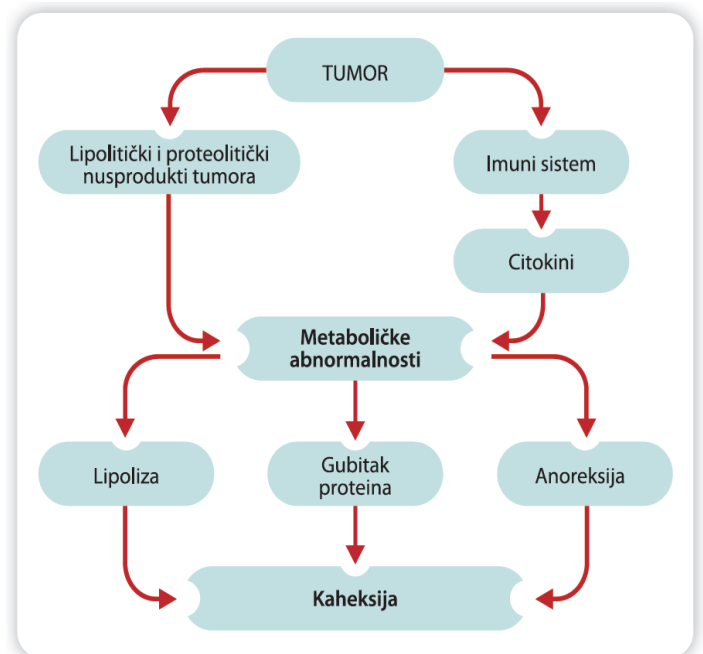
PALIJATIVNE PROCEDURE KOD ANOREKSIČNO-KAHEKTIČNOG SINDROMA

Anoreksijom se definiše simptom gubitak apetita ili želje za unosom hrane dok kaheksija predstavlja kompleksan sindrom koji sem gubitka telesne težine i masnog tkiva prati i gubitak mišićne mase. Ovaj sindrom često prati tumore pluća, pankreasa i gornjeg dela digestivnog trakta.

Anoreksično-kahektični sindrom (AKS) karakteriše gubitak telesne težine zbog smanjenog kalorijskog unosa ali i postojanje kompleksnih metaboličkih poremećaja za koje su odgovorni brojni medijatori kao lipolitički i proteolitički nusprodukti tumora i prokahektični citokini imunog sistema, od koji je najznačajniji Cachectin (Faktor Tumorske Nekroze).

U nastanku AKS antineoplastična terapija može imati udela zbog nastanka mukozitisa, mučnine, povraćanja, dijareje, konstipacije (11). Radioterapija može takođe uticati na pojavu ovog sindroma zbog pratećeg radijacionog ezofagitisa i suvoće usta.

Loša kontrola bola, depresija, starost, fizička neaktivnost takođe doprinose pojavi ovog sindroma.



Slika br. 1. Primarni uzroci gubitka telesne mase kod onkoloških bolesnika

Gubitak telesne mase je loš prognostički faktor (13). Potrebno je što ranije prekinuti krug anoreksije i gubitka telesne mase kontrolom simptoma (mučnine, povraćanja, bola, depresije), uz pravilan kalorijski unos, primenu suplemenata i farmakološkim pristupom.

Lečenje kancerske kaheksije podrazumeva i primenu hiperkalorijske ishrane, glikokortikosteroida, megestrol acetata, antisero-toninskih lekova, prokinetičkih agenasa itd. Savetuje se ishrana sa češćim i manjim obrocima, hranljivim użinama, daje se prednost obrocima sa visokim sadržajem proteina i kalorija, savetuje mekša, hladna

ili ledena hrana (jogurt, milk šejk...), izbegavanje uzimanja tečnosti tokom obroka i td. (12)

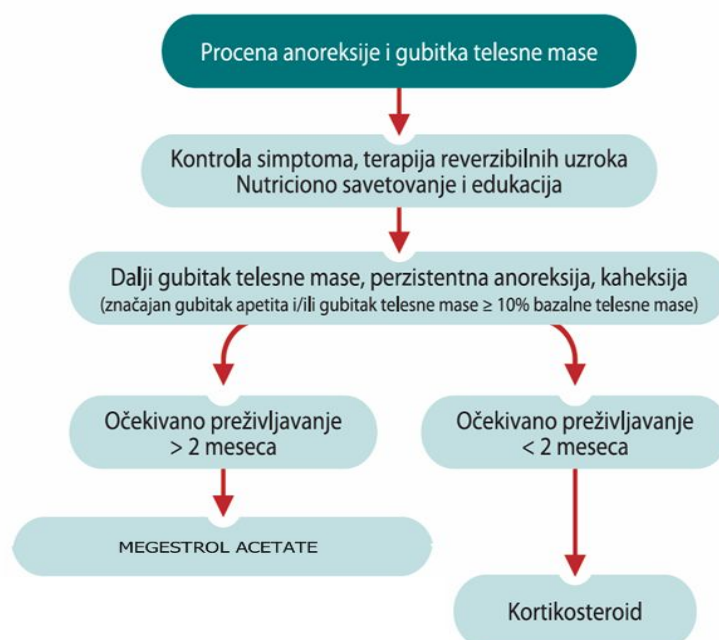
Glikokortikosteroidi se široko primenjuju u palijativnom tretmanu simptoma izazvanih malignim tumorom iako imaju limitirani efekat na simptome kao što su apetit, kalorijski unos, osećaj boljeg stanja. Oni imaju značajan efekat na mučninu, poboljšavaju asteniju i kontrolu bola, ali nisu pokazali nikakav efekat na povećanje telesne težine. Nijedan glikokortikosteroid nema prednost u odnosu na drugi u stimulaciji apetita. Preporučuje se primena u toku jedne nedelje, a nastavak samo u slučaju dobrog odgovora. Ordiniraju se ujutru, uz doručak ili podeljeno u dve doze. Mehanizam

delovanja glikokortikosteroida na apetit se ogleda u:

-inhibiciji stvaranja ili oslobađanja proinflammatoryh citokina (TNF-alfa, IL-1) koji direktno smanjuju kalorijski unos

-ili preko anoreksigenih medijatora (leptin, CRF, serotonin) koji povećavaju kalorijski unos.

Megestrol acetate je sintetski, oralno aktivni derivat progesterona koji poboljšava apetit, kalorijski unos i nutritivni status. Adekvatno doziran ispoljava dozno zavisani benefit, a adekvatno (rano) uvođenje u terapiju gubitka apetita i telesne mase sprečava nastanak tumorne kaheksije (13,14,15).



Slika br. 2. Terapijski algoritam kod kancerske kaheksije

LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO). WHO definition of palliative care 2007. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> Accessed May 2011.
2. Griffin JP, Koch KA, Judith E. Nelson JE, Cooley ME. Palliative Care Consultation, Quality-of-Life Measurements, and Bereavement for End-of-Life Care in Patients With Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). CHEST 2007; 132:404S–422S.
3. Junger S, Pestinger M, Elsner F, Krumm N, Radbruch L. Criteria for successful multiprofessional cooperation in palliative care teams. Palliative Medicine 2007; 21:347-354.
4. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in Lung Cancer Chest 2007; 132:368S-403S.

5. Farrar JT, Berlin JA, Strom BL. Clinically important changes in acute pain outcome measures: a validation study. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:406–411.
6. Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika ; Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, april 2011.
7. WHO Guidelines: Cancer Pain relief (2nd edition), World Health Organisation, Geneva 1996.
8. Bierdrager E, Lampmann LE, Lohle PN, Schoemaker CM, Schijen JH, Palmen FM, van der Heul C Endovascular stenting in neoplastic superior vena cava syndrome prior to chemotherapy or radiotherapy. *Neth J Med.* 2005 Jan;63(1):20-3.
9. Anđelković D., Koledin M., Anđelković A., Milošević M. Poboljšanje kvaliteta života pleurodezom talkom kod pleuralnih izliva maligne etiologije *Medicina danas* 2005, vol. 4, br. 1-2, str. 47-51
10. Roila.F, Herrstedt.J, et al.Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference, *Annals of oncology* 21 (Supl.5): v232.243, 2010
11. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* 1980;69:491-497 Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol.* 1995;22(suppl.2):98-111
12. Eating Hints FOR CANCER PATIENTS Before During &After Treatment, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH National Cancer Institute
13. Inui A.*Ca Cancer J Clin* 2002;52:72-91
14. McQuellon et al. *Int J. Radiation Oncology Biol.Phys.*Vol 52, No 5, 2002
15. Ginsberg RJ, et al. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 5th ed. 1997;858-911
16. Hopwood P. Stephens BJ. Depression in patients with lung cancer : prevalence and risk factors derived from quality-of-life data.*J Clin Oncol* 2000; 18:893-903.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Molimo autore da se prilikom pripremanja svog rukopisa za štampanje u PNEUMON-u pridržavaju ovih upustava, a u skladu s **Vankuverskim pravilima i Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima** (v. Srpski arhiv, posebno izdanje, 2002/1).

PNEUMON prima originalne radove, koji nisu štampani na drugom mestu. Prihvataju se takođe i radovi, koji su usmeno prikazani na naučnim skupovima, radovi koji su dopuna ranije objavljenih prethodnih saopštenja i radovi koji nisu štampani u celini (npr. samo u vidu apstrakta). Rukopise slati u dva primerka na adresu:

Uredništvo časopisa PNEUMON,
Glavnom uredniku,
Institut za plućne bolesti,
Put doktora Goldmana br. 4
21204 Sremska Kamenica

PNEUMON ne odgovara za izgubljene rukopise. Prihvaćeni rukopisi postaju trajna svojina časopisa, te se ne mogu publikovati na drugim mestima bez pismene dozvole autora i časopisa.

RUBRIKE ČASOPISA

1. UVODNIK (Editorial). Objavljuje se povremeno sa opštom ili specijalnom tematikom od uglednih stručnjaka ili samog uredništva.

2. ORIGINALNI RADOVI koji su rezultat sopstvenih i reproduktibilnih istraživanja, dokumentovani dovoljnim obimom i s jasnim zaključcima.

3. PREGLEDNI ČLANCI su radovi informativnog karaktera, nevezana za izvorna istraživanja, koja daju više-manje celovit pregled nekog problema.

4. PRIKAZI SLUČAJEVA donose kazuistiku iz prakse s kratkim teoretskim uvodom. Ovi stručni radovi - prikazi su, po pravilu, od najveće koristi praktičarima.

5. AKTUELNI PROBLEMI: Radovi ove rubrike obrađuju kratko savremene teme i probleme s ciljem informacije i edukacije bez zahteva za

sveobuhvatnost. Tu spadaju i manji problemi iz svakodnevnih prakse koji će se povremeno štampati pod nazivom: "IZ PRAKSE - ZA PRAKSU" (Zapažanja, mišljenja, problemi).

6. OSTALE, NESTALNE RUBRIKE su Izveštaji s kongresa i sastanaka, Pitanja i odgovori, In memoriam (nekrolozi), Vesti, Saopštenja, Prikazi knjiga, Izvodi iz literature, Pisma uredništvu i dr.

Radovi za rubrike 1-5 podležu recenziji.

TEHNIČKA UPUTSTVA

Rukopise pisati pisačom mašinom ili štampati na belom bezdrvnom papiru, formata A-4, samo s jedne strane papira, koristeći **dvostruki prored**. Stranice označiti brojevima počev od strane s naslovom. Margine: levo 4 cm, desno najmanje 2,5 cm. Na jednoj strani ne treba da bude više od 25-30 redova kucanog teksta.

NASLOVNA STRANICA U zaglavlju navesti ustanovu iz koje dolazi rad (puni naziv), nešto niže, centrirano jasan i kratak naslov rada (bez skraćenica). Ispod naslov napisati imena i prezimena autora, ne skraćujući imena, ali bez titula. Broj autora u proseku ne bi trebalo da bude veći od 5. Na dnu prve - naslovne strane, se stavlja ime i prezime prvog autora sa titulama i punom adresom, i ev. zahvale, obaveštenja za fusnote.

Molimo koautore da prilože vlastoručno potpisanu izjavu o saglasnosti za tekst a sve autore za izjavu da rad do sada nije nigde štampan.

KRATAK SADRŽAJ rada na sprskom ("SAŽETAK") i engleskom ("SUMMARY") treba otkucati na sledećoj, drugoj stranici. Sažetak, ne duži od 200 (izuzetno 250) reči, **treba da sadrži suštinu rada (cilj, metodi, rezultati) i zaključak** (slično panel-u). Autori bi trebalo da znaju, da od kvaliteta Sažetka zavisi da li će se potencijalni čitalac upustiti u detaljno čitanje dotičnog rada, a da je Summary većinom jedini mogući pristup radu od strane većine čitalaca izvan Jugoslavije. Zbog toga bi autori trebali posvetiti punu pažnju prilikom sastavljanja Sažetka, odn. Summary-a.

KLJUČNE REČI. Ispod srpskog i engleskog sažetka treba napisati 3-10 ključnih reči odn. "key words" koji će pomoći u svrstavanju i traženju članka (po mogućstvu koristiti spisak "Medicinski predmetni nazivi" - "Medical Subject Headings" (MeSH).

TEKST saopštenja, naročito istraživačkog, deli se obično (ali ne i obavezno) u poglavlja: Uvod. Metod (i Ispitanici, odn. materijal), Rezultati, Diskusija i Zaključak. Na kraju se piše spisak korišćene Literature (Bibliografija). Druge vrste radova (Pregledni članak, Prikaz slučaja, i dr.) mogu imati drugi oblik i podelu.

UVOD donosi razloge rada i njegove ciljeve u kratkim crtama, bez iznošenja vlastitih rezultata i zaključaka.

METODI (i ispitanici, odnosno materijali) opisuje način izbora predmeta ispitivanja, njihovo ev. grupisanje, zatim metode ispitivanja, upotrebljene uređaje i aparate (naziv proizvođača u zagradi), literaturne podatke o korišćenim metodama. Ovamo spadaju i upotrebljeni statistički metodi i etički metodi (da li su ispitivanja ili eksperimenti u skladu sa Helsinškom deklaracijom).

REZULTATI se prikazuju u logičnom redosledu tekstom, tabelama i ilustracijama. Izdvajati važne rezultate izbegavajući nepotrebno ponavljanje.

DISKUSIJA ističe nove i značajne aspekte rada - studije, bez ponavljanja detalja. Rezultate treba uporediti s rezultatima relevantnih studija, povezati zaključke s ciljevima, izbegavajući nekvalifikovane tvrdnje, posebno one koje ne proizilaze iz postignutih rezultata. Ne isključuje se mogućnost hipoteza, naznačenih kao takve, kao i davanje preporuka za dalja ispitivanja.

ZAKLJUČAK treba da bude sasvim kratak, te da sadrži samo najbitnije momente.

LITERATURA - REFERENCE Navode se oni izvori koji su korišćeni u samom radu. Literatura se navodi **numerisana redosledom kojim se radovi pominju (ponavljaju) u radu.** Iste brojeve u zagradama koristiti u samom tekstu. Kod ponovnog citiranja istog izvora ili navoda u tabeli - legendi označiti brojkom korišćenom pri prvoj pojavi dotične reference. Reference citirati prema "Vankuverskim pravilima", kako to pokazuju sledeća uputstva i primeri:

Članci u časopisima: Posle rednog broja navode se autori, i to prvo prezime, zatim početno slovo imena bez tačke, razdvojena samo zarezom od prezimena sledećeg autora, ukoliko ih ima više. Posle poslednjeg autora sledi tačka, razmak i naslov članka, pa skraćeni nazivi časopisa (prema Index Medicus-u) zatim sledi godina, volumen časopisa, prva i poslednja stranica navedenog članka.

(Primer: u većini časopisa ovi podaci se mogu naći uz naslov članka ili iza sažetka).

Primer: Gribbin HR, Gardiner IT, Pride NB. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. Clin Sci 1983; 64:485-7.

Ako je organizacija autor: The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI) - a randomized placebo controled international trial. Eur Hearj J 1985; 6:199-226.

Knjige, monografije: Prezime i prvo slovo imena autora, naziv knjige, redni broj izdanja, mesto izdanja, izdavač, godina izdanja, stranice koje su korišćene.

Primer: Petro W, Netzer N. Schlafapnoe Screening, II Ed, Muenchen, Dustri, 1991, 22-9.

Poglavlje u knjizi ili zborniku: Autori i naslov poglavlja na gore opisan način. Sledi "In:" ili "U:", pa prezime i prvo slovo autora (editora) knjige ili zbornika što se označava sa (Edt) ili (Edts) (u zagradi), naslov knjige odn. zbornika, a dalje sledi sve što je navedeno pod primerom knjige. Ako se ne radi o Zborniku podaci završavaju paginacijom (pp) a kod Zbornika se navodi naziv, mesto i vreme održavanja sastanka.

Primer-knjiga: Daves GS. Transition to extrauterine life. In: Oliver TK (Edt). Respiratory adaptation. US Public Health Service Publication 1432, Washington DC 1988, 1158-60.

Primer-Zbornik: Ulmer WT. Akute respiratorische Insuffizienz bei obstruktiven Syndrom. U: Tabori Đ, Čonkić B, Lazić D (Edts), Simpozium o akutnoj respiratornoj insuficijenciji, Sremska Kamenica, 1-3. aprila 1971, 19-24.

PRILOZI Fotografije, crteži, grafikoni se ne lepe na hartiji gde je kucan tekst, već se označeni prilažu u posebnoj koverti s posebno priloženim tekstom uz slike - legendama. Umesto originalnih crteža, radiograma i sl. treba poslati oštre, sjajne crno-bele fotografije (127 x 173mm). Legenda se ne nalazi na ilustracijama već na posebnom prilogu. Svaka slika mora biti označena na poledini nalepnicom: broj slike, ime autora i oznaka za položaj tj. gornji rub slike odgovarajućom strelicom. Fotografija bolesnika mora biti takva da se osoba ne može prepoznati (ime, lice). Broj ovih priloga ne bi trebalo da bude veći od 5. Mesto priloga označiti u tekstu.

Tabele ne davati u foto-obliku već se kucaju posebno ili u sam tekst. Ako su posebno priložene, njihovo mesto mora biti označeno u tekstu. U priloženim legendama treba objasniti znake,

skraćenice. Grafički prilozi i tabele moraju imati nazive (naslove).

MERNE JEDINICE Dužine, visine, težine - mase i zapremine se izražavaju u metričkim jedinicama (m, kg, l) ili njihovim delovima. Temperatura: stepeni Celzijusa. Krvni pritisak u kPa ili mmHg, ostalo u SI sistemu.

SKRAĆENICE I ZNACI Koristiti standardne skraćenice: kod prve pojave

Skraćenice prvo ispisati pun naziv i odgovarajuću skraćenicu - simbol u zagradi. Dalje se može koristiti samo skraćenica. U slučaju većeg broja skraćenica treba ih prikazati sa objašnjenjima

u posebnoj tabeli na početku rada posle Sažetka a pre teksta ili nakon bibliografije.

Rukopisi u elektronskoj formi

Ukoliko se rad podnosi u elektronskoj formi potrebno je:

- priložiti štampani tekst rada
- priložiti rad na CD-u

Radovi koji ne odgovaraju navedenim uputstvima će se morati vratiti na ispravku i dopunu što znatno odgađa publikaciju i otežava rad Redakcije. Molimo stoga da se podnose tehnički što besprekorniji rukopisi.

REGISTAR AUTORA

A

Anđelković Aleksandra 103

B

Balaban Gordana 37

Bijelović Milorad 61

Budišin Evica 37

Bursać Daliborka 75

J

Jovanović Svetlana 37

K

Karan Pena Slobodanka 55

Kopitović Ivan 69

L

Lalić Nensi 37

P

Perin Branislav 5, 37

S

Sečen Nevena 75

Stanić Jelena 103

Stojanović Goran 37

Stojanović Miloš 55

Stojšić Vladimir 19

Š

Šarčev Tatjana 5, 75

T

Tepavac Aleksandar 75, 87

V

Velikić Sazdanić Danica 75

Vukoja Marija 69

Z

Zarić Bojan 19, 37

REGISTAR KLJUČNIH REČI

B			N	
bolesnik	67		nemikrocelularni karcinom bronha	19
			niskodozni CT	5
C			P	
Ciljana terapija	19		palijativna terapija	103
			performans status	103
E			plućna ekologija	37
EGFR	19		plućna funkcija	
			preživljavanje	87
			procena operabilnosti	67
			profilaktičko zračenje glave	87
I			R	
incidenca	5		radioterapija	87
interventna bronhologija	37			
K			S	
karcinom bronha	5, 37, 67, 87, 103		skrining	5
komorbiditeti	103			
M			T	
molekularna terapija	19		test opterećenja	63
mortalitet	5			

INDEX KEY WORDS

C					
comorbidity		104		P	
				palliative treatment	104
I				performance status	104
incidence		5		prophylactic cranial irradiation	88
interventional bronchology		38		pulmonary oncology	38
				R	
L				radiation therapy	88
low dose CT		5		S	
lung cancer	5, 38, 88, 104			screening	5
				survival	88
M					
mortality		5			